

11226
74.84



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores
Unidad de Medicina Familiar No. 75 IMSS

**EL PROPRANOLOL Y ALFA METIL DOPA EN EL
MANEJO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL**

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICINA FAMILIAR
P R E S E N T A :
JORGE RAUL LEAL NAVARRO



México, D. F.

1987

FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

I N D I C E

	Pág.
I Introducción	1
II Material y Métodos	36
III Resultados	39
IV Discusión y Comentarios	44
V Conclusiones	46
VI Bibliografía	48

I. Introducción:

Antecedentes Científicos:

La definición de la Organización Mundial de la Salud de la Hipertensión Arterial limitrofe, es la de una presión arterial de 140 a 160 mmhg para la sistólica y de 90 a 95 mmhg para la diastólica (4).

Estos límites de la presión sanguínea elegida para definir la Hipertensión Arterial son arbitrarias. No existen límites específicos de la presión arterial que indiquen un mayor riesgo cardiovascular, por que el riesgo de que se produzcan fenómenos terminales en los órganos aumenta continuamente a medida de que se eleven los niveles de la misma.

En nuestro país desgraciadamente no contamos con una cifra o porcentaje fidedigno de la prevalencia de esta alteración, sin embargo, para tener un panorama de esta problemática contamos con reportes extranjeros (Norteamericanos), donde se sabe que alrededor de un 20% de la población adulta son afectados por la Hipertensión Arterial, de este grupo de pacientes solo al menos del 10% se le ha identificado la causa de su hipertensión y el restante 90% son portadores de Hipertensión Arterial Esencial o primaria, los cuales requieren un tratamiento médico prolongado.

La prevalencia de presión diastólica aumenta con la edad, hasta que alcanza una meseta entre los 50 y 60 años de edad. Es interesante observar, que en general, no pueden documentarse diferencias raciales hasta la pubertad y aún más tarde. Sin embargo una vez que se ha hecho su presentación, la Hipertensión Arterial en las poblaciones de raza negra es más grave y más perjudicial sobre la retina, corazón y riñones (2).

La Hipertensión Arterial sin tratamiento aumenta el riesgo de retinopatía, cardiomegalia, infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, nefroesclerosis, hipertensión maligna y un alto índice de accidentes vasculares cerebrales.

Las tablas preparadas por actuarios de seguros muestran una continua correlación entre los niveles de presión y la mortalidad. No existe un nivel significativo y específico en el cual comience a observarse esta correlación (1). La relación es cuantitativa desde las presiones más bajas hasta las más altas, se ha demostrado el beneficio de la farmacoterapia en hombres que cumplieron con la terapéutica con presiones diastólicas persistentes dentro de los límites de 90 a 114mmHg. En dichos ensayos se trató a un grupo con medicamentos antihipertensivos y al otro con terapéutica placebo. Las complicaciones aumentaron considerablemente en el grupo que recibió placebo con presiones diastólicas que oscilaron sobre los 104mmHg.

El programa de detección y seguimiento de la hipertensión arterial también comprobó dicha correlación.

Históricamente el tratamiento farmacológico de la Hipertensión Arterial se remonta a los años treinta, cuando diversos autores emplearon algunos fármacos sedantes (barbitúricos, bromuros, derivados de Cannabis) en un esfuerzo de utilizar terapéuticamente sus propiedades depresoras -- inespecíficas del SNC, a fin de obtener una disminución de las cifras tensionales de los enfermos hipertensos. Sin embargo el uso más o menos científico de un fármaco para obtener hipotensión se inició en los años cuarenta. En aquella década se empleaba la simpatectomía quirúrgica en el tratamiento de las hipertensiones graves. Este procedimiento quirúrgico obtenía buenos resultados si se realizaba antes de que las complicaciones orgánicas inherentes a la Hipertensión Arterial hubieran aparecido. Sin embargo, como es lógico pensar, la técnica se acompañaba de una mortalidad quirúrgica respetable. Por ello se escogió tetraetilamonio, un bloqueador ganglionar, con el fin de precisar las indicaciones de la cirugía, utilizándolo como un factor pronóstico de la probabilidad del éxito de la intervención, ya que su administración comportaba una simpatectomía química.

Sin embargo, los bloqueadores ganglionares no empiezan a utilizarse con el objeto específico de tratar la Hipertensión hasta principios de los años cincuenta, cuando

Smirk señala el beneficio obtenido con el Hexametonio. -- Además establece una relación importante al señalar que el tratamiento antihipertensivo permite la remisión de las -- complicaciones secundarias en aquellos pacientes en que no han alcanzado irreversibilidad, y además mejora el pronóstico de la enfermedad. Estas conclusiones animaron al estudio de otros fármacos; así en los años siguientes, la terapéutica antihipertensiva se enriquece con la utilización de los alcaloides de 1 Veratrum (1957), la fentolamina y la fenoxibenzamina 1952), la hidralaxina y la reserpina - (1953), y la clorotiácida, el primer diurético introducido en el tratamiento de la Hipertensión Arterial (1957). La década de los sesenta contempla la aparición de numerosos fármacos, hecho que continúa en la actualidad, demostrando con ello las dificultades del control, de la enfermedad -- (6).

Debe comentarse que en los últimos 30 años, la terapéutica antihipertensiva ha contemplado la introducción de al menos siete grupos distintos de fármacos. La introducción progresiva de todos ellos fue consecuencia de una mayor eficacia y de un número inferior de efectos indeseables, con lo que mejoraba el cumplimiento de la prescripción por parte del paciente, hecho especialmente importante en un tratamiento crónico como es el antihipertensivo. Por ello, los nuevos medicamentos se basan en nuevos mecanismos de acción y en la posible relación de éstos con la patogénesis de la enfermedad. Junto a los recientemente -

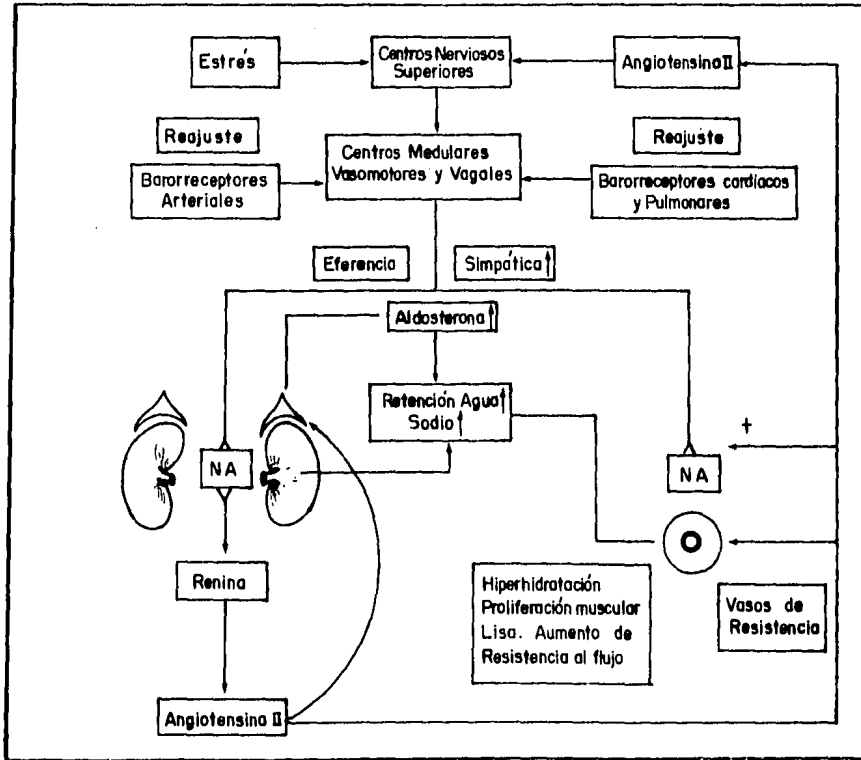
introducidos, inhibidores de la enzima convertora de angiotensina y antagonistas del calcio, en un futuro debe pensarse asimismo en fármacos que actúen a nivel de los metabolitos ácido araquidónico y de los receptores dopaminérgicos.

