



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

"DETERMINACION DEL EFECTO HIPOTENSOR DE 12
COMPUESTOS 1,4-DIHIROPYRIDINICOS,
UTILIZANDO EL MODELO DE PRESION ARTERIAL
DIRECTA EN RATA ANESTESIADA".

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

ANA LIBIA PEDRAZA DELGADO

DIRECTORA: M. en C. LUISA MARTINEZ AGUILAR

COASESOR: M. en C. ENRIQUE ANGELES ANGUIANO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1995

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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodriguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

"Determinación del Efecto Hipotensor de 12 Compuestos 1,4-Dihidropiridinicos,
Utilizando el Modelo de Presión Arterial Directa en Rata Anestesiada"

que presenta la pasante: Ana Libia Pedraza Delgado
con número de cuenta: 8609570-7 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 2 de Octubre de 1955

PRESIDENTE	M. en C. Luisa Martínez Aguilar	<u>[Firma]</u>
VOCAL	Q.F.B. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	<u>[Firma]</u>
SECRETARIO	Q.F.B. Ma. Esther Revuelta Miranda	<u>[Firma]</u>
PRIMER SUPLENTE	M. en C. Enrique Angeles Anquiano	<u>[Firma]</u>
SEGUNDO SUPLENTE	M. en C. Francisco López Mejía	<u>[Firma]</u>

UAE/DEF/VAP/02

FALLA DE ORIGEN

Se agradece a la **DGAPA** por el apoyo brindado a este trabajo el cual se realizó bajo los proyectos IN-300293 y SC003195 Cray Research Inc.

A la profesora **Luisa Martínez Aguilar** por la confianza depositada en mi y por haberme dado la oportunidad de poder concluir esta etapa de mi vida profesional.

Al profesor **Enrique Angeles Anguiano** por el apoyo brindado durante el desarrollo de este trabajo.

DEDICADA.

A mi padre: *Gilberto Pedraza Reyes.*

Por confiar en mí, por apoyarme siempre en las cosas que deseo hacer y sobre todo por darme la satisfacción de compartir este gran paso de mi vida, por todo **GRACIAS.**

A mi madre: *Ma. de Jesús Delgado Escalona.*

Que no tuvo la dicha de vivir este momento conmigo, por haberme enseñado tantas cosas buenas de la vida.

Y en cualquier lugar donde ella se encuentre siempre estará en mi corazón, **GRACIAS.**

A todos mis hermanos: *Beto, Norma, Lety, Pepe, Mario, Adrián, César, Vero y Lulú.*

Por estar toda una vida conmigo juntos y haber compartido momento tristes y felices alguna vez, **GRACIAS.**

A Sergio Galindo Rodríguez:

Por ser una persona especial para mí como amigo y compañero en todo momento, no sólo en el transcurso de este trabajo; sino en todos los años que llevamos juntos, apoyándome en todas las cosas a realizar y por todo lo que has querido compartir conmigo. **GRACIAS.**

A los amigos de cada una de las etapas de mi vida con los que he disfrutado tantos momentos imborrables en especial a: *Eva, Hilda, Tere, Vero, Nora, Toto, Alex, y Beto*, **GRACIAS.**

Y a todas las personas que de alguna manera han sido un apoyo hasta este momento en mi vida, **GRACIAS.**

INDICE

INDICE DE TABLAS.....	I
INDICE DE FIGURAS.....	II
ABREVIATURAS.....	IV
1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCION.....	3
2.1 SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	3
2.1.1 Corazón.....	4
2.1.2 Vasos sanguíneos.....	4
2.1.2.1 Arterias elásticas.....	5
2.1.2.2 Arterias musculares.....	5
2.1.2.3 Venas.....	6
2.2 MECANISMOS BASICOS EN LA REGULACION DE LA	
PRESION ARTERIAL.....	7
2.2.1 Mecanismos nerviosos que regulan la presión arterial.....	8
2.2.2 Desviación del líquido capilar que regulan la presión arterial.....	10
2.2.3 Mecanismo excretor renal para regular la presión arterial.....	10
2.2.4 Regulación hormonal de la presión arterial.....	11
2.3 HIPERTENSION ARTERIAL.....	12
2.3.1 Definiciones.....	12
2.3.2 Clasificación de la hipertensión arterial.....	12
2.3.2.1 Hipertensión secundaria: estrógenos.....	15

2.4 TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO.....	16
2.5 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO.....	17
2.5.1 Concepto de antihipertensivo.....	20
2.5.2 Clasificación farmacológica de los agentes antihipertensivos.....	20
2.5.2.1 Diuréticos: tiazidas.....	21
2.5.2.2 Inhibidores adrenérgicos periféricos.....	23
2.5.2.3 Inhibidores adrenérgicos agonistas centrales.....	24
2.5.2.4 Inhibidores adrenérgicos alfabloqueadores.....	26
2.5.2.5 Inhibidores adrenérgicos betabloqueadores.....	27
2.5.2.6 Inhibidores adrenérgicos combinación de alfa y beta.....	29
2.5.2.7 Vasodilatadores de acción directa.....	30
2.5.2.8 Vasodilatadores inhibidores de la ECA.....	31
2.6 ANTAGONISTAS DE CALCIO.....	33
2.6.1 Clasificación de los calcioantagonistas.....	33
2.6.2 ¿Qué es un calcioantagonista?.....	33
2.6.3 Mecanismo de acción.....	34
2.6.4 Receptores de los calcioantagonistas.....	36
2.6.5 Relación estructura-actividad en los calcioantagonistas.....	38
2.6.6 Selectividad de acción de los calcioantagonistas.....	40
2.6.7 Diferencia entre los calcioantagonistas.....	41
3. OBJETIVOS.....	44

4. MATERIAL Y METODOS.....	45
4.1 Material biológico.....	45
4.2 Compuestos probados.....	45
4.3 Soluciones farmacológicas.....	45
4.4 Instrumentación.....	45
4.5 Método.....	46
5. RESULTADOS.....	52
6. ANALISIS DE RESULTADOS.....	68
7. CONCLUSIONES.....	70
APENDICE I: TRATAMIENTO DE DATOS UTILIZANDO LA PRUEBA $t_{STUDENT}$ CON UN NIVEL DE SIGNIFICANCIA $p < 0.05$.....	71
GLOSARIO.....	73
8. BIBLIOGRAFIA.....	75

INDICE DE TABLAS

Introducción

Tabla 1	Acciones clínicas que presentan los diferentes calcioantagonistas.....	42
---------	--	----

Parte Experimental

Tabla 2	Características de las DHPs sintetizadas.....	47
Tabla 3	Datos de presión arterial basal, utilizando como vehículo acetona.....	58
Tabla 4	Efecto antihipertensivo de los compuestos 1,4-DHPs, utilizando como vehículo acetona.....	60
Tabla 5	Porcentaje de efecto antihipertensivo de los compuestos 1,4-DHPs, utilizando como vehículo acetona.....	61
Tabla 6	Datos de presión basal, utilizando como vehículo dimetilformamida (DMF).....	57
Tabla 7	Efecto antihipertensivo de los compuestos 1,4-DHPs, utilizando como vehículo DMF.....	59
Tabla 8	Porcentaje de efecto antihipertensivo de los compuestos 1,4-DHPs, utilizando como vehículo DMF.....	64
Tabla 9	Datos obtenidos en la prueba estadística $t_{student}$ con $p < 0.05$	67

INDICE DE FIGURAS

Introducción

Figura 1	Esquema simplificado de la evolución natural de la hipertensión primaria no tratada.....	13
Figura 2	Patología de la hipertensión primaria.....	14
Figura 3	Efectos secundarios de los diuréticos.....	22
Figura 4	Modo de acción de los agonistas alfa 2 centrales.....	25
Figura 5	Modo de acción de la prazosina.....	27
Figura 6	Estructura de propanolol y labetalol.....	30
Figura 7	Modo de acción de los inhibidores de la ECA.....	32
Figura 8	Conformaciones de canales de calcio dependientes del voltaje.....	35
Figura 9	Representación esquemática de un canal de calcio.....	37
Figura 10	Representación de un canal de calcio y los lugares de enlace de los antagonistas de calcio.....	38
Figura 11	Estructura general de los calcioantagonistas de la clase 1,4-dihidropiridinas.....	39

Parte experimental

Figura 12	Desarrollo experimental.....	49
Figura 13	Canulación de la arteria carótida.....	50
Figura 14	Canulación de la vena femoral.....	50

Figura 15 Modelo "in vivo" para medir presión arterial directa en rata anestesiada

Figura 16 Estructura base y sustituyentes de los diferentes compuestos 1,4-dihidropiridínicos

ABREVIATURAS

ECA	Enzima convertidora de angiotensina
DHPs	Dihidropiridinas
DMF	Dimetilformamida
Ca ²⁺	Calcio iónico
mmHg	Milímetros de mercurio
OMS	Organización Mundial de la Salud
AO	Anticonceptivos orales
TAS	Tensión arterial sistólica
TAD	Tensión arterial diastólica
TA	Tensión arterial
K ⁺	Potasio iónico
Na ⁺	Sodio iónico
Mg ²⁺	Magnesio iónico
mg	Miligramos
ASI	Actividad simpaticomimética intrínseca
SNC	Sistema nervioso central
A-V	Auriculoventricular
A-II	Angiotensina II

SUSTITUYENTES:

-NO ₂	Nitro
-CN	Ciano
-CF ₃	Trifluorometil
-SO ₂ -R	Sulfona

1. RESUMEN

Según cifras del Sistema Nacional de Salud, en 1992, la principal causa de mortalidad en México fueron las enfermedades crónicas cardiovasculares con un 13.5%.⁸²

