



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Química

**"Efecto de Diferentes Agentes Antihipertensivos
Sobre la Respuesta al Reflejo Ortostático"**

T E S I S

Sustentante: María del Rosario Escamilla Sandoval

Carrera: Químico Farmacéutico Biólogo

Año: 1983



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION

Una parte importante del desarrollo de un fármaco consiste en predecir los efectos secundarios que podrían presentarse durante su uso en la clínica. La hipotensión ortostática es un problema que frecuentemente se produce durante el tratamiento de la hipertensión arterial y que ha ocupado la atención de los investigadores desde hace tiempo; sin embargo, la mayoría de los modelos experimentales postulados hasta hoy para tratar de evaluar este efecto no son del todo satisfactorios, puesto que utilizan o bien animales anestesiados (1, 2, 3, 4) en los que el mecanismo reflejo que entra en juego durante los cambios posturales podría estar modificado, o animales normotensos, los cuales carecen del componente neurogénico que acompaña a la hipertensión (5 y 6).

La hipotensión ortostática es una alteración que se presenta en individuos que por diversas causas son incapaces de mantener el nivel de la presión arterial normal al adoptar la posición erecta.

Los primeros trabajos que se hicieron sobre el tema se abocaron a la comprensión del proceso mediante el cual el organismo normal puede compensar la caída de presión que se produce al cambiar de posición horizontal a la vertical; inicialmente se dió gran importancia a la influencia ejercida por la fuerza de gravedad sobre las alteraciones circulatorias ocurridas durante los cambios posturales. Mayerson observó que pese al estancamiento de la sangre en las regiones inferiores del cuerpo, los animales normales no sufren una caída brusca de la presión sistémica, lo que lo llevó a pensar en la existencia de al

gún mecanismo interno compensatorio. Sin embargo, tal mecanismo no empezó a aclararse hasta que el mismo autor demostró que la eliminación de los nervios barorreceptores en el perro impide a estos animales mantener el nivel de la presión arterial al modificar su posición (7 y 8).

Posteriormente, Constantine (2) encontró que en el perro anestesiado, la remoción de las fibras barorreceptoras del seno carotideo provoca una inhibición de la respuesta compensatoria a la oclusión carotidea, así como una incapacidad para compensar la caída de presión producida al adoptar la postural vertical.

Pruss y Col. (3) realizaron un experimento con el objeto de determinar con mayor precisión el mecanismo involucrado en la compensación de la presión durante los cambios posturales. Utilizaron perros anestesiados, los cuales fueron colocados en una tabla que permitía girar 90° la posición del animal. Se encontró que la respuesta compensatoria a la adopción de la postura erecta se puede dividir en dos fases: la primera se caracteriza por una hipotensión inicial seguida por un aumento gradual de la presión hasta alcanzar una meseta y la segunda en la que se mantiene el mismo nivel. Sus resultados mostraron que los antiadrenérgicos neuronales inhiben la primera fase de la compensación, aunque la presión aumenta lentamente durante la segunda; por el contrario, la adrenalectomía impide mantener el nivel de presión durante la segunda fase. Usando ambos procedimientos se inhibe totalmente el reflejo ortostático. Sus hallazgos parecen indicar que la primera fase del reflejo está mediada por una descarga de las terminaciones adrenérgicas nerviosas; mientras que la segunda se efectúa a expensas de las catecolaminas circulantes.

Por otra parte, Baum (9) realizó un estudio comparativo entre los efectos de hipotensión ortostáticos y la inhibición simpática producida por ciertos antihipertensivos. Encontró que los agentes que no producen inhibición de la transmisión adrenérgica en la rata, como son el minoxidil, la clonidina y la metildopa, tampoco bloquean el reflejo ortostático y rara vez producen episodios de hipotensión ortostática en humanos. En cambio, aquéllos que bloquean la respuesta presora a la estimulación simpática y además inhiben la respuesta compensatoria al cambio de la posición horizontal a la vertical, muy probablemente producirán estasis sanguínea ortostática, entre ellos, la prazosina, la fentolamina, la guanetidina y la mecamilamina (10).

Recientemente, Mitzuhiko y Miura encontraron que al estimular eléctricamente el núcleo fastigial del cerebelo de gatos anestesiados, se produce un repentino aumento en la presión sanguínea, al que llamaron "respuesta presora fastigial" (11). Este hallazgo los llevó a suponer que, puesto que las fibras nerviosas del seno carotideo terminan en el núcleo reticular de la médula, y ya que éste núcleo recibe proyecciones de la zona fastigial, dicha zona podría funcionar como sitio de interacción entre el cerebelo y los reflejos barorreceptores.

Posteriormente, Doba y Reis (12) también en gatos anestesiados encontraron que las lesiones en el núcleo fastigial provocan una inhibición de los reflejos cardiovasculares que se activan al adoptar la postura vertical, específicamente aumentando la magnitud de la hipotensión inicial, incrementando el período de latencia de la primera fase compensatoria e inhibiendo totalmente la segunda fase.

En otro estudio, Antonaccio investigó la influencia que ejercen algunos antihipertensivos sobre el reflejo ortostático y la respuesta

presora a la oclusión carotídea bilateral (OCB) en el perro anestesiado. El pinzado bilateral de las arterias carotídeas por debajo de los senos, normalmente aumenta la presión sanguínea, porque el procedimiento disminuye la presión en los senos carotídeos (1). Encontró que, sustancias como la reserpina y la clonidina que raramente producen hipotensión ortostática, suprimen la respuesta presora al OCB pero no al reflejo ortostático, contrariamente a lo que sucede con los bloqueadores simpáticos que suprimen ambos efectos.

Estos resultados apoyan los hallazgos de Doba, pues sugieren que la regulación de los reflejos cardiovasculares subsecuentes al cambio de postura no residen exclusivamente en los barorreceptores (12).

Los estudios mencionados ponen de manifiesto el hecho de que la inhibición o atenuación del sistema nervioso simpático trae como consecuencia una pérdida o disminución de la capacidad para mantener un nivel normal de presión al adoptar la postura vertical. Puesto que un gran número de los agentes antihipertensivos que se usan actualmente llevan a cabo sus efectos, precisamente mediante la depresión de la transmisión adrenérgica, no es de sorprender la frecuencia con que se reportan casos de hipotensión postural.

De aquí la importancia de contar con un modelo que permita predecir la posibilidad de que un antihipertensivo pueda presentar este problema, aún antes de que llegue a la fase clínica.