Tomando en cuenta lo anteriormente dicho, es importante conocer los mecanismos fisiopatológicos que han sido implicados en la génesis de la Hipertensión Arterial Esencial, a fin de considerar las posibilidades terapéuticas que pueden obtenerse de la intervención a estos niveles. Entre los factores que pueden contribuir a la hipertensión se encuentran (fig. 1) (6).

Sistema nervioso simpático: Existen evidencias de -- que la excesiva estimulación simpática del sistema cardiovascular puede desempeñar un papel importante en la aparición y mantenimiento de la Hipertensión esencial en algunos pacientes Clínicamente la cuantificación de este hecho es difícil. Se han encontrado aumentos de las catecolaminas plasmáticas y urinarias en un 20-60% y en un 5-6% respectivamente, de los pacientes afectados por esta enfermedad, sin embargo, la excreción urinaria de noradrenalina y sus metabolitos es un índice que no refleja el grado de activación de los receptores vasculares del sistema adrenérgico. (7).

El nivel elevado de las concentraciones de noradrenalina puede deberse a la hiperactividad de uno de los compo

Figura 1



mentos del arco reflejo que controla la presión arterial.:

1.- Los baroreceptores carotídeos y aórticos pueden estar "reajustado" en la hipertensión, y por ello la presión umbral a la que empiezan a actuar se encuentra aumentada. Ello supone un aumento de la actividad simpática periférica y un descenso del tono vagal.

2.- Las neuronas del SNC que controlan las vías eferentes autonómicas pueden encontrarse hiperactivas debido a factores genéticos, agentes circulantes (p. ej. la angiotensina II) o estrés psicológico continuo o crónico.

3.- En la unión neuromuscular adrenérgica se libera más noradrenalina por impulso o ésta se recapta en menor cantidad.

4.- La sensibilidad del receptor alfa-adrenérgico para la noradrenalina en las células musculares de la pared vascular de los vasos de resistencia puede estar aumentada, obteniéndose una vasoconstricción mayor a una concentración determinada de noradrenalina.

Los estudios que pretenden determinar el estado del tono simpático se enfrentan a graves problemas metodológicos. La maniobra de Valsalva o las pruebas de estrés miden la reactividad del sistema nervioso simpático, pero dan poca información sobre el efecto de la actividad mantenida. Además en individuos normotensos el aumento de la -

...

presión arterial se acompaña de una respuesta del arco barorreflejo que se supone una disminución del tono simpático.

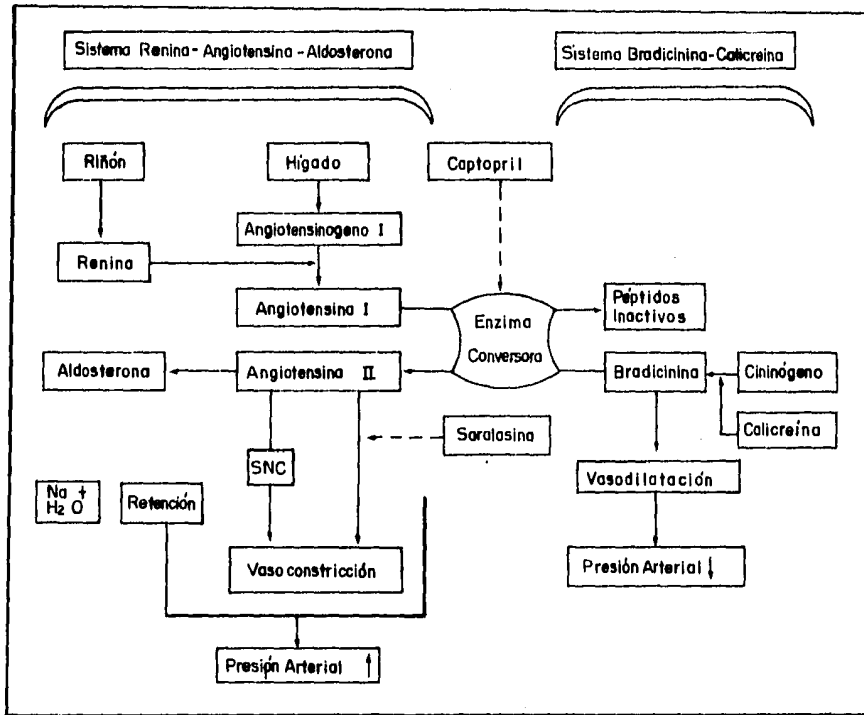
Algunos autores han señalado que el descenso de la presión arterial obtenido con gangliopléjicos se relaciona correctamente con descensos en los niveles plasmáticos de noradrenalina (8).

Todos estos hechos ponen de manifiesto el importante papel que pueden desempeñar los mecanismos adrenérgicos en la génesis y mantenimiento de la Hipertensión Arterial -- Esencial.

Sistema renina-angiotensina (fig 2): La renina es una enzima proteolítica que se libera a partir de las células juxtaglomerulares del riñón y circula por la sangre como una hormona. La renina actúa sobre el agiotensinógeno convirtiéndolo en agiotensina I. Este decapeptido se encuentra exento de actividad vasoconstrictora, pero bajo la acción hidrolítica de la enzima convertora de agiotensina, se transforma en un ocapeptido, la agiotensina II, cuya actividad vasoconstrictora sólo es superada endógenamente por los tromboxanos. Asimismo, es un potente estimulador de la liberación de aldosterona.

La acción conjunta de la agiotensina y de la aldosterona produce un aumento de la presión arterial, un incremento del volumen plasmático a través de la retención hi-

Figura 2.



drosalina y un aumento de la presión de perfusión renal. - La liberación de renina está controlada por un mecanismo de retroalimentación. Recientemente se han descubierto -- sistemas de enzima convertora de angiotensina en la pared vascular y en el SNC, que pueden actuar de forma independiente a los renales.

Existe una conexión importante entre el sistema descrito y el de calicreína-bradicinina. La enzima convertora de angiotensina parece ser idéntica a la cinina II, conocida por su acción de degradación bioquímica del vasodilatador endógeno bradicinina en sustancias inactivas. Como rasgo diferencial, con lo expuesto en el punto anterior, la actuación del sistema bradicinina-calicreína se realiza exclusivamente a nivel local.