Dentro de estas enfermedades cardiovasculares, la hipertensión arterial es la enfermedad crónica más frecuente del mundo y se conoce hoy en día como el asesino silencioso, afectando hasta un 30% de la población mundial. Se sabe que aproximadamente el 25% de la población adulta la padece y que por mucho es la causa de la disminución de la calidad de vida sobre todo en personas de la tercera edad.¹³

El control de la presión arterial con fármacos antihipertensivos es una maniobra que se utiliza frecuentemente, no sólo para reducir la presión arterial sino para prevenir otra clase de lesiones en diversos órganos. En general, los fármacos empleados pueden agruparse como diuréticos, bloqueadores adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, vasodilatadores y antagonistas de calcio. A este respecto, desde que el tratamiento medicamentoso de la hipertensión arterial se inició hace unos 35 años, los antagonistas de calcio y en particular las dihidropiridinas, se han convertido en un período de apenas 5 años, en el grupo de medicamentos más comúnmente prescritos.⁸¹

Como calcioantagonistas se designan a aquellos fármacos que inhiben la penetración de iones Ca^{2+} a través de la membrana activada de células musculares lisas de la pared vascular, de este modo, tales fármacos reducen la disponibilidad de iones Ca^{2+} intracelulares libres, necesarios para la activación de las contracciones de la célula vascular. Todos los calcioantagonistas inhiben la entrada de calcio al interior de la célula, sin embargo, los que lo hacen en forma más selectiva son las dihidropiridinas (Nifedipina, Nitrendipina, Felodipina, Nicardipina, etc.).⁷⁶

Esto ha llevado a la síntesis de diferentes compuestos dihidropiridínicos con propiedades antihipertensivas. En especial, la síntesis orgánica asistida por computadora, en sus fases más avanzadas se orienta a la modificación de la estructura base de un compuesto modelo para alterar parámetros importantes como solubilidad, tiempo de vida media, especificidad y potencia.

Debido a lo anterior, en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán se ha desarrollado una línea de investigación orientada a la síntesis de nuevos compuestos con un posible efecto hipotensor. Se sintetizaron 12 compuestos 1,4-dihidropiridínicos (DHPs), análogos a la nifedipina, apoyándose en el uso de supercomputo CRAY YMP 4/432 de la UNAM.

En el presente trabajo se utilizaron estos compuestos 1,4-dihidropiridínicos para ser valorados farmacológicamente. Los objetivos de este trabajo son por un lado probar en un modelo "in vivo" la presión arterial directa en rata anestesiada, y por otro lado, comparar el efecto hipotensor de estos 12 compuestos 1,4-dihidropiridínicos con nifedipina, utilizando el modelo de presión arterial directa en rata anestesiada.

Ratas Wistar macho (250-300 g) fueron anestesiadas con pentobarbital sódico (70 mg/kg, IP); se canuló la arteria carótida derecha para medir la presión arterial directa y la vena femoral derecha para administrar los compuestos DHPs (1.12 mg/kg). El efecto de cada uno de estos compuestos fue comparado con el de nifedipina (1.12 mg/kg) utilizando la prueba t_{Student} con $\alpha=0.05$. Los resultados muestran que sólo los compuestos 1,4-DHP 9 y 7 con los sustituyentes fenil y furfural, respectivamente, tuvieron un efecto hipotensor significativo con respecto a nifedipina. El resto de las DHPs con sustituyentes 4-tolil(10), 4-hidroxi-5-metoxifenil (11), tiofenil (12), 3-hidroxifenil (15), 4-hidroxifenil (16), 4-bromofenil (17), fenilmetoxi (4), butil (3), hidrógeno (2) y cinamil (1), sólo presentaron efecto hipotensor significativo en comparación con la actividad basal, pero no con nifedipina.

2. INTRODUCCION

2.1 SISTEMA CARDIOVASCULAR

La función básica del sistema cardiovascular humano es mantener la estructura química y física del medio ambiente acuoso interno del cuerpo. Tanto la composición como el volumen de este compartimiento debe guardarse dentro de límites homeostáticos compatibles con la supervivencia prolongada de las células, tejidos y órganos, en forma individual y colectiva, como componentes integrales del organismo. El sistema cardiovascular puede considerarse como un sistema de transporte masivo principal dentro del cuerpo para el agua y muchos otros materiales. Entre las principales sustancias que lleva la sangre, tanto de ida como de vuelta a los tejidos son los gases respiratorios, los productos de desecho del metabolismo tisular, los nutrientes y metabolitos esenciales. Además, debido a que la circulación de la sangre dentro del sistema cardiovascular da el volumen de transporte de agua dentro del organismo, esta función es importante también para la regulación de la temperatura corporal así como para mantener el pH de los líquidos del cuerpo en general. El sistema cardiovascular además de sus funciones de transporte, también proporciona muchos mecanismos integrantes de la vida, la adaptación y protección corporal, por ejemplo, la diseminación de hormonas, distribución de grasas y carbohidratos en depósitos de almacen en regiones donde ellos son utilizados. Mecanismos de defensa del organismo son transportados por el sistema vascular para ser entregados por el flujo sanguíneo a sitios de lesión o invasión. Esto incluye leucocitos y algunos anticuerpos inmunes.^{1,2}

El corazón y los vasos sanguíneos (arterias, capilares y venas), que forman el sistema cardiovascular humano, deben considerarse como un complejo orgánico dinámico que constantemente puede reaccionar en forma automática y rápida a los requerimientos tanto internos como externos, impuestos a éste por las necesidades cambiantes del individuo. Fundamentalmente, el medio ambiente interno del cuerpo se mantiene en un estado relativamente constante, compatible con la vida sólo a través del cambio continuo de materiales y energía, y este estado se adquiere únicamente por la acción cíclica del corazón para mantener la circulación de la sangre dentro de un sistema cerrado de vasos durante toda la vida del individuo.

2.1.1 Corazón.

El corazón humano adulto es en esencia un vaso sanguíneo pulsátil complejo que tiene una gran luz y paredes muy musculadas. Este vaso tiene su origen embriológico en la fusión de tubos endoteliales pareados simples de origen mesodérmico. Estos vasos embrionarios a su vez forman la cubierta interna del corazón adulto, el endocardio. Las células del mesodermo embrionario externas al primordio endotelial a su vez dan origen al miocardio, o músculo cardíaco propiamente dicho, así como al epicardio, la cubierta serosa más externa del corazón. Las complejas relaciones de forma y estructura que se encuentran en el corazón adulto son consecuencia directa del crecimiento diferencial de los vasos tubulares embrionarios que se produce por su flexión y por la regresión concomitante de sus posiciones primitivas cefalocaudales dentro del cuerpo. Además, el desarrollo de divisiones o tabiques entre las dos aurículas y los dos ventrículos, así como la formación de ciertas válvulas, dividen al corazón en las cuatro cámaras que se encuentran en el corazón adulto y que forman este órgano.¹

Las dos cámaras superiores de paredes delgadas, las aurículas derecha e izquierda están separadas por el tabique interauricular y su principal función es conducir la sangre hacia los ventrículos derecho e izquierdo, respectivamente; estas últimas estructuras son de paredes relativamente gruesas y están divididas entre sí por un tabique. Los dos ventrículos de paredes gruesas funcionan como la principal bomba del corazón. La aurícula derecha recibe sangre venosa por medio de las venas cavas superior e inferior. La sangre pasa al ventrículo derecho y de aquí, por medio de la arteria pulmonar a los pulmones en la llamada circulación menor. La sangre oxigenada procedente de los pulmones entra a la aurícula izquierda por medio de las cuatro venas pulmonares (dos izquierdas y dos derechas), y de allí pasa al ventrículo izquierdo de paredes muy gruesas. Posteriormente, la sangre es bombeada dentro de la aorta y de allí a la circulación mayor para su distribución por todo el organismo.^{1,2}

2.1.2 Vasos sanguíneos.

La sangre bombeada del ventrículo izquierdo del corazón hacia la circulación general es distribuida a los diversos órganos y tejidos de todo el cuerpo por medio de un complicado sistema de ramificación de tubos cerrados: los vasos sanguíneos. Los vasos del sistema circulatorio tienen

propiedades morfológicas y por lo tanto fisiológicas muy distintas. Los principales tipos de vasos forman una continuidad secuencial en cuanto a flujo sanguíneo se refiere, desde la aorta a las arterias y arteriolas más pequeñas y de allí a los capilares, después a las vénulas y venas y finalmente a la vena cava hasta la aurícula derecha del corazón.^{3,4}

La disposición morfológica básica de las principales estructuras que forman las paredes de todas las arterias independientemente de su calibre, es la capa íntima y sus elementos están dispuestos principalmente en dirección longitudinal, la siguiente capa se llama capa media, esta cubierta constituye la porción más gruesa de la pared arterial, y sus elementos están dispuestos en forma de circunferencia, la capa más externa se conoce como adventicia, sus elementos estructurales que se localizan dentro de esta capa están orientados en forma paralela con el eje mayor del vaso.¹