En 1969, Parra y Vidrio (6) propusieron un modelo en el que se utilizan conejos despiertos, colocados en un dispositivo que permite variar su posición de horizontal a vertical en forma manual. En dicho modelo se evaluó la capacidad de diversos agentes antihipertensivos, para producir episodios de hipotensión ortostática en el conejo normotenso.

Sus resultados mostraron que, substancias como la guanetidina, la fenoxibenzamina y la mecamilamina, que actúan interfiriendo de alguna manera con la función simpática, bloquean el reflejo ortostático normal en el conejo, dato que concuerda con los informes obtenidos de pacientes. Aunque los efectos del ortostatismo sobre la presión arterial obtenidos a través de este modelo experimental no pueden considerarse estrictamente análogos a los que se observan en el hombre, (en el conejo los mecanismos reguladores que entran en juego durante los cambios posturales son menos finos, pues tienden a sobrecompensar el efecto, y por lo tanto, a elevar la presión al adoptar el animal la posición vertical), es posible observar el bloqueo del reflejo inducido por ciertos antihipertensivos, lo cual parece guardar una buena correlación con los reportes clínicos. Sin embargo, tanto el modelo anterior, como muchos otros adolecen el defecto de utilizar animales normotensos, mientras que los agentes antihipertensivos se utilizan fundamentalmente en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial.

El trabajo presente pretende evaluar (utilizando una modificación del modelo descrito anteriormente) la influencia ejercida por algunos antihipertensivos ampliamente conocidos (fentolamina e hidralacina) sobre el reflejo ortostático en conejos normotensos y en conejos con hipertensión arterial renal, y comparar tales efectos con los que producen la nifedipina y la nitrendipina, substancias de reciente desarrollo pertenecientes a una clase de compuestos conocidos genéricamente como bloqueadores del calcio por su habilidad para inhibir la entrada del calcio a la célula a través de la membrana. Este bloqueo de la entrada de calcio produce una relajación del músculo liso vascular de mamífero a través del siguiente mecanismo:

Durante la fase de excitación de las fibras musculares ocurre un incremento en la entrada de calcio transmembranal simultáneo a la liberación de calcio de su sitio de almacén en el retículo endoplásmico. Puesto que en el citoplasma celular se encuentra la adenosin trifosfatasa (ATPasa) de las miofibrillas y ésta enzima necesita iones de calcio para activarse, el rápido aumento de calcio intracelular durante la excitación muscular inicia la hidrólisis del ATP por la ATPasa, con lo que la energía del enlace fosfato es transformada en trabajo mecánico (Fig. 1).

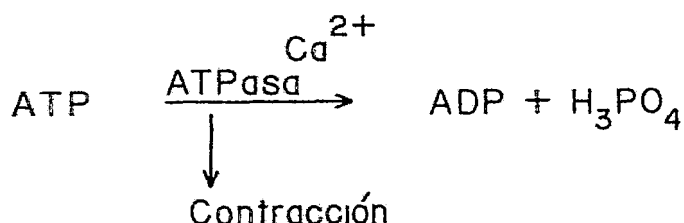


Fig. 1. Esquema que muestra la necesidad de la presencia del calcio para que la enzima ATPasa pueda convertir al ATP en ADP, liberando una molécula de fosfato. Tal fenómeno da lugar a la contracción muscular y es inhibido por los antagonistas de la entrada de calcio.

Desde el punto de vista bioquímico, el músculo que se encuentra en un medio deficiente de calcio presenta una insuficiencia para romper el enlace fosfato de alta energía, y por ende para contraerse, por lo tanto, el efecto de los bloqueadores de calcio sobre la célula muscular es una relajación. De hecho, tanto a la nifedipina como a la nifedipina se les han descrito propiedades antihipertensivas aunque la primera ha mostrado ser un potente vasodilatador, que reduce el consu-

mo de oxígeno del miocardio (13) por lo que se utiliza en la cardiopatía isquémica, también conocida como angina de pecho.

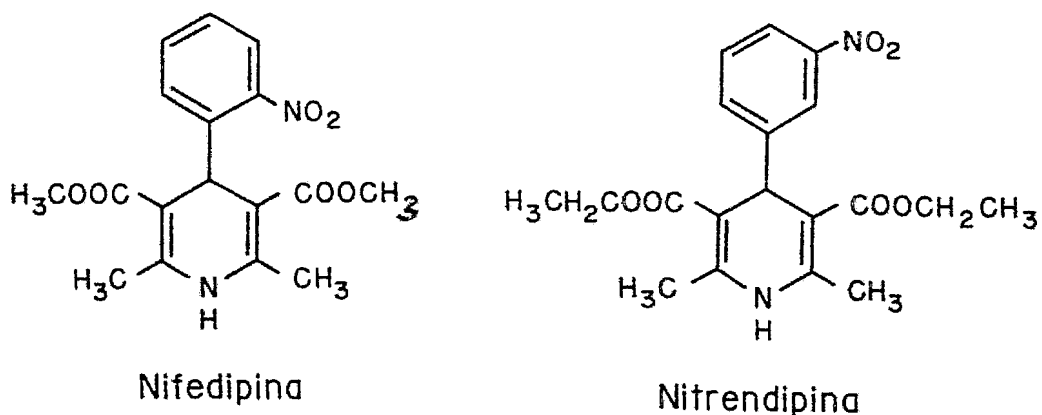


Fig. 2. Estructura química de la nifedipina y la nitrendipina, sustancias clasificadas como bloqueadores de la entrada de calcio.

Los dos compuestos poseen estructuras químicas muy semejantes, ya que ambos son dihidropiridinas con ligera variación en la posición y longitud de la cadena de sus grupos sustituyentes (Fig. 2).

A pesar de ésta similitud estructural, se han descrito diferencias en la selectividad de tales dihidropiridinas sobre diferentes músculos (14). Así, la nitrendipina parece ser más potente en relajar el músculo liso vascular que la nifedipina, razón por la cual se ha propuesto el empleo del primer fármaco en calidad de agente antihipertensivo (15). En vista de que tal posibilidad resulta interesante, en el presente estudio se decidió incluir ambas sustancias, la nifedipina y la nitrendipina, con el objeto de investigar si en los experimentos presentes, realizados en animales íntegros y despiertos, era posible detectar diferencias en su capacidad de relajar el músculo liso vascular.