La relación del sistema renina-angiotensina-aldosterona con la enfermedad hipertensiva está aún por demostrar. No obstante, la experiencia alcanzada con los inhibidores de la enzima convertora en la hipertensión, sugiere su importancia.

Algunos pacientes con hipertensión arterial esencial de larga evolución presentan una actividad de renina plasmática anormalmente elevada. Los hipertensos con estas características pueden suponer el 16% de todos los pacientes (9).

Algunos antihipertensivos producen aumentos de la re

nina como efecto colateral de su mecanismo de acción (diuréticos, vasodilatadores, captopril). Este hecho deberá tenerse en cuenta cuando se elabore una pauta terapéutica basada en la asociación de varios fármacos. Otros pacientes tienen una reninemia baja, y por ello conlleva a un abordaje terapéutico diferente.

Volúmen plasmático o intravascular: La regulación del volúmen intravascular depende de forma principal del estado funcional del riñón. Si éste pierde su capacidad de eliminar la carga diaria normal de sal y agua, aumentará la presión arterial. Esta es la causa principal de hipertensión en los enfermos afectados de enfermedad parenquimatosa renal.

El aumento del volumen intravascular puede incrementar la presión de llenado ventricular y, a su vez, el gasto cardíaco. Los efectos de estos incrementos se compensan a corto plazo por el barorreflejo arterial, pero si esta situación perpetúa, aparecen los mecanismos de autorregulación, con los cambios consiguientes en la presión arterial.

El aumento de la perfusión en los tejidos y órganos sistémicos sin aumento concomitante de su metabolismo haría que entrar en acción los fenómenos de autorregulación, con la consiguiente vasoconstricción para adoptar el flujo sanguíneo a sus necesidades; con ello se obtendría un nivel elevado de la presión arterial debido al aumento conti

nuo de las resistencias periféricas.

Los estudios epidemiológicos han demostrado una relación entre la prevalencia de hipertensión y la cifra ingerida de sal. Se ha señalado que en muchos casos de hipertensión esencial, la excreción disminuida de sodio en presencia de presiones hidrostáticas glomerulares normales estaría ligada a un defecto genético. Parece que la hipertensión se hace evidente cuando existe un desequilibrio entre la ingesta de sodio y la capacidad del riñon para excretarla. Cualquier cambio que altere el umbral de excreción de sodio supondrá una alteración de la presión arterial, este tipo de pacientes será candidato a un tratamiento de restricción salina o a un aumento en su eliminación.

Gasto Cardíaco: La mayoría de los pacientes afectados por la hipertensión arterial esencial crónica presentan un aumento de las resistencias periféricas acompañado de un gasto cardíaco generalmente normal. Sin embargo, en los estadios iniciales, algunos presentan gasto cardíaco alto y, aunque en la mayoría de los pacientes con hipertensión establecida se normaliza, existe un pequeño grupo que permanece con los valores elevados (6). Algunos de estos pacientes tienen muy aumentado el volumen sistólico y los índices de eyección del ventriculo izquierdo, lo que supone aumentos de la presión sistólica desproporcionados para los de la tensión diastólica.

Estos pacientes presentan características similares a los afectados de hiperreninemia y aumento del tono simpático. Se ha demostrado la existencia de una relación entre el gasto cardíaco elevado y la hiperreninemia en los pacientes con hipertensión arterial (10).

Otros autores han sugerido que el aumento de la estimulación simpática del corazón podría ser responsable de la mayoría de los rasgos hemodinámicos de la hipertensión que se asociarían con un gasto cardíaco elevado, en estos pacientes parece existir una actividad superior del sistema de renina.

Cambios adaptativos de la pared vascular: Algunos pacientes pueden tener las resistencias periféricas aumentadas desde el inicio de su enfermedad, es más frecuente que este hecho sea una característica de la hipertensión establecida.

En los últimos estadios de la hipertensión maligna se observa un gran aumento de las resistencias periféricas con un gasto cardíaco a menudo inferior al normal. Se han citado varios factores para explicar este hecho.

La existencia de una presión arterial elevada durante períodos largos de tiempo supondría una hipertrofia de la pared vascular con un engrosamiento de la musculatura lisa de ésta. Asimismo se ha informado que parte del tejido muscular sería sustituido por tejido fibroso, y además

la hipertensión favorecería la aterogénesis. Todo ello -- conduciría a una disminución de la elasticidad muscular con aumento consiguiente de la poscarga.

Por otra parte, la resistencia al flujo sanguíneo de un lecho vascular en reposo es superior en los pacientes - hipertensos debido a la estrechez estructural de las arteriolas; además de los cambios histológicos, las células -- musculares lisas vasculares son más sensibles a los agentes vasoconstrictores.

Las posibilidades terapéuticas de estos pacientes se centran en una reducción de las resistencias periféricas y, de hecho, la mayoría de fármacos (excepto la clonidina en el tratamiento a largo plazo, y quizás también los bloqueadores beta) actúen en este sentido.

Otros factores implicados en la patogénesis de la hipertensión arterial son ciertos transmisores de gran ubicuidad (prostaglandinas, endorfinas, GABA) que muestran en -- ciertos trabajos su posible papel en la enfermedad.

No cabe duda que la hipertensión arterial sistémica puede disminuirse o manejarse por los siguientes mecanismos, y que establecen las bases farmacológicas en el tratamiento de esta enfermedad y que aparece reflejado en la -- fig. 3.

- 1.- Reducción del volumen extra e intravascular.

2.- Inhibición del sistema nervioso simpático:

- a) Reducción de la actividad de las vías aferentes simpáticas por disminución de la actividad de los centros vasomotores centrales.
- b) Interferencia de la transmisión ganglionar.
- c) Reducción de la liberación de noradrenalina de las terminaciones noradrenérgicas.
- d) Freno del control simpático sobre el corazón, reduciendo el gasto cardíaco.
- e) Freno del control simpático sobre la musculatura lisa vascular por inhibición de los receptores alfaadrenérgicos.