2.1.2.1 Arterias elásticas

Las grandes arterias elásticas o de conducción incluyen la aorta, el tronco braquiocefálico, la subclavia, la carótida primitiva y la arteria pulmonar. Estos vasos contienen dentro de sus paredes grandes cantidades de bandas fenestradas y hojas compuestas de una escleroproteína, la elastina, que infiltra principalmente a la íntima y la media dando a estos grandes vasos un aspecto distintivo amarillento en un corte transversal. Las células endoteliales que cubren a los grandes vasos arteriales son poligonales más que alargados y paralelos al eje del vaso. La pared de un gran vaso elástico, por ejemplo la aorta, es gruesa. Sin embargo, la pared aórtica es relativamente más delgada que la pared de las arterias musculares más pequeñas.^{1,5,6}

2.1.2.2 Arterias musculares

Las arterias musculares son vasos sanguíneos que tienen un calibre intermedio entre las grandes arterias elásticas y las arteriolas. En consecuencia, las arterias musculares forman el mayor sistema arterial de distribución. La capa media de estos vasos está formada casi por completo de fibras musculares lisas colocadas en capas concéntricas y distribuidas en una matriz intersticial abundante

compuesta de glucoproteínas junto con haces de fibras de tejido conectivo colágeno. También hay fibras de tejido conectivo elástico de glucoproteínas dentro de la capa media de las arterias musculares formando una red laxa que rodea a cada una de las capas de células del músculo liso. La adventicia de las arterias musculares puede ser a veces más gruesa que la media, y está formada de haces de colágena, fibras de elastina y fibroblastos orientados principalmente en dirección longitudinal. Estos componentes arteriales se conectan con el tejido conectivo laxo circundante y así sus movimientos permiten al vaso cambiar de diámetro fácilmente sin resistencia, la disposición longitudinal de los componentes de la capa adventicia evitan la retracción excesiva que podría cortar el vaso.^{1,5,6}

Durante la contracción ventricular, se genera una presión relativamente alta, sin embargo, también es necesario que se conserve en el período que hay entre una contracción y otra. Por tal razón, las paredes de los grandes vasos que nacen en los ventrículos consisten principalmente en laminillas elásticas, por lo tanto después de la contracción ventricular, el rebote elástico de las paredes arteriales mantiene la presión sanguínea en la siguiente contracción ventricular. A diferencia de las arterias de mayor calibre, cuya función principal es conservar la presión sanguínea diastólica, la de las arterias que nacen de aquellas es distribuir la sangre a las diversas partes del cuerpo. Estas últimas requieren volúmenes desiguales de sangre, según su actividad, de modo que el diámetro de la luz de las arterias que se distribuyen en dichas partes debe regularse de manera continua, para garantizar que llegue el volumen apropiado de sangre a ellas. Las arteriolas distribuyen la sangre arterial en los lechos capilares, con una presión hidrostática relativamente baja. La viscosidad de la sangre hace que la luz angosta de estos vasos presente resistencia considerable a su flujo, lo que permite mantener la presión sanguínea relativamente alta. Tal presión, en el sistema arterial, está regulada por el tono de las células del músculo liso de las paredes arteriolas, que a su vez está sujeto a regulación autónoma y hormonal. Cuando dicho tono aumenta por arriba de lo normal, surge hipertensión.⁵

2.1.2.3 Venas

Los conductos que regresan la sangre desde las redes capilares a través de los tejidos y órganos del cuerpo al corazón son las vénulas y venas. Las venas están más llenas que las arterias, sus paredes son más delgadas y sus diámetros más grandes. La capacidad total para la sangre en el lado venoso del

sistema circulatorio se considera mayor que en el lado arterial. Las venas de paredes delgadas son mucho menos elásticas que las arterias así como más flexibles; por lo tanto las venas tienden a colapsarse fácilmente. En general las venas de pequeño calibre (vénulas), de mediano y gran-calibre se diferencian, cada una de ellas puede mostrar considerables variaciones morfológicas en diversas regiones del cuerpo.¹

En general, las venas tienen tres capas semejantes a las que se encuentran en las arterias. Algunas veces pueden percibirse una capa íntima, una media y una adventicia, en muchas venas estas capas no están claramente definidas. La capa media en particular puede estar muy poco desarrollada. En las venas las propiedades elásticas y musculares están poco desarrolladas, sin embargo, existe una mayor proporción de tejido conectivo en estos vasos que en las arterias.¹

2.2 MECANISMOS BASICOS EN LA REGULACION DE LA PRESION ARTERIAL

Cuando el ventrículo izquierdo se contrae, expulsa sangre hacia las arterias de la circulación general, y crea una presión que la impulsa por todo el árbol arterial. La presión arterial se eleva durante la sístole, pero disminuye en la diástole, por lo tanto, la presión más alta durante el ciclo se llama presión sistólica y la más baja se denomina presión diastólica. La presión sistólica en un adulto joven normal es aproximadamente de 120 mmHg, y la diastólica de 80 mmHg, teniendo una presión arterial media de aproximadamente 100 mmHg. Para mantener estas cifras de presión arterial sanguínea el cuerpo posee al menos cuatro tipos de sistemas reguladores de la presión arterial, los cuales son:

- 1) Mecanismos nerviosos que regulan la presión arterial al regir la magnitud de la constricción arteriolar;
- 2) Desviación del líquido capilar que regula la presión arterial al modificar el volumen sanguíneo;
- 3) Mecanismo excretor renal que también regula la presión arterial al modificar el volumen sanguíneo y,
- 4) Mecanismos hormonales que regulan el volumen sanguíneo o la intensidad de la contricción arteriolar.^{1,4,7}

2.2.1 Mecanismos Nerviosos que Regulan la Presión Arterial

Los vasos sanguíneos de la economía poseen fibras nerviosas simpáticas que, al ser estimuladas, originan constricción. La vasoconstricción dificulta el flujo de sangre y, por ello aumenta la presión arterial. También los nudos sinoauricular y auriculoventricular son inervados en forma abundante por terminaciones nerviosas simpáticas y parasimpáticas. Las aurículas son inervadas a un grado limitado por ambos tipos de nervios autónomos; el músculo ventricular es inervado principalmente por fibras simpáticas, mientras que estas fibras simpáticas son un poco más abundantes que las parasimpáticas en el músculo auricular.

La estimulación de los nervios simpáticos que se dirigen al corazón produce cardioaceleración notable (reacción cronotrópica positiva, taquicardia), por efecto de la noradrenalina, que se libera en las terminaciones nerviosas sobre la frecuencia de descarga de las células marcapaso del nudo sinoauricular. Este cambio de la frecuencia se debe a la despolarización diastólica más rápida de las células marcapaso, que llegan a su umbral antes de lo acostumbrado. La estimulación simpática también hace aumentar la excitabilidad del corazón, y de esta forma hace disminuir el tiempo de conducción de los impulsos que atraviesan el nudo auriculoventricular. Además, la estimulación de los nervios simpáticos en forma notable hace aumentar la fuerza de la contractilidad cardíaca (efecto inotrópico positivo).¹

Por lo regular la estimulación parasimpática; produce efectos opuestos a los nervios simpáticos. El vago o neumogástrico derecho se distribuye primordialmente por el nudo sinoauricular, y el vago izquierdo inerva primordialmente el nudo auriculoventricular; la estimulación del nervio vago derecho disminuye la frecuencia cardíaca (reacción cronotrópica negativa), mientras que la estimulación del nervio vago izquierdo produce disminución de la frecuencia ventricular, a consecuencia del bloqueo cardíaco.

La estimulación vagal libera la sustancia neurotransmisora acetilcolina en las terminaciones nerviosas, produciendo una disminución del ritmo de despolarización diastólica, por lo que las células marcapaso tardan en llegar al umbral, y, en consecuencia, disminuye la frecuencia cardíaca.

El centro vasomotor se compone de una zona extensa de límites poco precisos que regula la vasoconstricción y vasodilatación general de las arteriolas de toda la economía. En este centro vasomotor existe una zona que causa vasoconstricción y aceleración cardíaca, cuando se le estimula (zona presora). Por dentro de esta región presora se encuentra otra zona que produce vasodilatación al estimularla (zona depresora). La zona depresora produce vasodilatación de las arteriolas por inhibición de las neuronas vasoconstrictoras que se encuentran en la médula espinal. Como consecuencia, el grado de vasoconstricción o vasodilatación de los vasos sanguíneos, depende de las modificaciones de la frecuencia de generación de impulsos en las fibras simpáticas vasoconstrictoras.^{1,4,9,10}

El centro vasomotor bulbar, a su vez, es regulado por centros de control aún más superiores, el hipotálamo y corteza cerebral. La región hipotalámica del encéfalo contiene zonas excitadoras e inhibitorias del tono simpático, que envían impulsos que se transmiten a los vasos periféricos. También existe un centro de pérdida de calor en la región anterior del hipotálamo. Esta región interviene en forma importante en la regulación de la presión arterial al hacer variar la frecuencia de descarga de los nervios simpáticos vasoconstrictores hacia la región cutánea. Al enfriar en forma local el centro de pérdida de calor o estimularlo en forma eléctrica, se produce vasoconstricción y aumento de la presión arterial. A la inversa, al calentar esta región hipotalámica ocurre vasodilatación y por lo tanto una disminución de la presión de la sangre de la piel.¹

Por lo tanto, el centro vasomotor regula la circulación primordialmente por el sistema nervioso simpático. Los impulsos nerviosos pasan por la médula espinal, llegan a las cadenas simpáticas y después a corazón y vasos sanguíneos. Estos impulsos aumentan la frecuencia cardíaca y la fuerza de la contracción cardíaca, lo cual aumenta la presión arterial. También causan constricción de los vasos sanguíneos en la mayor parte de la economía, ello aumenta la resistencia periférica total, y, en consecuencia, la presión arterial.¹