La fentolamina es un bloqueador de los receptores adrenérgicos α , tanto pre como post-sinápticos, aunque informes recientes indican que en la rata hipertensa espontánea es más potente el bloqueo post-sináptico (16). Este compuesto actúa como antihipertensivo mediante la inhibición del tono vasoconstrictor simpático. Sin embargo, su uso no es muy frecuente, en función de su pobre efectividad y de la taquicardia refleja como resultado de la vasodilatación. La fentolamina se utiliza en casos especiales de hipertensión arterial severa asociada con un exceso de catecolaminas circulantes (feocromocitoma o interacciones con inhibidores de la MAO).

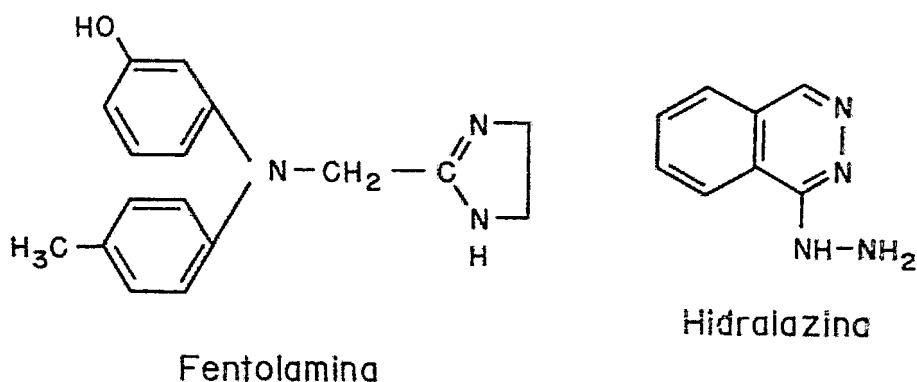


Fig. 3. Estructura química de la fentolamina y de la hidralazina, antihipertensivos de referencia que actúan, el primero por bloqueo de los receptores adrenérgicos α , y el segundo a través de inducir un fenómeno de vasodilatación directa.

La hidralazina es una ftalacina cuyo efecto antihipertensivo fue descrito originalmente en 1950. La evidencia actual indica que su efecto vasodilatador se produce mediante la relajación directa del músculo liso vascular. Produce también un aumento en la secreción de renina y estimulación cardíaca, ésta última, causada probablemente

por una respuesta refleja al descenso en la presión arterial, aunque en algunas ocasiones la taquicardia que produce parece ser mayor a la que correspondería exclusivamente al reflejo producido por la hipotensión (17).

El uso terapéutico de la hidralacina se ha mejorado en la actualidad con la administración simultánea de antagonistas adrenérgicos β , con lo que se evitan tanto la taquicardia como la secreción de renina.

MÉTODOS

Se llevaron a cabo dos series de experimentos: una con conejos normales cuya presión arterial promedio fué de 80 mmHg, y la otra con conejos a los que se les produjo hipertensión arterial a través de en volver ambos riñones con papel celofan, de 5 a 7 semanas antes del ex perimento. Los últimos animales tuvieron promedio de 125 mm Hg.

Se utilizaron animales de ambos sexos con un peso de 2.0 - 3.0 kg (en el momento del experimento) los cuales fueron colocados en una ca ja que permite variar su posición de horizontal a vertical en pocos segundos. Después de anestesiar localmente con lidocaína al 1% se ca nuló la arteria central de la oreja, introduciéndose aproximadamente un centímetro de un tubo de polietileno, con objeto de medir respecti vamente la presión arterial (PA) y la frecuencia cardíaca (FC) de ma nera continua, por medio de un captador de presión Statham P23AC y un tacógrafo Grass 7DA conectados a un polígrafo Grass 7C. El transduc tor de presión se fijó de manera que permaneciera invariabilmente a la altura de la cabeza del conejo, independientemente de la postura que éste adoptara (Fig. 4).

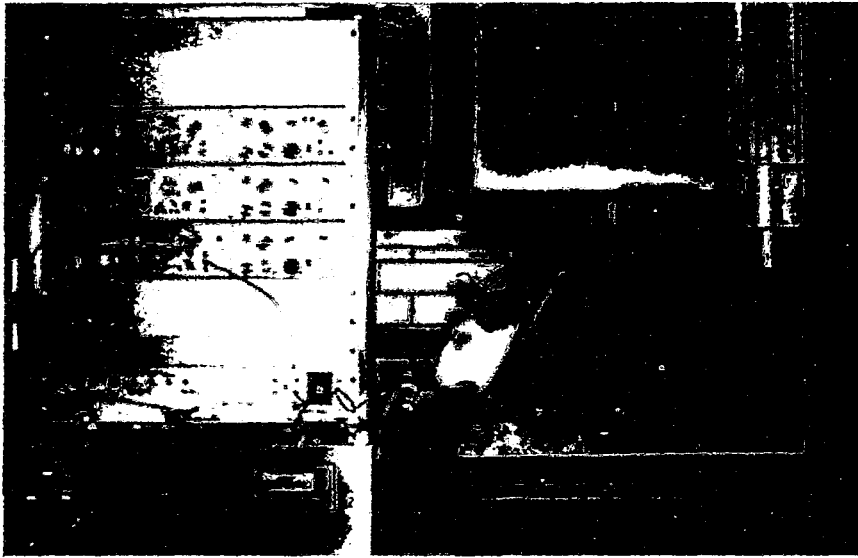


Fig. 4. Fotografía que muestra al conejo en posición horizontal. Nótese el captador de presión a la altura de la cabeza, y la lámpara de luz de sodio necesaria para evitar la inactivación de los bloqueadores del calcio que son fotosensibles.

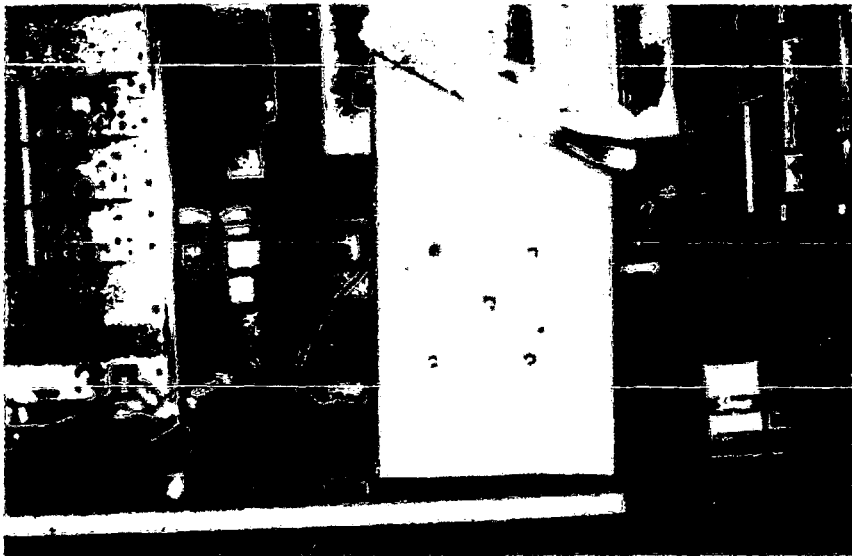


Fig. 5 Fotografía del conejo en posición vertical.