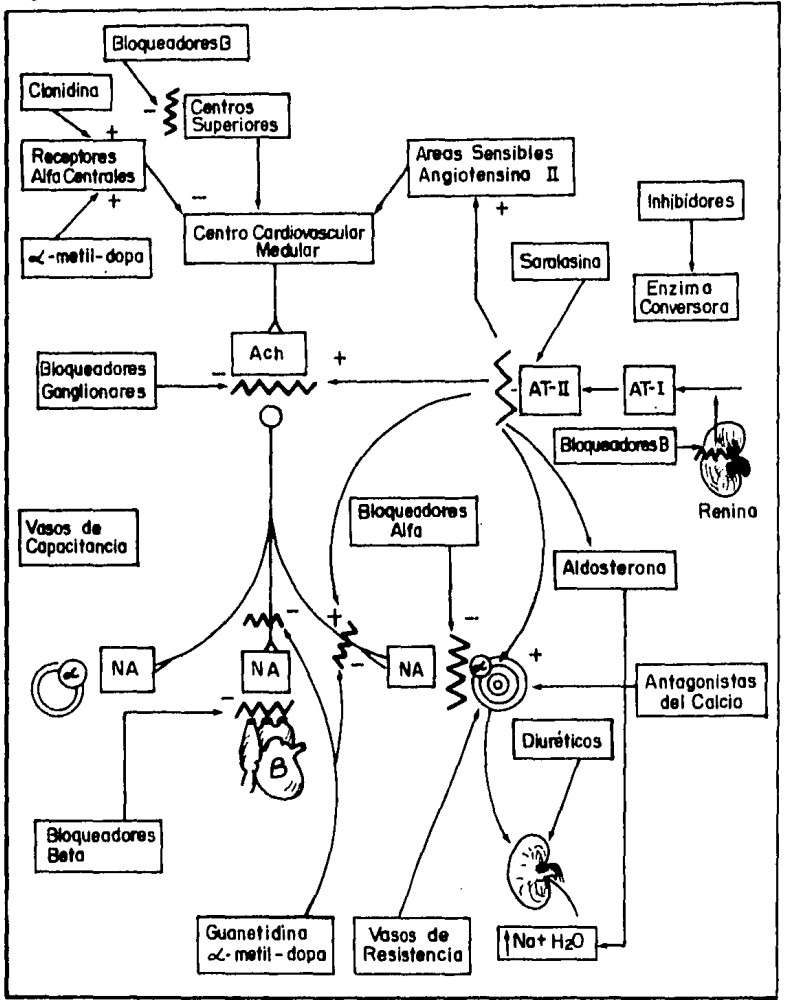
3.- Disminución de la actividad del músculo liso vascular por inhibidores específicos.

4.- Inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina II o bloqueo de los receptores específicos de la misma.

En la práctica los distintos fármacos utilizados en el control de la presión arterial pueden participar de distintos mecanismos entre los anteriormente expuestos.

Esta complejidad dificulta la clasificación de los fármacos antihipertensivos según su acción sobre los distintos factores fisiopatológicos que subyacen en la hiper-

Figura 3



tensión.

La clasificación de los antihipertensivos según su mecanismo de acción primario, tal como aparece en la tabla I, de los cuales describiremos a continuación y haciendo mención de las distintas acciones que pueden colaborar en su acción antihipertensiva.

TABLA I Clasificación de los fármacos antihipertensivos.

<u>Fármacos que actúan sobre el equilibrio hidrosalino:</u>			
-Diuréticos.			
<u>Inhibidores de la actividad simpática:</u>			
-De acción central: Guanfacina y Clonidina			
-Bloqueadores ganglionares			
-Inhibidores periféricos de la neurotransmisión adrenérgica: Guanetidina y Reserpina			
-De acción central y periférica combinada: Alfa-metildopa.			
<u>Bloqueadores de los receptores adrenérgicos:</u>			
-Bloqueadores Alfa:	Prazosina	} No selectivos	
-Bloqueadores Beta:	Propranolol		
	Oxoprenolol		
	Pindolol	} Cardioselectivos	
	Metroprolol		
	Atenolol		
-Bloqueadores alfa y beta: Labetalol			
<u>Vasodilatadores directos</u>			
-Arteriales	{	Hidralacina	
		Minoxidil	
		Dióxido	
	{	Antagonistas del Ca ⁺	{ Nifedipina
			Verapamil
			Diltiacem
-Arteriales y venosos: Nitropusiato sódico			
<u>Inhibidores del sistema renina-angiotensina:</u>			
-Inhibidores de la enzima convertora:			
Captopril Enalapril			
-Antagonistas de la angiotensina II:			
Saralasin			

Fármacos que actúan sobre el equilibrio hidrosalino:

Se ha demostrado que los diuréticos disminuyen la presión arterial independientemente de su estructura química o de su lugar de acción a nivel de los túbulos renales. Se ha podido ver que aproximadamente el 30% de los enfermos con hipertensión ligera pueden tener controlada la presión arterial con la administración única de diuréticos -- (11). Debido a este hecho y a la baja incidencia de efectos indeseables, la terapéutica con estos derivados se recomienda ampliamente en el tratamiento inicial de la hipertensión leve y moderada.

El efecto inmediato es una reducción en el volumen de líquido plasmático y extracelular que va acompañado de una disminución del gasto cardíaco.

Las resistencias periféricas aumenta en un estadio inicial y la reducción de la presión arterial es consecuencia de la reducción del gasto cardíaco. Después de varias semanas, tienen lugar reajustes hemodinámicos a largo plazo, y así, el gasto cardíaco vuelve a su valor inicial -- cuando las resistencias periféricas descienden. La naturaleza exacta de estos reajustes no es del todo conocidas.

Probablemente la depleción sódica producida por los diuréticos modifica la capacidad del sistema nervioso simpático a adaptarse a los cambios de volumen intravascular o puede existir una respuesta de los vasos periféricos a --

la reducción del gasto cardíaco (la llamada autorregulación) (12).

La disminución de la presión arterial por los diuréticos en una terapéutica a largo plazo se mantiene por un descenso de las resistencias periféricas totales, asociado a una reducción persistente del volumen plasmático y del flujo extracelular. Por lo tanto, durante la terapéutica con diuréticos, la presión arterial desciende por la interacción de dos mecanismos: una reducción del volumen plasmático y del fluido extracelular y una compensación cardiovascular inadecuada para el nivel de hipovolemia existente.

Inhibidores de la actividad simpática:

De acción central: Aunque actualmente existen distintos fármacos que actúen por dicho mecanismo, el prototipo de todos ellos continúa siendo la Clonidina.

Dicho compuesto, inicialmente manifiesta un ligero efecto simpaticomimético periférico, dando lugar a una vasoconstricción debida a su acción agonista parcial de los receptores alfa adrenérgicos, pero rápidamente aparece su efecto hipotensor acompañado de una clara bradicardia. -- Ambos efectos tiene su origen a nivel central, resultando de la estimulación de receptores alfa2-adrenérgicos localizados en el núcleo tracto solitario de la región pontomedular que da lugar a una disminución de la actividad simpática

ca periférica y a una potenciación de la estimulación va--gal que resulta de la facilitación barorreceptora refleja_ (6).

El cese repentino en la administración de este fá_rma co da lugar a un síndrome de abstinencia caracterizado - - principalmente por una crisis hipertensiva, por este motivo se aconseja suprimir su administración en forma gradual.

La guanfacina es un nuevo derivado introducido re- - cientemente y tiene un mecanismo de acción del todo pareci do al de la clonidina su diferencia más importante reside_ en que las crisis hipertensivas de rebote no son tan mani- fiestas. Este hecho puede estar fundamentado en que su vi da media biológica es mucho mayor.

Bloqueadores ganglionares: Actúan previniendo la ac_ ción de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos - ganglionares. Bloquean tanto la trasmisión simpática como parasimpática y como consecuencia de ello reducen el con- trol simpático vascular con lo cual desaparece el tono va- soconstrictor. Resultado de esto es el almacenamiento de - la sangre en los vasos de capacitancia y una reducción del retorno venoso y del gasto cardíaco con la aparición de ma_ nifiesta hipotensión postural, este hecho, junto a los - - efectos naturales antocolinérgicos como sequedad de boca, - midriasis ciclopejía, constipación, íleo parálitico, reten_ ción urinaria e impotencia, limita mucho su utilización de estos compuestos.