El mecanismo básico que guarda relación con la regulación de la presión arterial "in vivo" se compone de cierto número de reflejos que se desencadenan por estimulación mecánica de receptores sensibles a la presión, que se encuentran en la adventicia de las paredes de ciertos vasos de gran calibre. La actividad de estos presorreceptores o barorreceptores, es controlada por la presión arterial misma. De esta forma regulan en forma continua la presión cardíaca y el tono de las arteriolas generales. Los

receptores que causan estos reflejos cardiovasculares importantes se encuentran principalmente en el rayado aórtico y en el seno carotídeo.^{1,4,7}

2.2.2 Desviación del líquido capilar que regulan la presión arterial

Los mecanismos nerviosos tienen una desventaja que les impide seguir regulando la presión arterial durante largo tiempo. Esta falla estriba en que los receptores de presión en las paredes de los vasos se adaptan después de un tiempo a un valor normal de presión, y pronto dejan de mandar sus señales indicadoras de anomalía. Para entonces la regulación de la presión compete a mecanismos no nerviosos; uno de ellos es el mecanismo de desviación del líquido capilar, que tiene particular importancia para ayudar a regular la presión cuando el volumen sanguíneo tiende a ser excesivo o demasiado escaso. En el mecanismo de desviación del líquido capilar el volumen sanguíneo excesivo aumenta la presión en capilares y arterias. El aumento de presión arterial hace que escape líquido de la circulación penetrando en los espacios intersticiales. A la inversa, cuando disminuye mucho el volumen sanguíneo, la presión capilar disminuye, y por ósmosis, penetra líquido desde los espacios intersticiales hacia la circulación gracias al efecto osmótico de las proteínas del plasma.⁸

El mecanismo de desviación del líquido capilar es mucho más lento que los mecanismos nerviosos para regular la presión arterial, pues se necesitan de 10 minutos o varias horas para que la presión arterial se normalice.⁴

2.2.3 Mecanismo excretor renal para regular la presión arterial

Los riñones, al igual que los capilares, pueden regular la presión arterial al aumentar o disminuir el volumen sanguíneo. Después de una hemorragia intensa, los riñones a menudo dejan de formar orina debido a que la presión glomerular desciende demasiado para que ocurra filtración glomerular y también porque la baja presión en los capilares hace que casi todo el filtrado glomerular sea reabsorbido por los túbulos. En consecuencia el líquido y los electrolitos ingeridos se acumulan gradualmente en el torrente hasta que el volumen sanguíneo vuelve a cifras normales; se restablece la presión arterial.⁴

Cuando el volumen sanguíneo se torna excesivo, aumenta la excreción de orina. En un período de horas, el volumen sanguíneo disminuye gradualmente a cifras normales y la presión arterial también se normaliza.⁴

Los riñones también ejercen un efecto hormonal regulando la presión arterial. Cuando ésta disminuye mucho la reducción del riego a través de los riñones hace que secreten una hormona especial denominada renina que penetra en la sangre. La renina, a su vez, actúa como enzima para convertir una de las proteínas plasmáticas en una sustancia denominada angiotensina, la cual actúa directamente sobre los vasos sanguíneos provocando vasoconstricción, que aumenta de nuevo la presión arterial, normalizándola. El principal sitio de síntesis y liberación de renina es el aparato yuxtaglomerular en el riñón. En el plasma la renina circula primordialmente en forma inactiva. Algunas enzimas proteolíticas tales como la tripsina, kalicreina o pepsina pueden ser capaces de activar a la renina.^{4,8,9}

2.2.4 Regulación hormonal de la presión arterial

Un mecanismo hormonal, por lo menos, también participa en la regulación de la presión arterial; es la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La corteza suprarrenal es la porción externa de dos glándulas endocrinas pequeñas, las suprarrenales, situadas sobre los riñones. La porción cortical, secreta hormonas corticosuprarrenales, una de éstas la aldosterona, debido a una mayor cantidad de angiotensina producida. La aldosterona incrementa el volumen del líquido extracelular porque ocasiona una mayor retención de sal y agua. A su vez, el mayor volumen de líquido extracelular eleva la presión arterial. A la inversa, la presión arterial elevada produce fenómenos opuestos, de manera que disminuye el volumen de los líquidos y, en consecuencia, la presión arterial. Si el ingreso dietario de sodio se reduce en grado importante, disminuye el volumen del líquido extracelular, con lo que nuevamente se activa el sistema de renina-angiotensina, y se estimula la secreción de aldosterona, con ello se esta previniendo una disminución en la presión arterial.^{1,4,10}

Por lo tanto, la regulación de la presión arterial es uno de los temas más importantes de la fisiología de la circulación, debido a que si no es mantenida la presión arterial dentro de sus valores

normales, se origina una de las enfermedades cardiovasculares con mayores índices de mortalidad, la Hipertensión. Por ello la importancia de conocer los mecanismos que regulan la presión arterial.

2.3 HIPERTENSION ARTERIAL

2.3.1 Definiciones

Inicialmente podríamos describir desde un punto de vista fisiológico a la hipertensión como una condición caracterizada por aumento de la resistencia periférica total debido a vasoconstricción arterial y engrosamiento de las paredes, provocando un aumento de la presión sanguínea sistémica.¹¹

Por otro lado clínicamente se puede definir a la hipertensión como un nivel de presión arterial asociado con una mayor morbilidad y mortalidad en algún momento futuro, en comparación con la población general.¹²

En general, este nivel de presión ha sido establecido por la Asociación Americana de Cardiología como la presión sanguínea arterial superior a 140/90 mmHg.¹⁰

Finalmente según los expertos de la OMS (Organización Mundial de la Salud), el término de hipertensión arterial designa un aumento de la presión de la sangre de las arterias que corresponde a una enfermedad de etiología múltiple y patogenia plurifactorial que se caracteriza clínicamente por la elevación de la presión arterial mínima o diastólica por encima de los 90 mmHg en personas de menos de 45 años en condiciones normales.⁴

2.3.2 Clasificación de la hipertensión arterial.

La hipertensión se puede clasificar en : a) hipertensión esencial, y b) hipertensión secundaria.

a) *Hipertensión esencial*: aproximadamente en un 90% de los pacientes con hipertensión se desconoce la causa del incremento anormal de la presión sanguínea (Fig. 1 y 2). En este tipo de hipertensión es evidente que un trastorno simple, no parece ser el responsable. Se sabe que existe una predisposición genética con una incidencia dos veces mayor en aquellas personas que tengan a un familiar cercano hipertenso. Los factores ambientales que podrían incrementar esta incidencia incluyen: Obesidad principalmente en la porción superior del cuerpo, estrés psicogénico, alta ingestión de sodio y, consumo de alcohol en cantidades mayores a 1 onza al día.^{8,12,16}

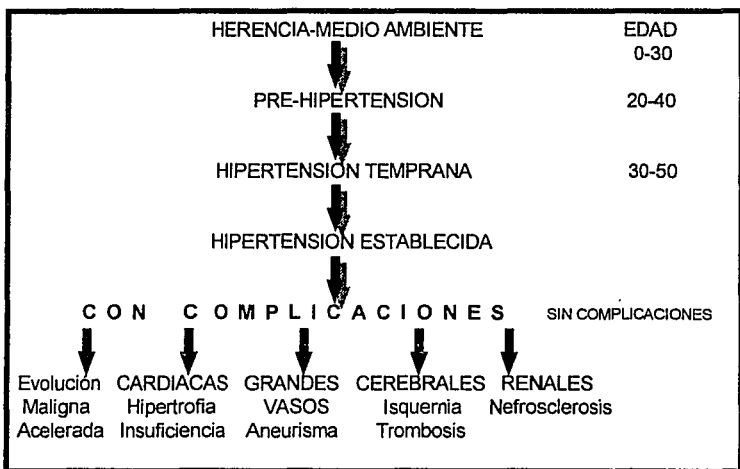


Fig. 1: Esquema simplificado de la evolución natural de la hipertensión primaria no tratada.²⁰

Pueden estar involucradas ciertas deficiencias en el transporte de sodio a través de la membrana celular y una concentración intracelular elevada de sodio y calcio. Frecuentemente, la enfermedad se

presenta entre los 30 y 50 años, es lenta, progresiva, y se mantiene asintomática hasta que aparece un daño significativo en los órganos blanco después de 10 a 20 años.^{28,30,31}

La evaluación debe llevarse a cabo en la mayoría de los pacientes hipertensos adolescentes y adultos, para poder determinar el daño en los órganos blanco, descartar la presencia de causas secundarias y evaluar el riesgo cardiovascular.^{28,30,31}

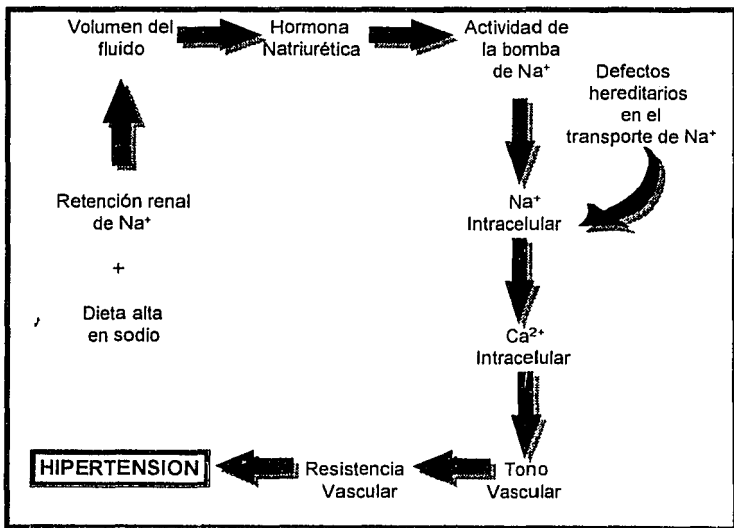


Fig. 2: Esquema de la patogénesis de la hipertensión primaria debida a un problema adquirido o hereditario en el transporte de sodio.²⁰

presenta entre los 30 y 50 años, es lenta, progresiva, y se mantiene asintomática hasta que aparece un daño significativo en los órganos blanco después de 10 a 20 años.^{28,30,31}