Después de obtener tres controles en los que a intervalos de cinco minutos se puso al conejo en posición vertical durante un período de 60 seg, se procedió a administrar en orden creciente cada una de las dosis del compuesto de prueba, mediante una cánula insertada en una vena de la oreja; quince min después de cada administración se registraron tres respuestas a los cambios de postura, con intervalos de cinco minutos.

Las dosis de los agentes antihipertensivos probados fueron espaciadas en orden de magnitud y la dosis más alta correspondió a la dosis máxima tolerable por vía intravenosa en los conejos concientes. En vista de que la variación de la respuesta presora al ortostatismo fué importante, el valor considerado para cada conejo, fué el promedio de los tres reflejos obtenidos después de cada dosis de la sustancia probada.

El valor cuantitativo de cada respuesta se obtuvo mediante la medición del área bajo y sobre la curva comprendida entre el trazo de la presión arterial durante los 60 seg del reflejo, y la línea correspondiente al valor control registrado inmediatamente antes de inducir la respuesta. Ese cálculo se hizo utilizando el método de los trapecios (16), mediante una computadora Apple II Plus. El valor positivo o negativo de cada respuesta indica que la presión aumentó o disminuyó respectivamente, al adoptar el animal la posición erecta, en los casos en que la presión arterial resultó bifásica, las áreas se sumaron algebraicamente. El erecto que se reporta para cada fármaco se obtuvo al promediar los valores individuales de seis experimentos.

Resultados

La posición ortostática produjo en todos los conejos un aumento en el nivel de presión arterial, el cual se mantuvo durante el minuto que permaneció el animal en posición vertical (Fig. 6). Esta respuesta pre-sora, fué de intensidad moderada en los conejos normotensos, aunque se encontró importantemente aumentada en los conejos con hipertensión arterial, siendo dicha diferencia estadísticamente significativa. La frecuencia cardiaca, por su parte, no mostró cambios importantes durante la duración del reflejo, y no hubo diferencias entre ambas poblaciones de animales (Fig. 7).

Con respecto a los valores basales de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, se observó que en los animales a los que se les produjo hipertensión, la presión arterial fué, en efecto, significativamente mayor que la de los normotensos, aunque la frecuencia cardiaca no se modificó. Por otro lado, las caídas de presión arterial producidas por cada uno de los fármacos usados, fueron mucho más pronunciadas en el caso de los conejos hipertensos, aunque el incremento de la frecuencia cardiaca fué semejante en ambos grupos de animales (Figs. 8, 10, 12 y 14). Al comparar el efecto de cada sustancia probada sobre la presión arterial se encontró que en el caso de los antihipertensivos de referencia, la fentolamina resultó ser más potente que la hidralacina y a diferencia de la segunda, no estimuló en forma importante la frecuencia cardiaca (Figs. 8 y 10). En cuanto a los bloqueadores del calcio, la nifedipina produjo una caída de presión semejante a la de la fentolamina, además de una estimulación cardiaca relacionada con la dosis (Fig. 12). La nitrendipina mostró un potente efecto dilatador del músculo liso vascular, ya que disminuyó la presión en forma sostenida

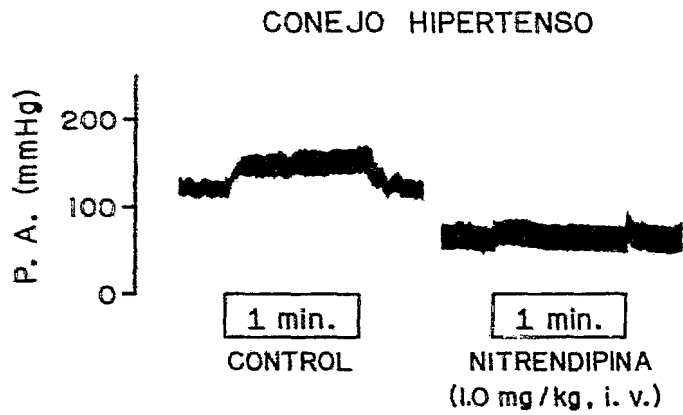


Fig. 6. Influencia de la nitrendipina sobre el efecto que produce el ortostatismo en la presión arterial de un conejo hipertenso.

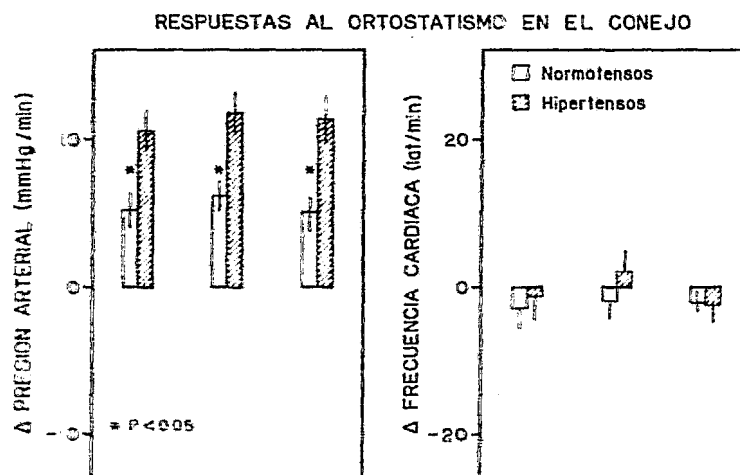


Fig. 7. Influencia de la posición ortostática sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca en conejo normotenso e hipertenso.