Inhibidores periféricos de la neurotransmisión adrenérgica:

1.- Bloqueadores de la neurona adrenérgica. El prototipo de todos ellos es la guanetidina, que es un poderoso antihipertensivo pero que en la actualidad se reserva para el tratamiento de hipertensiones severas resistentes a otros derivados.

Actúa sobre la neurona adrenérgica inhibiendo la liberación de noradrenalina que tiene lugar como respuesta al estímulo simpático. Por otro lado la guanetidina, lo mismo que sus derivados, precisan ser transportados dentro de la neurona, utilizando el mismo mecanismo que la noradrenalina. Una vez en la neurona la guanetidina, se acumula dentro de las vesículas de almacenamiento intraneuronales y produce una fuerte depleción de la noradrenalina. La guanetidina no depleciona la adrenalina de la médula suprarrenal y por su baja liposolubilidad cruza con dificultad la barrera hematoencefálica, con lo que no manifiesta los efectos indeseables centrales de la reserpina u otros simpaticolíticos. Como efectos indeseables importantes hay que señalar que puede producir hipotensión postural, diarrea e impotencia sexual, por otra parte presenta el peligro de potenciar los efectos de la adrenalina circulante que se libera de la médula suprarrenal, por lo que está totalmente contraindicada en el feocromocitoma.

2.- Alcaloides de la Rauwolfia. El más utilizado de to--

dos ellos es la reserpina, cuya popularidad y utilización ha decrecido en los últimos años como resultado de la aparición de antihipertensivos con menor número de efectos indeseables.

La reserpina realiza su efecto simpaticolítico deplecionando la noradrenalina localizada en las neuronas postganglionares adrenérgicas. No se conoce del todo el mecanismo por el cual la reserpina realiza sus efectos, se piensa que inhibe la captación intragranular de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas, quedando de este modo, a disposición de la monoaminoxidasa citoplasmática para ser degradada. Todo esto da lugar a un predominio de la actividad parasimpática a nivel periférico por lo que se producirá, además de efecto hipotensor, bradicardias, congestión nasal, diarrea etc., que constituirán algunos de los efectos indeseables cuando se utiliza este derivado. La reserpina cruza con rapidez la barrera hematoencefálica y depleciona junto a la noradrenalina, la dopamina y serotonina cerebral, esto puede explicar la sedación y la depresión causadas por este fármaco.

De acción central y periférica combinada: El compuesto que pertenece a este grupo es la alfametildopa, medicamento muy utilizado. En fases iniciales se pensó que podía estar relacionado con su capacidad de inhibir la enzima dopadescarboxilasa, sin embargo en estudios posteriores se pudo establecer una relación entre inhibición de la

dopa-descarboxilasa y reducción de la presión arterial. -- También se propuso que un producto metabólico de la alfametildopa, la alfa metilnoradrenalina, podría desplazar a la propia noradrenalina dentro de las terminaciones adrenérgicas y actuar como un falso neurotransmisor.

Aunque el mecanismo de acción por el que la alfa-metildopa ejerce su efecto hipotensor no está del todo dilucidado, existe evidencia experimental para pensar actualmente que su lugar de acción es el SNC, así, la alfametildopa cruza la barrera hematoencefálica y es convertida enzimáticamente en alfametilnoradrenalina por la dopamina -- descarboxilasa en las neuronas adrenérgicas del SNC, la -- cual puede producir un descenso de la presión arterial estimulando los adrenoreceptores alfa₂ centrales reduciendo por ello la actividad simpática.

Bloqueadores de los receptores adrenérgicos.

1.- Bloqueadores alfa: De todos ellos únicamente la prazosina es utilizada en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Este derivado es el prototipo de una nueva clase de fármacos antihipertensivos que poseen la -- propiedad farmacológica de antagonizar selectivamente los adrenoreceptores alfa₁ :

Se conoce que el antagonismo de los adrenoreceptores alfa₂ presinápticos aumentan la liberación de noradrenalina inducida por el estímulo nervioso, acción que puede con

trarestar el antagonismo de los adrenoceptores alfa₁ post-sinápticos vasculares.

Los clásicos bloqueadores alfa adrenérgicos, al no ser selectivos, antagonizan dichos receptores, aumentan la liberación neuronal de noradrenalina y por ello reducen su eficacia antihipertensiva. La mayor parte de los fármacos que reducen la presión arterial por un mecanismo periférico ponen en marcha distintos reflejos a nivel cardiovascular, que conducen a la taquicardia y aumento del gasto cardíaco. Los bloqueadores alfa como la fentolamina, que antagonizan tanto a los adrenoceptores Alfa₁ como Alfa₂ aumentan la frecuencia cardíaca basal, efecto que no se observa con la praxosina. El hecho de que la praxosina tenga una muy baja o nula afinidad por los receptores alfa₂ -presinápticos cardíacos podría claramente contribuir a la ausencia de este efecto reflejo.

Hay que señalar que no es extraño que con el praxosin se presente hipotensión ortostática al iniciar el tratamiento, aunque desaparezca cuando se continúa con el mismo.

2.- Bloqueadores beta: Estos derivados constituyen uno de los grupos de fármacos antihipertensivos más utilizados actualmente.

Los bloqueadores beta se pueden subclasificar de la siguiente manera:

- a) Derivados cardiosselectivos B_1 como el Metroprolol y atenolol.
- b) Derivados No cardiosselectivos (B_1 y B_2) como el -propranolol y pindolol.
- c) Derivados No cardiosselectivos que poseen efectos_ antagonistas adicionales sobre los adrenoceptores alfa₁ como el labetalol y en menor grado el oxpre_nolol.

El mecanismo por el cual realizan su efecto antihi--pertensivo es bastante complejo y en él posiblemente parti--cipen tanto acciones periféricas como centrales.

Durante algún tiempo se creyó que el efecto antihi--pertensivo estaba relacionado con el descenso del gasto --cardíaco que producen. Sin embargo, esto no explica el --que mientras el gasto cardíaco puede disminuirse al mismo_ nivel administrando el fármaco de forma aguda por vía in--travenosa o de forma crónica por vía oral, la presión arte--rial solo disminuía con tratamientos a largo plazo. Por -otro lado, también existe evidencia de que la administra--ción crónica de bloqueadores beta reduce las resistencias_ periféricas (13).

Otro mecanismo propuesto radica, fundamentalmente, - en el hecho de que el sistema nervioso simpática controla_ la liberación de renina de las células yustaglomerulares -- del riñon a través de adrenoceptores beta, con lo que el -antagonismo de los mismos pueda dar lugar a una reducción_

de los niveles plasmáticos de aquella; algunos investigadores han demostrado que la respuesta de la presión arterial a la administración de propranolol está relacionada con -- los niveles de renina antes y después del tratamiento con el fármaco (13).

Sin embargo, se ha podido demostrar que dosis relativamente bajas de propranolol descenden los niveles de renina plasmática, mientras que son precisas dosis mucho mayores para reducir la presión arterial.

Se ha sugerido que el mecanismo de acción podría ser central, ya que la administración intracerebroventricular de propranolol da lugar a una disminución de la presión arterial, concluyendo que un posible antagonismo de los adrenergicos beta centrales podría estar involucrado en el efecto antihipertensivo de este compuesto y de los bloqueadores beta.