La evaluación debe llevarse a cabo en la mayoría de los pacientes hipertensos adolescentes y adultos, para poder determinar el daño en los órganos blanco, descartar la presencia de causas secundarias y evaluar el riesgo cardiovascular.^{28,30,31}

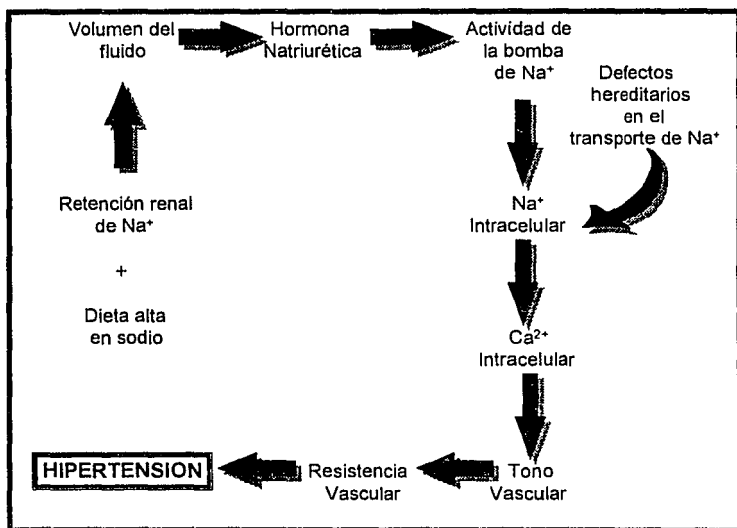


Fig. 2: Esquema de la patogenia de la hipertensión primaria debida a un problema adquirido o hereditario en el transporte de sodio.²⁰

b) *Hipertensión secundaria*: Es cuando el aumento de presión arterial es consecuencia de otro trastorno o puede atribuirse a una causa plenamente identificada. Los casos más comunes de hipertensión secundaria, especialmente en niños, ancianos y aquellos con hipertensión severa y resistente, son de origen renal parenquimatoso y vascular^{8,12,16}

2.3.2.1 Hipertensión secundaria, estrógenos

Hasta el 5% de las mujeres que toman anticonceptivos orales (AO) que contienen estrógenos y un porcentaje algo menor de las mujeres embarazadas, desarrollarán hipertensión reversible. En el primer caso, la hipertensión participa como causa en las complicaciones vasculares de los AO y en el segundo caso, la hipertensión es una causa mayor de mortalidad fetal. El uso de estrógenos como terapia de reemplazo en la postmenopausia no conduce al desarrollo de hipertensión, sin embargo, sí podría desarrollarse hipertensión en el caso de la utilización de AO. La presión aumenta unos cuantos mmHg en la mayoría de los pacientes que toman AO con estrógenos. En alrededor del 5%, la presión subirá por encima de 140/90 en un periodo de 5 años. Si los AO se suspenden, la hipertensión cederá en alrededor de dos tercios de este 5%. El tercio restante tendrá hipertensión primaria subyacente de la presión arterial inducido por los AO^{28,32,33}

El mecanismo para la hipertensión es desconocido, pero podría ser debido a incrementos en el sustrato de la renina inducidos por los estrógenos, los cuales de alguna manera producen un incremento en los niveles de angiotensina II. El uso de AO con bajas dosis de estrógenos, da como resultado una menor incidencia de hipertensión.^{28,29}

Aunque la hipertensión arterial fue descrita hace más de 100 años, todavía existen algunas dudas para establecer el límite entre norma e hipertensión. Recientemente, se ha considerado que tanto la tensión arterial sistólica (TAS) como la tensión arterial diastólica (TAD), tienen importancia ya sea juntas o separadas, por lo tanto, la propuesta en cuanto a los límites en los valores de la presión arterial propuesta por el Comité Nacional para la Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial parece ser la más apropiada actualmente.^{13,14,15}

T.A.D. (mmHg)

menos de 85
85 - 89

90 - 104

105 - 114

mayor de 115

Clasificación

T.A. normal
T.A. normal alta

Hipertensión leve
Hipertensión moderada
Hipertensión severa

T.A.S. (mmHg)

menor de 140
140 - 159
mayor de 160

Cuando la T.A.D es menor de 90

T.A. normal
Hipertensión sistólica límite aislada
Hipertensión sistólica aislada.

2.4 TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO

El propósito del tratamiento de los pacientes hipertensos es prevenir la morbimortalidad cardiovascular, mejorar la esperanza de vida y optimizar la calidad de vida del paciente hipertenso. El objetivo es alcanzar y mantener una presión arterial por debajo de 140/90 mmHg, si es posible.

Aunque en numerosos ensayos clínicos multicéntricos se han demostrado los beneficios de la terapia, la decisión de iniciar un tratamiento lleva a los médicos a tener en cuenta por lo menos dos factores: la severidad de la elevación de la presión arterial y la presencia de otras complicaciones. La eficacia de los medicamentos antihipertensivos en la disminución de la presión arterial está bien establecida. A este respecto, evidencias recientes llevan a pensar que las alternativas no farmacológicas en particular reducción de peso, restricción de la sal y moderación del consumo de alcohol, pueden

reducir la presión arterial y mejorar la eficacia de los agentes farmacológicos. En consecuencia, las conductas farmacológicas se usan como intervención definitiva y como un auxiliar de la farmacoterapia, por lo cual debe considerarse en cualquier tipo de terapia antihipertensiva.^{11,14,18}

Dentro del tratamiento no farmacológico de la hipertensión tenemos las siguientes medidas:

- Suplemento de calcio y potasio.¹⁷
- Restricción en cloruro de sodio.²⁰
- Reducción de peso.^{10,15,34}
- Consumo de alcohol no excesivo.^{15,17,19}
- Ejercicio.¹⁷
- Abstención de tabaco.^{21,22,23,24}
- Modificación de las grasas de la dieta.^{9,25}
- Relajación y Biorretroalimentación.^{18,26,27,28}

2.5 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Los pacientes con hipertensión leve sin complicaciones, que se define con una presión sanguínea diastólica entre 90 y 104 mmHg, y que constituyen por mucho la parte más grande de la población con presión arterial elevada, no necesitan iniciar inmediatamente con medicamentos antihipertensivos. Aunque el inicio inmediato común, se recomienda un enfoque más conservador por las siguientes razones:¹⁶

Primera, estos pacientes tienen un riesgo pequeño a largo plazo, y no se verán en peligro por posponer la terapia con medicamentos hasta que se asegure la permanencia de la hipertensión y se intente disminuir la presión sanguínea diastólica a menos de 90 mmHg mediante terapia sin medicamentos.

Segunda, muchos de estos pacientes tendrán una presión arterial persistentemente más baja después de 2 a 3 meses de mediciones repetidas. Sin embargo, si se convierten en normotensos, deberán permanecer bajo supervisión ya que es más probable que se conviertan en hipertensos en el futuro.

Tercera, las terapias sin medicamentos pueden hacer que disminuya la presión, y que se mantenga en este estado.

Cuarta, y la más importante, todas las terapias con medicamentos tienen riesgos, costos y efectos secundarios. Aunque estos pueden minimizarse, no pueden evitarse por completo.

Aunque el tratamiento de la hipertensión es una necesidad médica, el impacto de la terapia antihipertensiva sobre la calidad de vida es una preocupación legítima, los pacientes tratados con diferentes medicamentos en ocasiones padecen cambios sutiles del estado emocional, la conducta y la función física y cognitiva. Aunque algunos agentes antihipertensivos producen efectos colaterales indeseables más a menudo que otros, los médicos deben evaluar el impacto del tratamiento en la calidad de vida de cada paciente. El manejo de la hipertensión debe ser dictado por las necesidades y experiencias de cada individuo.¹⁶

Para algunos pacientes, la atención antihipertensiva de por vida significa una obligación financiera. Los profesionales de la salud deben estar enterados del costo total de la atención a los hipertensos (incluidos costos indirectos como tiempo de ausencia laboral y costos de transporte) y han de procurar reducir al máximo estas cargas. Entre los factores determinantes del costo tenemos:

Evaluación inicial: Los costos iniciales suelen abarcar historia médica, examen físico y valoración de laboratorio. Los pacientes con hipertensión moderada o severa pueden requerir una evaluación mucha más detallada y costosa.^{14,34,35}

Consultas de control: Los costos de seguimiento varían considerablemente. Las citas frecuentes generan mayores costos, pero pueden aumentar el cumplimiento de la terapia y el control de la presión arterial, con lo cual se reducen las secuelas cardiovasculares.^{14,34,35}