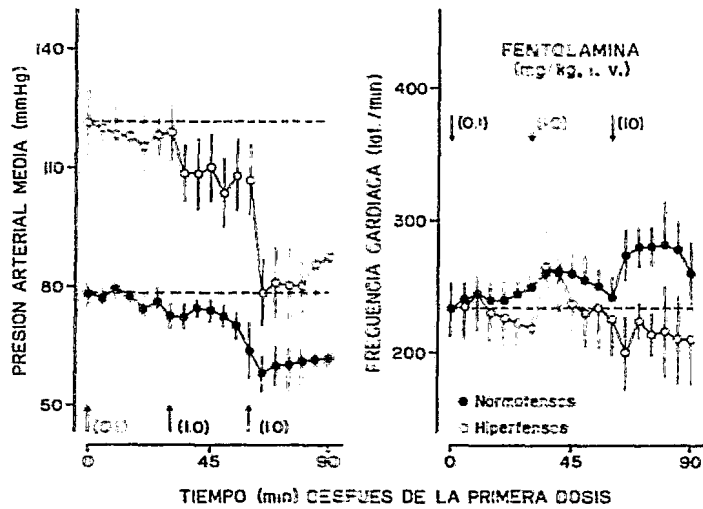


Fig. 8. Efecto de la fentolamina sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca en conejos normotensos e hipertensos.

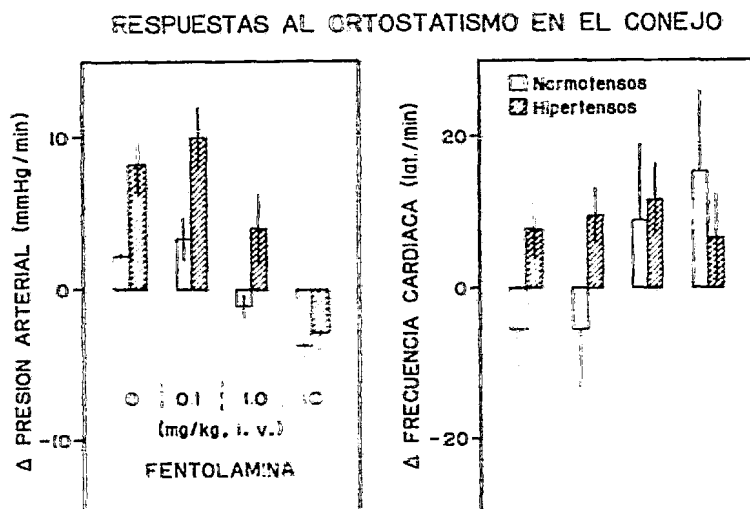


Fig. 9. Influencia de la fentolamina sobre los cambios de la presión arterial y la frecuencia cardíaca inducidos por la posición ortostática.

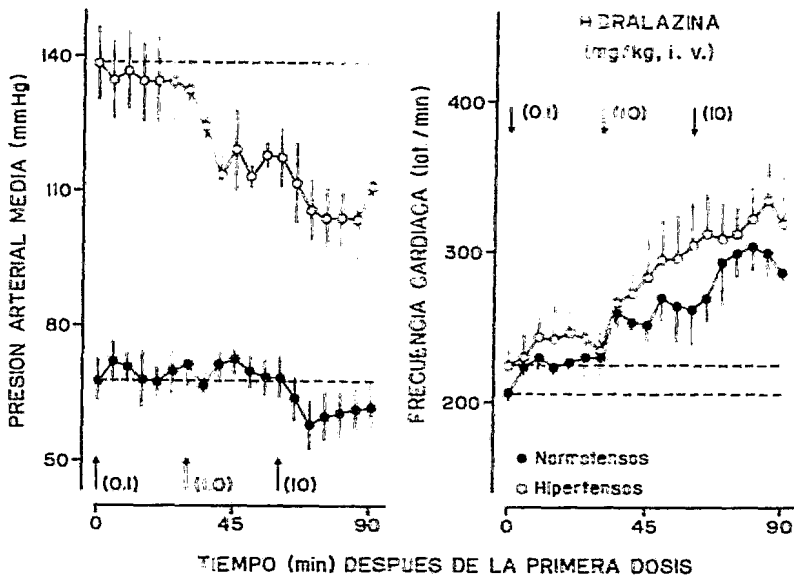


Fig. 10. Efecto de la hidralazina sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca en conejos normotensos e hipertensos.

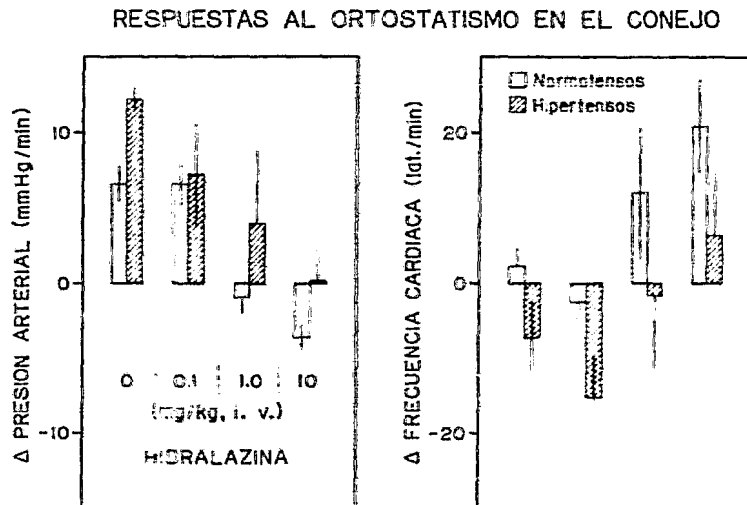


Fig. 11. Influencia de la hidralazina sobre los cambios de la presión arterial y la frecuencia cardíaca inducidos por la posición ortostática.

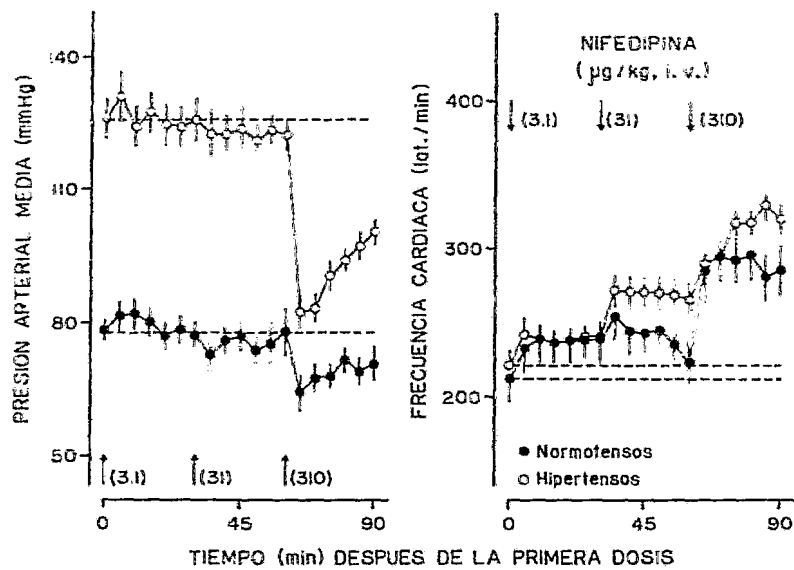


Fig. 12. Efecto de la nifedipina sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca en conejos normotensos e hipertensos.