Estudios más recientes han podido poner de manifiesto que el tratamiento prolongado con bloqueadores beta, -- tanto en animales hipertensos como en normales, reduce las respuestas simpáticas inducidas por estimulación eléctrica sin afectar la sensibilidad a la noradrenalina endógena. - (1).

Ello sugiere que la disminución de la liberación de noradrenalina por impulso nervioso puede muy bien estar relacionada con el antagonismo de los adrenoreceptores beta

presinápticos que se encuentran en las terminaciones nerviosas simpáticas y cuya estimulación da lugar a facilitación del neurotransmisor adrenérgico. Este mecanismo podría tener un papel muy importante en el efecto hipotensor de estos compuestos.

Vasodilatadores Directos.

Vasodilatadores arteriales: La hidralacina es un vasodilatador periférico de moderada acción hipertensiva. Actúa sobre los precapilares de resistencia, ejerciendo una relajación directa de la musculatura arterial lisa.

El mecanismo a nivel celular es desconocido, aunque se cree que tiene capacidad para quelar trazas de metales que pueden necesitarse en la contracción muscular.

La reducción de las resistencias periféricas va acompañada de taquicardia refleja y aumento del gasto cardíaco, produce retención de agua y sal que puede contrarrestar en parte su efecto antihipertensivo. La renina puede aumentar la actividad de la renina plasmática. La combinación de aumento del gasto cardíaco, renina elevada e hipervolemia puede comprometer la eficacia de la hidralacina y por ello se emplea combinada con bloqueadores beta y diuréticos.

El minoxidil se parece a la hidralcina. La disminución de la presión arterial que sigue a su empleo se debe a un efecto directo sobre los vasos de resistencia que pue

den dar lugar a un aumento del gasto cardíaco en forma refleja. Puede producir hiperreninemia, que se asocia a retención de Na y agua pudiendo producir edema y falla cardíaca.

El Diazóxido es un derivado de la clorotiacida pero que carece de efectos diuréticos, parece ser que antagoniza la acción del calcio a nivel vascular.

Su efecto es muy rápido y fugaz, por lo que se utiliza exclusivamente en las crisis hipertensivas.

Dentro de este grupo merecen especial mención, por su interés actual los antagonistas de la entrada del calcio. Lo mismo que ocurre en el miocardio, la entrada de calcio dentro de las células constituye un paso esencial en el proceso de la contracción del músculo liso vascular. La disminución de la entrada del mismo por los antagonistas del calcio pueden dar lugar a una reducción del tono del músculo liso vascular. Así, derivados como la nifedipina, diltiacem y verapamil han dado buenos resultados en el manejo de la hipertensión arterial sistémica esencial.

Todos ellos producen vasodilatación, que disminuyen las resistencias periféricas. La respuesta cardíaca a esta disminución en las resistencias periféricas es variable, así, con la nifedipina, normalmente aparece un aumento reflejo de la frecuencia cardíaca; en cambio con el verapamil y el diltiacem prácticamente no existen estos cam-

bios, distintos trabajos indican que estos compuestos, son efectivos en especial la nifedipina, en el tratamiento de enfermos con hipertensión moderada, grave e incluso en las crisis hipertensivas.

Vasodilatadores arteriales y venosos: Pertenecen a este grupo el nitropustato de sodio o sódico, que es un vasodilatador muy potente y es el agente farmacológico más efectivo que se conoce para el tratamiento de las crisis hipertensivas. La acción antihipertensiva se produce como resultado del efecto directo del grupo nitroso sobre el músculo liso vascular, dando lugar a una vasodilatación tanto de arteriolas como de vénulas. Si bien produce un aumento de la frecuencia cardíaca, difiere de los otros vasodilatadores en que no induce un aumento reflejo del gasto cardíaco, probablemente como resultado de su efecto relajante de los vasos de capacitancia dando lugar a una reducción del retorno venoso.

Inhibidores del sistema renina-angiotensina.

Inhibidores de la enzima convertidora: Este es un nuevo grupo de fármacos antihipertensivos que si bien se plantearon inicialmente con la finalidad de inhibir el sistema renina-angiotensina, posteriormente tal como comentaremos más adelante, se ha visto que tienen un complicado mecanismo de acción actuando a distintos niveles. El Captopril fue el primer inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina I, lo suficientemente estable para poderse admi

nistrar por vía oral. De los nuevos derivados hay que destacar el enalapril, dotado de una acción más prolongada -- que el captopril, porque debe ser hidrolizado un grupo éster para ser activofarmacológicamente.

El primer efecto hemodinámico de estos compuestos es el producir vasodilatación del lecho arteriolar, y es el fundamento farmacológico para su utilización como antihipertensivo, pero, además también pueden ser útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, la angina de pecho y el fenómeno de Raynaud.

Podría pensarse inicialmente que esta vasodilatación es una consecuencia de su acción inhibidora de la enzima convertidora de la angiotensina I; sin embargo, recientemente se ha podido observar que dicho efecto continúa existiendo después de una nefrectomía bilateral, demostrando que la hipotensión producida por estos compuestos no está relacionada con los niveles plasmáticos de renina. Aunque no se puede negar la importancia de la renina circulante para poder explicar el efecto hipotensor del captopril y derivados, este mecanismo no se puede aceptar como único.

Así, se ha sugerido que como resultado de la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina I, se frena la metabolización de otro de sus metabolitos o sustratos, la bradicinina (fig. 2), la acumulación local de la misma puede producir por un lado vasodilatación y, por --

otro, la síntesis o liberación de prostaglandinas, en especial prostaciclina, que puede tener un papel muy importante en el mecanismo de acción de estos compuestos.

Por otro lado, también se ha demostrado la existencia de sistemas renina-angiotensina en el SNC (hipotálamo) y en la pared vascular. Si bien no está claro el papel -- del sistema renina-angiotensina central, sí, en cambio, se ha podido ver que la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina I cerebral por el captopril produce un -- efecto hipotensor relacionado con el grado de inhibición -- de esta enzima. Esta acción junto con la inhibición del -- sistema renina-angiotensina vascular, que actúa en forma -- independiente al renal y de la renina circulante, pueden -- contribuir al efecto hipotensor de estos compuestos. Hay -- que señalar; además que es bien conocido que la angiotensi -- na II estimula la liberación del neurotransmisor adrenérgico -- por un mecanismo facilitador presináptico, y se ha podido -- determinar que el captopril inhibe la transmisión sináptica -- a nivel del músculo liso vascular, que puede ser una ac -- ción que también puede intervenir en el efecto antihiper -- tensivo de este compuesto. Finalmente se ha observado que -- la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina I -- por el captopril y enalapril atenúa la contractilidad del -- músculo liso vascular mediada por el estímulo alfa₂-adre -- nérgico, siendo importante este mecanismo en situaciones -- de niveles altos de renina plasmática o vascular.

...