Medicamentos: La selección de los agentes antihipertensivos influye el costo total de la atención. En la evaluación realista del impacto económico de cada fármaco es preciso tener en cuenta su costo intrínseco, la carga de efectos colaterales, el impacto sobre el cumplimiento y las pruebas adicionales de laboratorio, pueden ser requeridas para monitorear los cambios bioquímicos. Los médicos deben reconocer que ciertos medicamentos tienen un costo demasiado elevado para algunos pacientes, lo cual disminuye su beneficio al reducir la adherencia. Además, algunos fármacos que afectan la calidad de vida, con independencia del costo, llegan a reducir el beneficio global del tratamiento al bajar la adherencia.^{14,34,35}

A pesar de sus riesgos, los medicamentos serían indicados para más pacientes si existieran evidencias claras de que protegen contra morbilidad cardiovascular seria y mortalidad. En la mayor parte de los estudios clínicos a gran escala, de 20 a 40% de los pacientes que iniciaron una terapia con medicamentos la abandonaron, la mitad aproximadamente debido a reacciones adversas. Aún más personas que las comprendidas en este porcentaje tendrán uno o más efectos secundarios. Aunque la mayoría de éstos son leves y frecuentemente transitorios, pueden y de hecho interferir con la calidad de vida. Algunos, como la lentitud mental, pueden ser tan sutiles que pasan desapercibidos, ni relacionados con el medicamento.^{14,34,35}

Así, la decisión de iniciar una terapia con medicamentos no deberá ser tomada a la ligera, sino considerando cuidadosamente las posibles complicaciones. Deberá existir una incertidumbre razonable de que los beneficios superarán a los riesgos y a los efectos secundarios. Casi la mitad de los pacientes que inician una terapia antihipertensiva no la estarán continuando un año después. La mayoría de las personas simplemente dejan el medicamento debido a:

- Seguimiento inadecuado.
- Falta de percepción de un beneficio.
- Efectos secundarios.

Se debe tener cuidado prescribir medicamentos en una forma que:

Pueda ser fácilmente recordada por las personas asintomáticas, que interfiera lo menos posible con varias actividades, y que ocasione pocos efectos secundarios.

2.5.1 Concepto de antihipertensivo

Con el nombre de antihipertensivo se designa a los agentes que provocan descenso de la presión arterial; como se emplean en el tratamiento para disminuir la hipertensión arterial se les denomina también agentes hipotensores.⁸

2.5.2 Clasificación farmacológica de los agentes antihipertensivos

A) Diuréticos.

1. Tiazidas (hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, ciclotiazida, clorotiazida, tridometiazida, etc.).
2. Diuréticos de asa (furosemida, bumetanida, ácido etacrínico).
3. Diuréticos ahorradores de potasio, K⁺ (amilorida, espironolactona, riamtereno).

B) Inhibidores adrenérgicos.

1. Periféricos (reserpina, guanetidina, guanadrel).
2. Agonistas centrales (metildopa, clonidina, guanabenz, guanfacina).
3. Alfabloqueadores (prazosina, terazosina).
4. Betabloqueadores (acebutolol, atenolol, metropol, nadolol, pindolol, propanolol, etc.).
5. Combinación de bloqueadores alfa y beta (labetalol).

C) Vasodilatadores.

1. Acción directa (hidralazina, minoxidil).
2. Calcioantagonistas (diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil).
3. Inhibidores de Enzima Convertora de la Angiotensina (captopril, maleato de enalapril, lisinopril).

2.5.2.1 Diuréticos: tiazidas

Para disminuir la presión arterial, los diuréticos deben inducir inicialmente una natriuresis, que reduce la volemia. Esto activa varios mecanismos responsables del mantenimiento de el volumen sanguíneo, particularmente el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esto, a su vez, limitan el grado de la reducción del volumen sanguíneo. Al mismo tiempo, el uso continuo del diurético conduce a una disminución de la resistencia vascular periférica que es la principal razón del efecto antihipertensivo a largo plazo.^{10,16,17}

El uso de diuréticos se ve acompañado de varios efectos adversos. A pesar de la larga lista de problemas potenciales, los diuréticos han demostrado ser efectivos y generalmente seguros cuando se usan en la menor dosis necesaria y bajo una vigilancia correcta de los cambios bioquímicos. Algunos efectos secundarios son alérgicos o idiosincráticos, como erupciones cutáneas y pancreatitis. Más comunes son los cambios bioquímicos que en gran parte reflejan una exageración del efecto esperado y deseado (Fig. 3).^{18,38,39,40,41,42}

Por lo tanto, los efectos adversos que presentan los diuréticos son los siguientes:

Hipokalemia.

Hipercolesterolemia.

Intolerancia a la glucosa.

- Hiperuricemia.
- Hipercalcemia.
- Hiponatremia.
- Hipomagnesemia.

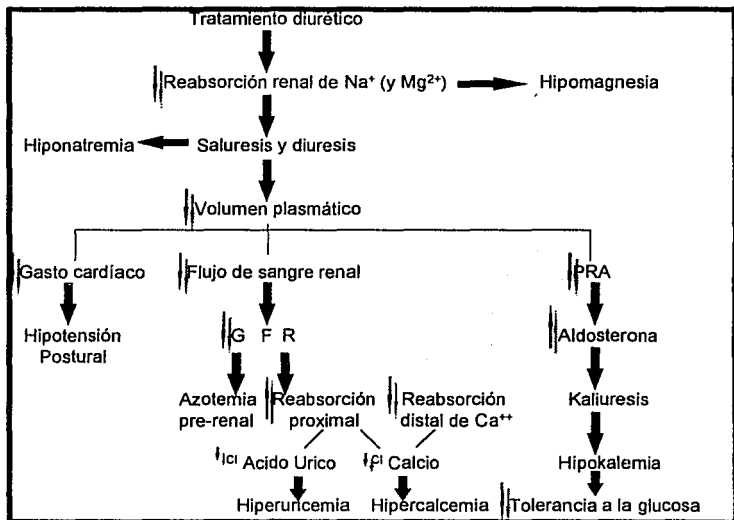


Fig. 3: Efectos secundarios de los diuréticos.²⁰

2.5.2.2 Inhibidores adrenérgicos periféricos

La segunda clase más importante de fármacos son aquéllos que inhiben la actividad del sistema adrenérgico (simpático). Los sitios primarios de acción varían desde el cerebro hasta las neuronas periféricas. Algunas actúan como inhibidoras competitivas de alfa-receptores y otras como bloqueadores o betareceptores.

Estos fármacos se encuentran entre los antihipertensores usados por mayor tiempo, pero han perdido mucha popularidad al aparecer otros agentes. La reserpina sigue siendo un fármaco efectivo, generalmente seguro, de bajo costo y de administración una vez al día, considerado por muchas personas como de buen funcionamiento, especialmente en combinación con un diurético. La reserpina, actúa disminuyendo el transporte de norepinefrina hacia sus gránulos de almacenamiento dentro de las terminaciones nerviosas adrenérgicas, reduciendo así la cantidad de neurotransmisor disponible cuando se estimulan los nervios. Es efectiva en pequeñas cantidades. Cuando se usa con un diurético, pueden ser adecuadas cantidades de hasta 0.05 mg al día. Frecuentemente, se usan dosis mayores de 0.25 mg, ya sea solas o combinadas. Los efectos secundarios incluyen:

Congestión nasal.

Sedación.

Depresión mental.

La guanetidina fue un agente popular desde que pudo ser usado una vez al día en pacientes con todos grados de hipertensión y no ocasionó efectos secundarios en el sistema nervioso central. Este fármaco ocasionó una inhibición profunda de la actividad nerviosa periférica del sistema simpático bloqueando la salida de norepinefrina de sus gránulos de almacenamiento, conduciendo con frecuencia a:

Hipotensión postural.

Diarrea.

Transtornos en la eyaculación.

El fármaco ha sido relegado grandemente a un estado de última opción.

El guanadel, un agente similar a la guanetidina, es más fácil de usar debido a la menor duración de la acción, con una interferencia menos sostenida con la acción adrenérgica periférica. Los efectos secundarios son similares pero menos comunes. La eficacia antihipertensora es comparable a la de la metildopa.^{10,16,18,38,43}

2.5.2.3 Inhibidores adrenérgicos agonistas centrales

Los agonistas centrales actúan como agonistas receptores alfa 2, principalmente en los centros vasomotores dentro del cerebro, disminuyendo así el flujo desde el sistema nervioso central (Fig. 4). Como resultado, se reduce ligeramente el rendimiento cardíaco, pero el efecto hemodinámico principal es una disminución en la resistencia vascular periférica. Aunque los cuatro miembros de este grupo disponibles en la actualidad difieren en algunas formas, comparten un mecanismo común de acción y efectos secundarios. La metildopa, sin embargo, tiene algunos efectos secundarios únicos en el sistema autoinmune.^{18,44,45}

Alguna vez el fármaco más popular después de los diuréticos de tiazida, la metildopa está siendo usada cada vez menos desde la aparición de los betabloqueadores y desde que se tiene disponible una lista que aumenta constantemente de agentes más nuevos.