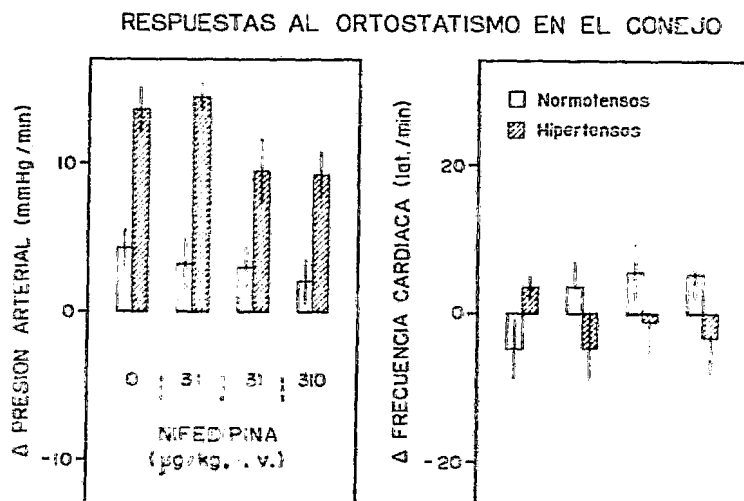


Fig. 13. Influencia de la nifedipina sobre los cambios de la presión arterial y la frecuencia cardíaca inducidos por la posición ortostática.

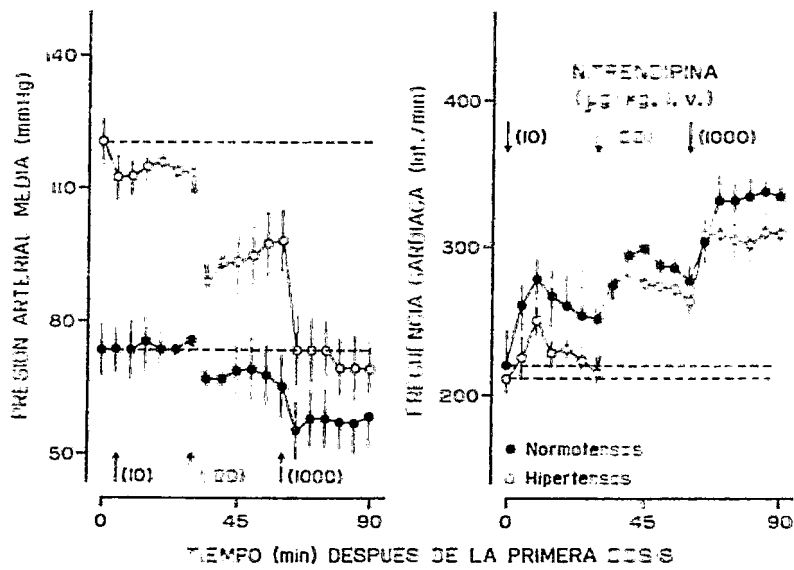


Fig. 14. Efecto de la nitrendipina sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca de conejos normotensos e hipertensos.

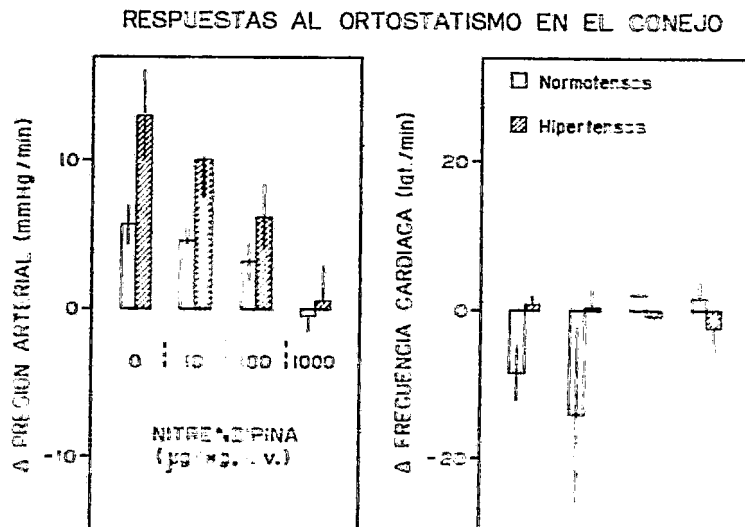


Fig. 15. Influencia de la nitrendipina sobre los cambios de la presión arterial y la frecuencia cardíaca inducida por la posición ortostática.

desde la primera dosis (10 μ g/kg, i.v.), alcanzando una caída máxima de más de 50 mmHg en los conejos hipertensos a la dosis de 1.0 mg/kg, i.v. La frecuencia cardíaca también fué estimulada en relación a la dosis (Fig. 14).

Por otro lado, la administración intravenosa de cada uno de los anti hipertensivos de prueba produjo una disminución y en algunos casos, una inversión de la respuesta presora al ortostatismo, habiéndose registrado una interferencia cuantitativamente menor sobre dicha respuesta en el caso de los animales hipertensos. Durante el ortostatismo la frecuencia cardíaca aumentó en los animales normotensos a medida que la respuesta presora disminuía, mientras que en los conejos hipertensos no mostró modificaciones significativas.

Tanto la hidralacina como la fentolamina produjeron hipotensión ortostática en animales normotensos a partir de la dosis media (1 mg/kg, i.v.), en tanto que la frecuencia cardíaca aumentó con la dosis al adoptar el animal la posición erecta. En los hipertensos, la fentolamina sólo produjo hipotensión ortostática a la dosis más alta (10 mg/kg, i.v.) mientras que con la hidralacina no se presentó inversión de la respuesta presora. (Figs. 9 y 11). La nifedipina por su parte, mostró no tener interferencia sobre la respuesta al reflejo ortostático, ya que los cambios de presión y de frecuencia ocurridos durante el intervalo de inducción del reflejo carecen de significancia estadística (Fig. 13).

La nitrendipina produjo una pequeña inversión de la respuesta presora a la dosis correspondiente al máximo efecto hipotensor en los animales normotensos, mientras que en los hipertensos no hubo hipotensión ortostática (Fig. 15), a pesar de haber resultado el antihipertensivo más potente del estudio (Fig. 14).