El efecto antihipertensivo del captopril se ha visto que corre de forma paralela a una reducción de las resistencias periféricas totales, reflejando una relajación del lecho arteriolar. La ausencia de taquicardia refleja es realmente favorable, pero difícilmente se puede explicar desde una base teórica. Otra ventaja, en contraste con otros vasodilatadores, es la no retención de líquidos y so dio y la no reducción de la velocidad de filtración glomerular. Este hecho, junto a la inhibición de liberación de aldosterona durante el tratamiento con captopril, podría explicar adecuadamente el por que no tiene lugar retención hidrosalina.

Se ha visto que la incidencia de efectos indeseables con este derivado corre paralela a la dosis, habiendose -- descrito reacciones adversas graves en el comienzo históri co de su utilización.

Antagonistas de la angiotensina: La saralasin es un péptido análogo de la angiotensina II y a dosis bajas puede antagonizar la vasoconstricción y aumento en los niveles de aldosterona plasmática inducidos por la misma al actuar sobre sus propios receptores vasculares y de las glándulas suprarrenales. Sus efectos son relativamente cortos, ya que es rápidamente degradada por las peptidasas y por ello debe administrarse en infusión intravenosa. Como resultado de que es útil en la identificación de la hipertensión angiotensina-dependiente, puede ser usada en la selección

de pacientes con hipertensión renovascular susceptibles a tratamiento quirúrgico. También es útil en el tratamiento de todas aquellas crisis hipertensivas asociadas con niveles altos de angiotensina II.

Por último disponemos ya de suficiente experiencia, por su amplia utilización, como para valorar el binomio -- "beneficio-riesgo" de los bloqueadores beta, y parece razonable decir que, respetando las contraindicaciones suficientemente establecidas, la incidencia de reacciones adversas no es tan alta que no pueda ser asumida, pudiendo concluir que el "índice beneficio/riesgo" de los bloqueadores adrenérgico beta hoy utilizados es bastante elevado, -- siendo más seguros y aceptables los cardioselectivos e hidrosolubles.

Después de haber analizado en forma general las bases fisiopatológicas y algunos de los estudios de la terapéutica de la hipertensión arterial sistémica esencial, se esclarece a continuación el planteamiento del problema de esta investigación: ¿El propranolol es más efectivo que la alfa-metildopa en el manejo de la hipertensión arterial -- sistémica esencial?.

Así, es como, por las características del estudio establecemos la siguiente hipótesis, basada en el planteamiento anteriormente descrito: El propranolol es un medicamento más efectivo que la alfametildopa para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica esencial.

No cabe duda que en cuanto se empieza a utilizar un nuevo fármaco para el tratamiento y control de algún padecimiento esto causa por una parte desconfianza, por la falta de experiencia en el uso del mismo, y por otra, carencia o falta de información de sus ventajas y mecanismos de acción para dicho fin.

Es de mencionar lo anterior ya que antes y durante el desarrollo de esta investigación se observó que la gran mayoría de los médicos familiares de la UMF # 75 no utilizan a los bloqueadores beta para el control de sus pacientes hipertensos, al menos que estos ya hallan sido valorados por el servicio de cardiología a segundo nivel en donde se indique dicho manejo.

De aquí, se manifiesta el objetivo de esta investigación: Demostrar que el propranolol es más efectivo que el alfa metildopa en el manejo y control de la hipertensión arterial sistémica esencial en pacientes adscritos a el -- UMF #75.

II. Material y métodos.

El ámbito geográfico en el que se desarrolló esta investigación es en la UMF # 75 I.M.S.S. Ciudad Netzahualcoyolt Edo. de México.

El tipo de estudio que se llevó a cabo en esta investigación, en que se hizo un estudio comparativo entre el propranolol y la alfametildopa en el manejo de pacientes hipertensos (con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica esencial) llenó las siguientes características:

- Prospectivo
- Longitudinal
- Comparativo
- Observacional.

De trascendental importancia en este tipo de estudio es esclarecer y diferenciar los criterios de inclusión y exclusión designados para esta investigación:

Criterios de Inclusión:

- Paciente de sexo femenino y masculino
- En edades comprendidas entre 40 y 60 años
- Con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica esencial
- Asociada con diabetes mellitus tipo II
- Asociada con cardiopatía isquémica.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con trastornos del ritmo
- Con diagnóstico de hipertensión arterial secundaria
- Paciente bajo control periódico en el servicio de cardiología a segundo o tercer nivel.
- Pacientes que presenten o padezcan enfermedades -- que formalmente contraindiquen el uso de los medicamentos utilizados en esta investigación.

Las características del grupo experimental de esta investigación son las siguientes: Serán pacientes tanto de sexo femenino como masculino en edades comprendidas entre 40 y 60 años de edad, con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica esencial de la UMF # 75, que recibirán tratamiento con alfametildopa.

El procedimiento para obtener la muestra de esta investigación fue la siguiente:

A partir del mes de septiembre de 1986 se captaron a todos los pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica esencial, lo cual se llevó a cabo por medio de los médicos familiares de la UMF # 75 en sus respectivos consultorios.

Estos pacientes fueron canalizados al departamento de enseñanza e investigación de dicha unidad, en donde, --

por medio de una asignación aleatoria, fueron divididos en dos grupos, que recibieron tratamiento diferente, resultados que se compararon y analizarán más adelante.

Este procedimiento consistió en colocar frascos en los cuales había dos papelitos, uno tenía escrito propranolol y el otro alfametildopa, dependiendo cual de esto tomará el paciente fue al grupo que se le asignó. Posteriormente, se elaboró en una libreta de control, el nombre del paciente, cédula, edad, medicamento y dosis así como registro de las tensiones arteriales durante el estudio, las cuales fueron tomadas semanalmente cada 8 días (los días -viernes) en la UMF # 75.

III. Resultados:

Después de haber efectuado este estudio comparativo entre el propranolol y la alfa metildopa en pacientes con hipertensión arterial sistémica esencial se obtuvieron los siguientes resultados:

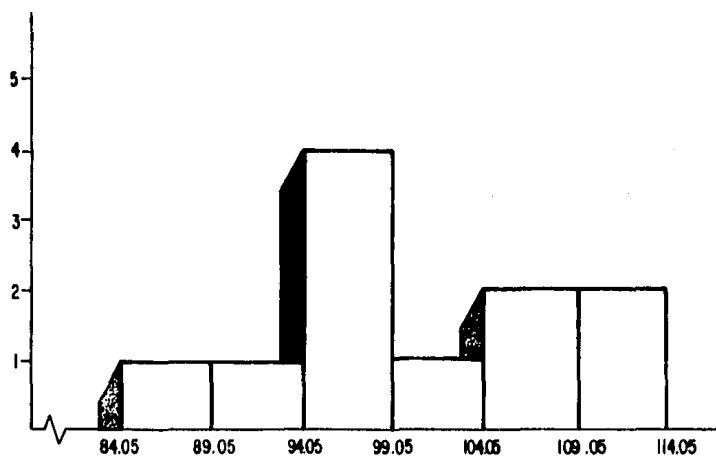
En primer instancia se describe en la tabla I las cifras - de las tensiones arteriales medias en límites verdaderos y su frecuencia en los pacientes manejados con propranolol.

Tabla I

TA Media	f
84.05 - 89.05	1
89.05 - 94.05	1
94.05 - 99.05	4
99.05 - 104.05	1
104.05 - 109.05	2
109.05 - 114.05	2

A continuación se muestra el histograma de la tabla anterior, de los pa cientes manejados con propranolol.