La metildopa se convierte en alfa-metilnorepinefrina que actúa como agonista (estimulante) de los alfa-receptores centrales. Esta acción agonista central conduce a una disminución en la descarga de los centros vasomotores centrales, amortiguando la actividad nerviosa del simpático en todo el cuerpo. La presión arterial disminuye principalmente debido a una disminución en la resistencia periférica. Para reducir el impacto de los efectos colaterales mediados centralmente (sedación y sequedad de boca) la dosis inicial no deberá ser de más de 250 mg dos veces al día. La dosis total puede ser elevada a 3g/día; sin embargo, 1g dos veces al día hará casi todo lo que es posible con la droga.^{18,44,45}

La clonidina, similar a la metildopa, difiere en dos formas importantes: la duración de su acción es más corta y su dosis es más pequeña.^{18,44,45}

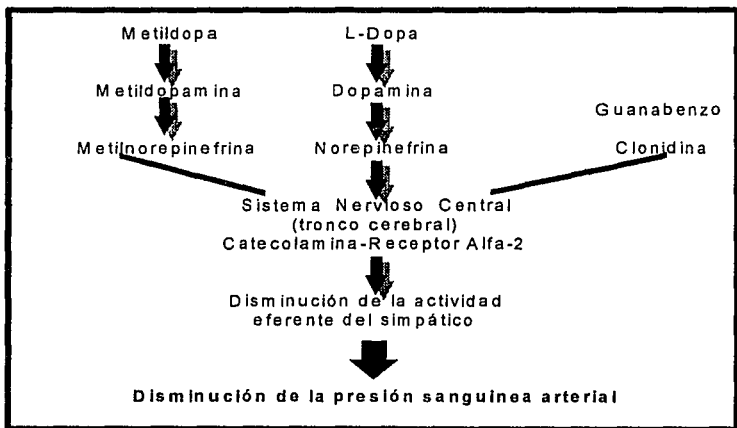


Fig. 4: Modo de acción de los agonistas alfa 2 centrales.²⁰

Debido a la corta duración de la acción, existe una incidencia de alguna forma más alta de hipertensión de rebote. Cuando se detiene la administración de el fármaco, la actividad nerviosa simpática puede rebotar con bastante rapidez desde su estado de supresión y dispararse.

El guanabenzos es el más activo de los alfa agonistas centrales por dos razones:

- Ha demostrado que disminuye los niveles de colesterol sérico entre 5 y 10%, a la inversa de los diuréticos que tienden a elevar el colesterol.

- Se ha encontrado que ocasiona poca retención relativa de flujo, de forma que puede no necesitarse un diurético para preservar su efecto.

Existen pocos efectos secundarios molestos además de la sedación y sequedad de boca. Esta clase de fármacos es particularmente para aquellas personas que: pueden tolerar o escapar a su acción sedante, probablemente no reaccionen bien con betabloqueadores o diuréticos.

Estas personas incluyen: pacientes de edad avanzada, diabéticos, hipercolesterolémicos, personas con asma, personas con enfermedades vasculares periféricas.^{18,46,47,48}

La guanafacina, es similar a la clonidina, tal vez ocasionando menos somnolencia y propensión al síndrome de retracción.^{18,46,47,48}

2.5.2.4 Inhibidores adrenérgicos-alfabloqueadores

La prazosina y el terazosin son dos alfabloqueadores disponibles en la actualidad. La prazosina y el terazosin tienen una afinidad mucho mayor para los receptores alfa 1 postsinápticos localizados en las células vasculares del músculo liso que para los receptores alfa 2 presinápticos localizados en la membrana neuronal. La captación selectiva por parte de los receptores alfa 1 bloquea la captación de las catecolaminas por las células del músculo liso, mitigando así la vasoconstricción e induciendo vasodilatación periférica. La incapacidad de la prazosina de bloquear los receptores alfa 2 en la neurona los deja abiertos a los efectos de las catecolaminas presentes dentro de la fisura sináptica (Fig. 5).

La dosis inicial de prazosina o terazosin puede disminuir excesivamente la presión arterial, especialmente en aquellas personas que ya están tomando un diurético. La dosis deberá ser aumentada lentamente hasta un máximo de 20 mg al día. La prazosina deberá ser tomada dos veces al día, mientras que el terazosin puede ser administrado una vez al día.

Además de la hipotensión que ocurre rara vez con la primera dosis, algunos pacientes continúan experimentando mareos y algunas otras molestias generales. Los alfabloqueadores rara vez ocasionan efectos secundarios en el sistema nervioso central, como sedación o sequedad de boca. Los alfabloqueadores disminuyen los niveles totales de colesterol y de triglicéridos. Los bloqueadores receptores alfa 1 selectivos son particularmente útiles en pacientes jóvenes cuyo deseo de permanecer

físicamente activos puede evitar el uso de betabloqueadores, que reducen la capacidad para llevar a cabo ejercicio al disminuir el rendimiento cardíaco. Esta clase de fármacos proporcionan buenos efectos antihipertensivos sin empeorar los lípidos o disminuir el potasio como es el caso de los diuréticos.

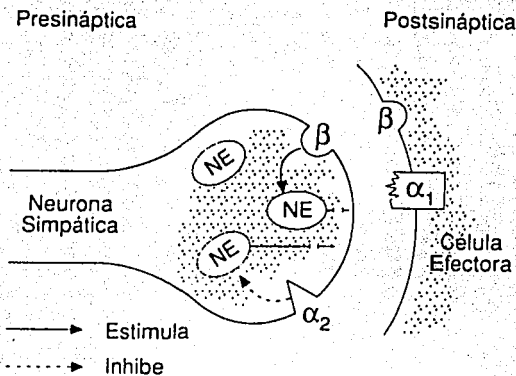


Fig. 5: Modo de acción de la prazosina.²⁰

2.5.2.5 Inhibidores adrenérgicos-betabloqueadores

Los betabloqueadores se han convertido rápidamente como los segundos fármacos más empleados después de los diuréticos. Tienen diversas ventajas, pero es necesario considerar los efectos adversos que tienen sobre los lípidos. Aquellos que tienen una actividad parcial agonista o intrínseca simpaticomimética podrían proporcionar todas las ventajas con menos efectos colaterales.

Los betabloqueadores sin actividad simpaticomimética intrínseca (ASI), reducen la presión arterial debido a: reducción del gasto cardíaco, inhibición de la liberación de renina, reducción de la liberación de norepinefrina de las neuronas y disminución de la actividad vasomotora central.

Los betabloqueadores inhiben la vasodilatación en los vasos periféricos de tal manera que la alfa vasoconstricción no antagonica origina resistencia vascular a su aumento. Esto limita el efecto antihipertensivo y es responsable de los efectos colaterales que origina, frio en las extremidades. Los betabloqueadores con ASI disminuyen la presión arterial sin reducir el gasto cardiaco, y pueden disminuir las resistencias periféricas originando una estimulación simpática en tanto que bloquean los efectos endógenos de las catecolaminas. Los betabloqueadores se diferencian por su solubilidad en lípidos y por su selectividad relativa en el bloqueo de los receptores beta 1 en el corazón, los receptores beta 2 en otros sitios. Entre más soluble en lípidos es el fármaco, más de ella se absorbe y se metaboliza en una primera etapa en su paso por el hígado, y más de el fármaco entra en el cerebro.

La mayor absorción hepática conlleva a la inactivación de las primeras pocas dosis hasta que el hígado se satura. Una dosis pequeña por vía endovenosa puede producir mucho mayor efecto que una dosis mayor por vía oral.

Por lo general, los agentes liposolubles tienen un efecto terapéutico breve debido a su más rápida inactivación hepática. Sin embargo, con las dosis relativamente grandes que se utilizan para tratar la hipertensión arterial, la mayoría de los betabloqueadores van a conducir a un efecto antihipertensivo de 24 horas de duración con una única dosis diaria.

Los agentes insolubles en lípidos (o en agua) permanecen en el torrente sanguíneo sin metabolizar y son excretados lentamente a través de los riñones, de ahí que su actividad terapéutica sea mayor, sólo una pequeña cantidad ingresa al cerebro y parece tener pocos efectos indeseables en el sistema nervioso central (SNC).

La efectividad antihipertensiva de los distintos betabloqueadores es similar en dosis equivalentes. Los betabloqueadores pueden ser particularmente útiles en enfermos con: hipertensión arterial asociada a taquicardia y gasto cardiaco elevado y en los estados hipertensivos que se acompañan de angina, migraña, etc.^{18,52,53,54}

Los betabloqueadores con poca o ninguna ASI producen bradicardia, que puede ser asintomática y que debe ser detectada. Los betabloqueadores tienden a disminuir la frecuencia de la conducción A-V

y pudieran empeorar en ocasiones el grado de bloqueo cardíaco. Puede ocurrir broncoespasmo si los pacientes necesitan de los efectos de un agonista-beta para mantener el funcionamiento de sus vías respiratorias. En un momento dado, los betabloqueadores cardioselectivos pueden disminuir el flujo de aire. La hipoglucemia inducida por insulina puede resultar ser más prolongada e intensa en presencia de un betabloqueador. Los betabloqueadores pueden enmascarar los síntomas clásicos de hipoglucemia que son: temblor, taquicardia y hambre.^{18,55,56,57}

La hipertrigliceridemia así como el descenso concomitante de los niveles de colesterol de alta densidad resultan frecuentes con la administración de betabloqueadores. Es común la fatiga, pueden darse pesadillas y alucinaciones. Se sabe que la depresión se hace más común con el uso de propanolol. Estos efectos son menos frecuentes cuando se usan agentes insolubles en lípidos y aquellos que poseen ASI. Se ha observado que con la mayoría de los betabloqueadores ocurre un descenso del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular. Dicho efecto puede ser el reflejo de una vasoconstricción renal.^{18,55,56,57}

2.5.2.6 Inhibidores adrenérgicos-combinación de bloqueadores alfa y beta

Labetalol es el único fármaco del que comúnmente se dispone que tiene ambos efectos bloqueadores alfa y beta dentro de la misma estructura (Fig. 6). Se encuentra disponible tanto para uso oral como intravenoso.