DISCUSION

La respuesta presora observada al poner a los conejos en la posición ortostática es el resultado de un aumento en el tono simpático tendiente a compensar la caída de presión arterial producida por la confluencia de la sangre en los vasos de capacitancia de las extremidades inferiores como resultado del efecto de la gravedad (7).

Si no hubiera cambios cardiovasculares compensadores, el estasis sanguíneo resultante al ponerse de pie, llevaría a una disminución del flujo cerebral y a una caída de la presión arterial que podría conducir hasta a una pérdida de la conciencia (hipotensión ortostática).

En el caso de los conejos normotensos, el efecto registrado al inducir el reflejo durante el período de control fué un ligero aumento de la presión arterial sin cambios importantes en la frecuencia cardíaca. La administración de los antihipertensivos de prueba produjo distintos grados de bloqueo de la respuesta presora acompañados de un aumento de la frecuencia cardíaca durante el ortostatismo.

Al realizar el mismo experimento en conejos con hipertensión arterial se observó, además de un valor de la presión arterial basal significativamente mayor que el de los normotensos, un aumento en la respuesta presora al ortostatismo y un grado de bloqueo de la misma menor tras la administración de los antihipertensivos. Por otro lado, la frecuencia cardíaca permaneció con un valor semejante al de los animales normotensos y no sufrió modificaciones significativas al ser inducido el reflejo ortostático.

Los hallazgos presentes indican que la hipertensión de origen renal aumenta la respuesta presora al ortostatismo y la hace menos suscepti-

ble al bloqueo ejercido por algunas sustancias antihipertensivas.

Tales cambios podrían deberse a un aumento de la reactividad vascular causado por una hiperfunción de las terminaciones adrenérgicas neuroefectoras, lo que provocaría una mayor liberación del neurotransmisor al ser inducido el reflejo (19). Por otro lado, la ausencia de un efecto compensador cardiaco, podría explicarse en función de una independencia entre los núcleos del sistema nervioso central que regulan el tono vasomotor y aquéllos que gobiernan la función cardíaca; o bien, a través de una subsensibilidad o disminución de la densidad de los receptores adrenérgicos β_1 , producida por la hipertensión. El análisis experimental detallado de tales posibilidades merece ser investigado en el futuro.

Al analizar el efecto ejercido por cada una de las sustancias de prueba se observaron diferencias en su habilidad para disminuir la presión arterial, así como en su capacidad de interferir con el reflejo ortostático: La administración de la fentolamina produjo una clara interferencia con la respuesta presora al ortostatismo, la que a partir de la dosis media fué totalmente revertida en los animales normotensos, a pesar del claro aumento relacionado con la dosis de la frecuencia cardíaca en tal posición. Aunque posee una capacidad de reducir la presión arterial aceptable y además no produce una estimulación cardíaca de importancia, la aplicación terapéutica de la fentolamina y los bloqueadores α en general, se encuentra limitada por el hecho de que las vías simpáticas eferentes que operan a través de los receptores adrenérgicos α , son de gran importancia para los reflejos cardiovasculares que permiten al hombre ser un bípedo, por lo que no es fácil balancear el beneficio terapéutico de éstos compuestos y la desventaja de interferir con dicha función regu-

latoria esencial (20).

Aunque la hidralacina produjo una reversión de la respuesta al reflejo ortostático un poco menor a la inducida por la fentolamina, su efecto sobre la presión arterial fué muy pobre en comparación al producido por los otros antihipertensivos, seguramente como consecuencia de la taquicardia refleja intensa que produce el compuesto, de donde se deduce que su asociación con alguna substancia capaz de bloquear dicho efecto aumentaría su potencialidad terapéutica. De hecho, la asociación de la hidralacina con un bloqueador adrenérgico β , ocurre frecuentemente en la terapéutica actual (21).

En el caso de los bloqueadores del calcio, la diferencia marcada en la disminución de la presión arterial, producida por ambos fármacos, sugiere que la nitrendipina posee una mayor selectividad que la nifedipina para relajar al músculo liso vascular. De hecho, existen reportes que señalan diferencias en la afinidad de algunos bloqueadores del calcio por los distintos tejidos musculares (22, 23, 24). Un estudio reciente sobre la fisiología de la contracción muscular, señala que la inhibición selectiva de los antagonistas del calcio parece estar basada en los siguientes factores (14):

1. La existencia de diferentes mecanismos para la activación, como son la entrada de calcio y la liberación del ión de los sitios de almacén endoplásmico. Se ha demostrado que los bloqueadores del calcio utilizados en el estudio presente son más eficientes para inhibir la primera corriente.
2. La presencia de distintos tipos de canales de calcio en diferentes tejidos musculares. De hecho, los bloqueadores del calcio presentan diferencias importantes en su efecto sobre el músculo liso vascular en relación al que producen sobre el músculo cardiaco.

3.- Diferencias entre los canales de calcio de distintas clases de músculo liso vascular. Recientemente se dieron a conocer importantes divergencias en la sensibilidad de la arteria basilar y la arteria safena a la nimodipina (25).

La posibilidad de que existan diferentes mecanismos de la entrada de calcio o diferentes tipos de canales a través de los cuales penetra el ión, podría explicar la selectividad que presenta este tipo de compuestos. Puesto que la nifedipina y la nitrendipina poseen estructuras químicas muy semejantes, los hallazgos presentes podrían implicar la posibilidad de obtener compuestos con una selectividad específica por algún tejido muscular, introduciendo cambios pequeños en la molécula básica, lo que abriría toda una serie de posibilidades por explorar.

En resumen, el trabajo presente muestra que los modelos que utilizan animales normotensos con objeto de predecir la posibilidad de que un antihipertensivo pueda interferir con el reflejo ortostático, no son los más adecuados, puesto que en el estado de hipertensión parece existir un mecanismo aún no identificado que aumenta la magnitud de la respuesta presora al ortostatismo, el cual disminuiría la sensibilidad de los pacientes hipertensos a la hipotensión ortostática que producen algunos antihipertensivos. Por otro lado, permitió evaluar la potencialidad terapéutica de la nifedipina y la nitrendipina, sustancias que relajan el músculo liso vascular sin interferir en forma importante con la respuesta al reflejo ortostático.