Gráfica 1. Histograma de las TA medias de pacientes manejados con propranolol .



En la tabla 2 se encuentran las cifras de Tensión arterial media de los pacientes manejados con alfametildopa.

Tabla 2

TA media	f
94.05 - 99.00	1
99.05 - 104.05	1
104.05 - 109.05	5
109.05 - 114.05	4

Gráfica 2. Que muestra el histograma de las tensiones arteriales medias y su frecuencia del grupo de pacientes manejados con alfa metildopa.

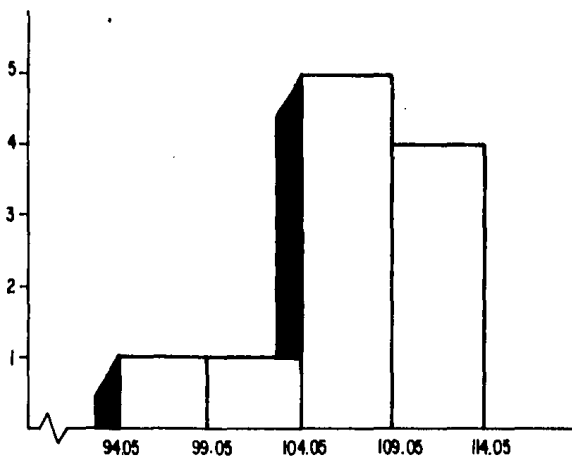
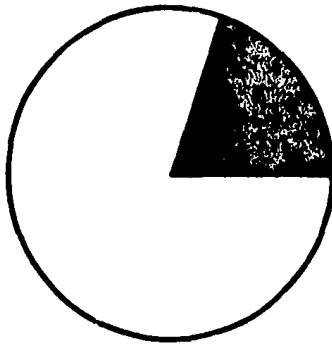


Gráfico 3. Se manifiesta la distribución de pacientes con hipertensión arterial sistémica esencial por sexos .



□ ♀ = 77 %
■ ♂ = 23 %

IV. Discusión y Comentarios.

En ambos grupos de pacientes con Hipertensión arterial sistémica esencial estudiados y después de haber observado las cifras de tensión arterial media obtenidas durante el estudio, se efectuó el análisis estadístico, en donde basandonos en la hipótesis planteada: el propranolol es más eficaz que la alfa metil dopa para el manejo de pacientes con hipertensión arterial sistémica esencial o en otras palabras; que la media de las tensiones arteriales en pacientes manejados con propranolol deberan ser menor a la esperada por los pacientes manejados con alfa metildopa.

$$\bar{x} \text{ propranolol} \quad \bar{x} \text{ alfametildopa.}$$

Se demostró lo siguiente:

Para el grupo de pacientes manejados con propranolol se obtuvo una media \bar{x} de 100.67, mientras que para el grupo de pacientes manejados con alfa metildopa fue de 106.81.

Desde este punto de vista se confirma la hipótesis planteada ya que la media de las tensiones arteriales medias del grupo manejado con propranolol fue menor a la de los pacientes manejados con alfa metildopa.

Sin embargo para darle validez a este estudio se aplica un ensayo especial de significación para muestras pequeñas que es la prueba de t student, en donde el nivel de significancia es de 0.02 y el intervalo de confianza es

de 2.09.

Después de desarrollada la prueba de t de student se obtuvo una t experimental de 2.18, por lo tanto, como t experimental es mayor que t crítica (2.09) se rechaza H_0 , -- por lo tanto el propranolol es más eficaz que la alfametildopa para el manejo de pacientes con hipertensión arterial sistémica esencial.

V. Conclusiones:

La hipertensión arterial es una enfermedad de carácter universal y con frecuencia es la causa de complicaciones en órganos vitales, principalmente el corazón, el cerebro y los riñones. Muchos de los pacientes con presión arterial elevada llegan a presentar alteraciones vasculares y varios padecimientos concomitantes como insuficiencia -- cardíaca, cardiopatía isquémica y trombosis cerebral. Al aumentar la supervivencia y al modificarse la organización y el estilo de vida de muchas comunidades, los padecimientos cardiovasculares han venido a representar uno de los factores más importantes de la morbi-mortalidad.

De aquí la importancia de que el médico familiar en primer nivel de atención maneje y conozca los diferentes esquemas y mecanismos de acción de los diversos fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica esencial, ya que durante la captación de pacientes para efectuar este estudio fue evidente y de un predominio total, que la mayoría de Médicos familiares utilizan a la alfa metildopa, a pesar de lo cual sus pacientes persistían con tensiones arteriales diastólicas por arriba de 90mmHg.

Como podemos observar los resultados de este estudio demuestran que los pacientes manejados con propranolol man tuvieron TA medias menores que los tratados con alfametil-

dopa.

El hecho de que se haya demostrado que el propranolol mantuviera TA medias menores que la alfa metildopa, confirma que es un medio terapéutico más eficaz.

Por último en ningún caso se presentaron efectos colaterales o indeseables en ambos grupos estudiados.

Bibliografía:

- 1.- Messerli FH, Hypertension: Step-One therapy with Beta Blockers. Symposium Precedings, San Francisco California 1979: 34-45.
- 2.- Stephen L, Swartz M. Hypertension: Step-Two therapy -- with Beta Blockers. Symposium Precedings, San Francisco California 1979: 46-53.
- 3.- Trevethan S. El corazón en la Hipertensión arterial. - Factores, sobrecarga e isquemia. Arch Inst Cardiol - - Méx. 1985: 55:193-195.
- 4.- Neil BS. Hipertensión. En Hurst JW, ed Medicina interna tratado para la práctica médica. Argentina: Editorial Panamericana, 1984, : 90-121.
- 5.- García M. Uso clínico de los bloqueadores betaadrenérgicos. Tratado de Medicina práctica Medicine, México 1986: 286-93.
- 6.- Badia A. Posibilidades farmacológicas en el tratamiento de la hipertensión arterial. Tratado de Medicina - Práctica Medicine, México 1986: 294-305.
- 7.- Saran RK, 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in cerebrospinal fluid and vanillylmandelic acid in urine of humans - with hipertension. Science 1978; 200: 317-20.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 8.- Louis W. Plasma norepinephrine levels in essential hypertension. N Engl Med 1973; 288: 599-602.
- 9.- Brunner H, Essential hypertension: renin and aldosterone heart attack and strokes, New England Journal of Medicine. Boston 1972; 286: 441-45.
- 10.- Dustan H, Funcional correlates of plasma renin activity in hypertensive patients. Circulation 1970; 41:155-58.
- 11.- Dustan H, Diuretic and diet treatment of hypertension. Arch Intern Med. 1974; 133: 1007-13.
- 12.- Wollam G. Antihypertensive drugs; Clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs 1977; 14: 420-60.
- 13.- Nies A, Clinical pharmacology of propranolol. Circulation 1975; 52:6-12.
- 14.- Unger T, Brain converting enzyme inhibition: a possible mechanism for the antihypertensive action of captopril in SHR. EUR J Pharmacol 1981; 70: 467-78.