Resumen

Uno de los efectos colaterales frecuentes en la terapia de la hipertensión arterial es la hipotensión ortostática que producen algunos medicamentos al interferir con los mecanismos reflejos que mantienen la presión constante, durante la posición ortostática y permiten una irrigación adecuada del lecho cerebral. Aunque existen varios reportes acerca del tema, en tales estudios se han utilizado animales normotensos, lo cual hace dudar acerca de la validez de extrapolar tales resultados a lo que ocurre en el humano hipertenso. En vista de lo cual, se decidió comparar el efecto de la posición ortostática sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca de conejos concientes, tanto normotensos como hipertensos renales, y el efecto de varios agentes antihipertensivos (La nifedipina y la nitrendipina que son vasodilatadores por inhibir la entrada de calcio a las células; la hidralacina, un vasodilatador directo y la fentolamina, un antagonista adrenérgico alfa) sobre dichos parámetros. La presión arterial se midió directamente de la arteria central de la oreja por medio de un captador de presión que posteriormente enviaba las señales a un tacógrafo para registrar la frecuencia cardíaca.

La posición ortostática aumentó la presión arterial, siendo el efecto claramente mayor en los conejos hipertensos, aunque en ningún caso hubo modificaciones importantes de la frecuencia cardíaca.

Al realizar una comparación del efecto de diferentes antihipertensivos sobre la respuesta al reflejo ortostático se encontró que en la hipertensión de origen renal parece existir un componente aún no identificado, que aumenta la magnitud de la respuesta que se desencadena al adoptar la posición erecta y que, afortunadamente, permite que los pacientes hipertensos sean menos sensibles a la interferencia que sobre dicho reflejo pudieran producir los distintos antihipertensivos. Por otro lado, se evaluó la potencialidad terapéutica de dos bloqueadores de calcio, la nifedipina y la nitrendipina, encontrándose que relajan poderosamente al músculo liso vascular interfiriendo con la respuesta al reflejo ortostático en menor grado que la fentolamina y la hidralacina.

BIBLIOGRAFIA

1. Antonaccio, M.J., Robson, R.D. y Povalsky, S.H.: Modification by anti-hypertensive drugs of reflex circulatory responses induced by vertical tilting or bilateral carotid occlusion. *Eur. J. Pharmacol.* 22:23-31, 1973.
2. Constantine, J.W., McShane, W.K. y Wang, S.C.: Comparison of carotid artery occlusion and tilt responses in dogs. *Am. J. Physiol.* 221:1681-1685, 1971.
3. Pruss, T.P. y Johnson, R.: Involvement of the sympathetic nervous system and adrenal medulla in the arterial pressure response to tilting. *Arch. Int. Pharmacodyn* 169:295-301, 1967.
4. Frohlich, E.D., Tarazi, R.C., Ulrych, M., Duston, H. y Page. I.H.: Tilt test for investigating a neural component in hypertension. *Circulation* 26:387-393, 1967.
5. Sponer, G., Mennesman, G., Bartisch, W. y Dietmann, K.: A method for evaluating postural hypotension in conscious rabbits as a model to predict effects of drugs in man. *J. of Pharmacol. Methods* 5:53-58, 1981.
6. Parra, J. y Vidrio, H.: Drug effects on the renal blood pressure response to postural changes in the unanesthetized rabbit. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 181:353-362, 1969.
7. Mayerson, H.S.: Effect of gravity on the blood pressure on the dog. *Am. J. Physiol.* 135:411-418, 1941.
8. Mayerson, H.S.: The influence of posture on blood flow in the dog. *Am. J. Physiol.* 36:381-385, 1942.
9. Baum, T., Sabin, C. y Moran, R.M.: Comparison of the hypotensive, orthostatic and sympathetic inhibitory actions of antihypertensive drugs in rats. *Clin. and Exp. Hypertension* 3:219-243, 1981.

10. Wilson, B. y Peterson, B.: The role of vestibular system in posture. In Medical Physiology Ed. V. Mountcastle, Vol. 1, 1980, p.p. 813-836.
11. Miura, M. y Reis, D.: A blood pressure response from fastigial nucleus and its relay pathway in brainstem. Am. J. Physiol. 219(5):1330-1336, 1970.
12. Doba, N. y Reis, D.: Cerebellum: Role in reflex cardiovascular adjustment to posture. Brain Research 39:495-500, 1972.
13. Kroneberg, G.: Pharmacology of nifedipine. 2nd Int. Adalat Symposium, Amsterdam, Holland, 1974, p.p. 12-19.
14. Van Breemen, C., Mange, A. y Jahim, M.: Selectivity of calcium antagonistic action in vascular smooth muscle. Am. J. Cardiol. 49:499-506, 1982.
15. Stoepel, K., Heise, A. y Kazda, S.: Pharmacological studies of the antihypertensive effect of nitrendipine. Arch. Int. Med. 142:455-460, 1982.
16. Conmarato, M.A. y Col.: Prazosin and Phentolamine: Comparative cardiovascular and autonomic profiles. Clin. and Exp. Hypertension 1:191-217, 1978.
17. García, F., Magos, A. y Vidrio, H.: Papel de las prostaglandinas en los efectos cardiovasculares de la hidralazina en la rata anestesiada. Memorias del VI Congreso Nacional de Farmacología, Durango, Dgo., México, 1982.
18. McCracken y Dorn.: Métodos numéricos y programación Fortran. Ed. Limusa, México, 1978, p.p. 178-183.
19. Vanhoutte, G.: The adrenergic neuroeffector interaction in the normotensive and hypertensive blood vessel wall. J. Cardio. Pharmacol. 2: 590-600, 1980.

20. Goodman, L. y Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics*. The McMillan Co. 6th Edition., 1980.
21. Gutking, M., Bodh, D., Byoung, K. and Kalman, M.: Synergistic effects of hydralazine and α or β -blockers: the role of plasma renin activity. *J. of Clin. Pharmacol.* 17:509-519, 1977.
22. Flaim, S. e Irwing, J.: Diltiazem, nifedipine and verapamil: evidence for dissimilar mechanisms of action in vascular smooth muscle. *Fed. Proc.* 41:2257-2261, 1981.
23. Henry, P.D.: Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am. J. Cardiol.* 46:1047-1058, 1980.
24. Millard, R., Lathrop, D. y Grupp, G.: Differential cardiovascular effects of calcium channel blocking agents: potential mechanisms. *Am. J. Cardiol.* 49:499-506, 1982.
25. Towart, R., Kazda, S.: Selective inhibition of serotonin induced contractions of rabbit basilar artery by nifedipine (BAY-e 9736). *Med. Sci.* 8:206-209, 1980.