En dosis reducidas, el fármaco tiene tres veces más efecto betabloqueador que acción alfabloqueadora. El grado máximo de bloqueo alfa ocurre cuando se usan dosis incrementadas, aun cuando los efectos betabloqueadores continúan. La acción betabloqueadora es muy parecida a la que ya se ha visto con el propanolol, el cual no es cardioselectivo y sí soluble en lípidos. El efecto alfabloqueador es similar al de la prozosina ya que induce la vasodilatación. Como resultado de la combinación de ambos efectos, la presión arterial desciende fundamentalmente a partir de una disminución en la resistencia periférica con poco efecto sobre el ritmo o el gasto cardíaco.^{58,59,60,61}

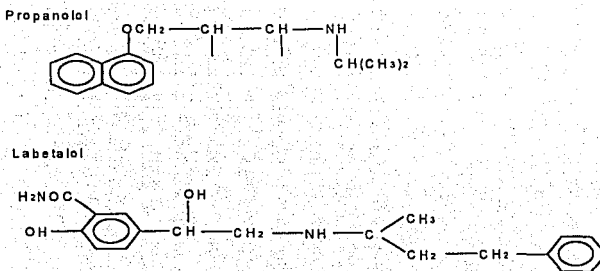


Fig. 6: Estructura de propranolol y labetalol.²⁰

2.5.2.7 Vasodilatadores-acción directa

Dos vasodilatadores, la hidralazina y el minoxidil dilatan directamente las arteriolas. Otros con efectos similares, pero con modos de acción distintos, incluyen inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina así como bloqueadores de ingreso de calcio.

La utilización de vasodilatadores de acción directa se ha vuelto una práctica al combinarlos con diuréticos y con inhibidores adrenérgicos. Durante los últimos 10 años, se han utilizado mayores dosis de hidralazina y minoxidil como parte de una terapia triple para tratar grados graves de hipertensión.

Estos fármacos por sí solos provocan una dilatación importante de la resistencia arteriolar con una baja de la resistencia periférica. La baja resultante en la presión arterial activa a los barorreceptores que regulan los reflejos simpáticos causando: Estimulación del corazón, constricción de las venas, liberación tanto de renina como de catecolaminas.^{62,63,64,65}

La disminución de la presión arterial también conduce a retención renal de sodio, lo cual expande el volumen de fluidos.

Por tradición, el sistema renina-angiotensina se consideró como un sistema endócrino cuyos componentes se secretan en forma individual por órganos diferentes para interactuar en la circulación, el riñón es el principal productor de renina, el hígado de anguotensinógeno y el endotelio vascular de la enzima convertidora de angiotensina, principalmente en el pulmón. La actividad de dicho sistema puede explicar que los inhibidores de ECA y los inhibidores de renina son capaces de disminuir la presión arterial, inclusive en pacientes hipertensos con disminución de la actividad plasmática de renina^{66,67,68,69,70}

La conversión de la prohormona inactiva angiotensina I en el potente vasoconstrictor angiotensina II (A-II) se logra por medio de una enzima convertidora de angiotensina (ECA) que se encuentra disponible en todo el organismo. A través de una hábil manipulación molecular, los bioquímicos diseñaron un fármaco que inhibía competitivamente la enzima convertidora en relación a los puntos de anclaje sobre la estructura de la angiotensina I. Los inhibidores ECA bloquean competitivamente la síntesis de angiotensina II y neutralizan los efectos de la hormona. Se inhibe la vasoconstricción mediada por la A-II, descendiendo la presión arterial. Inhiben la síntesis de aldosterona mediada por la A-II con lo que disminuye la retención de sodio y las pérdidas de potasio (Fig. 7).

La ECA es la misma enzima que inactiva la hormona vasopresora bradiquinina. La inhibición de esta inactivación podría permitir que persistiera el efecto vasopresor de tal manera que este efecto se viera involucrado en la acción antihipertensiva de el fármaco. Los elevados niveles de bradiquinina pudieran ser los causantes de la tos que se observa con estos fármacos. Además, captopril y ramipril estimulan directamente la síntesis de las prostaglandinas vasodilatadoras en el endotelio renal y vascular. Como resultado de estos efectos, la resistencia periférica y la presión arterial bajan.

Estudios recientes sugieren que los inhibidores de ECA, incluyendo ramipril, pueden ser benéficos para los órganos blanco en hipertensión, aún cuando se utilicen dosis bajas no antihipertensivas, estos efectos benéficos sobre los órganos blanco, convierten a los inhibidores de ECA como un grupo muy promisorio para el tratamiento de la hipertensión arterial. Al parecer, son

particularmente promisorios ya que pueden presentar o revestir el daño en órganos blanco múltiples, incluyendo corazón y riñones, sin embargo, no debe olvidarse su potencial para causar graves efectos secundarios.^{71,72,73}

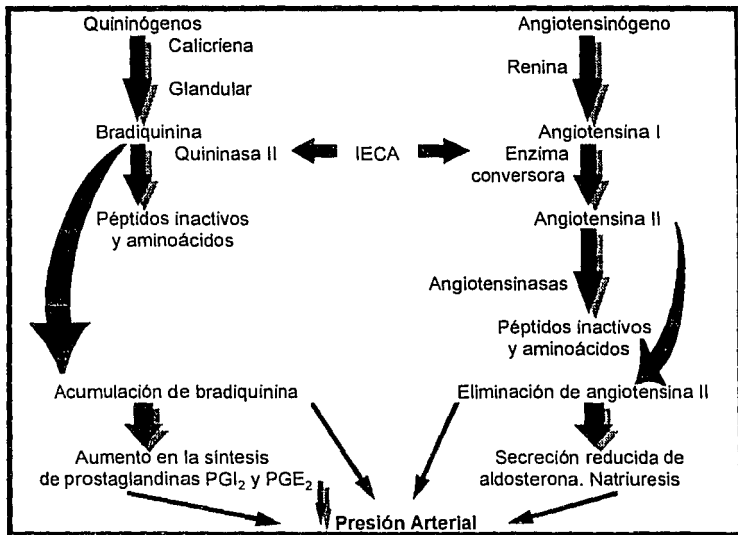


Fig. 7: Mecanismos por los que los inhibidores de la enzima convertidora pueden disminuir la presión arterial.²⁰

2.6 ANTAGONISTAS DE CALCIO

2.6.1 Clasificación de los calcioantagonistas

Con la cantidad tan grande de nuevos calcioantagonistas que están disponibles, esquemas de clasificación han tenido que ser desarrollados. Las bases de los esquemas de clasificación han sido:⁷⁶

- a) la estructura química de los calcioantagonistas,
- b) propiedades adicionales fisicoquímicas, tales como lipofilicidad y especificidad en la unión al receptor,
- c) grado de interferencia con diferentes mecanismos de transporte de calcio, y
- d) selectividad del tejido.

Cuatro tipos de calcioantagonistas pueden ser distinguidos en base a su estructura química:

- 1) fenilalquilaminas (verapamil, devapamil, tiamamil, etc.)
- 2) dihidropiridinas (nifedipina, nitrendipina, nimodipina, etc.)
- 3) benzodiazepinas (diltiazem, fostedil)
- 4) piperazinas (cinnarizina, flunarizina, lidoflazina).

2.6.2 ¿Qué es un calcioantagonista?

El empleo de antagonistas de calcio apropiados para el tratamiento antihipertensivo es prometedor. Como antagonistas de calcio se designan aquellos fármacos que inhiben la penetración de iones de calcio a través de la membrana activada de células musculares lisas de la pared vascular. De este modo, tales fármacos reducen la disponibilidad de iones de calcio intracelular libres, necesarios para la activación de las contracciones de la célula vascular. Una mayor disponibilidad celular de calcio representa un factor causal del aumento de tono de los vasos de resistencia y del desarrollo de la hipertensión.⁷⁷

2.6.3 Mecanismo de acción

Los calcioantagonistas actúan inhibiendo el flujo de calcio hacia la célula a través de canales de calcio dependientes del voltaje específicos localizados en la membrana celular. Los canales de calcio son glicoproteínas alargadas y extendidas en la membrana que funcionan como válvulas para iones selectivos. Ellos forman un poro que abre y cierra para permitir el movimiento de Ca^{2+} en la dirección de un gradiente de concentración electroquímico.^{10,80}

Sin embargo el canal de calcio sufre cambios conformacionales muy importantes, en donde el modulador primario para que ocurra esto, es el potencial de la membrana (voltaje). La existencia de 3 conformaciones dependientes del voltaje, han sido postuladas (Fig. 8): un estado en reposo en el cual el poro está cerrado por la puerta A, un estado abierto en el cual ambas puertas están abiertas, y un estado inactivado en el cual el canal está cerrado por la puerta I.

El canal de calcio es esquematizado como un poro membranar (Fig. 9) conteniendo dentro de este un sitio cargado negativamente (2) de dimensiones y densidad de carga apropiados para actuar como un filtro selectivo para distinguir entre diferentes cationes. Mostrando componentes sensores al voltaje(3), los cuales confieren dependencia del voltaje abriendo y cerrando al canal, y las puertas del canal (4), las cuales determinan el carácter abierto o cerrado de el canal. Sitios cargados negativamente en la superficie externa (1) e interna (5) de la membrana sirven como sitios de unión a cationes, particularmente para cationes divalentes, por los cuales potencial transmembrana es detectado por componentes sensores del voltaje y ser modulado. Un sitio receptor (6) es presentado adyacente a el canal. Un esquema cíclico representando los estados conformacionales de el canal entre el estado de reposo R^* , abierto O^* e inactivado Y^* es también presentado en la Fig. 9. La constante de velocidad gobernando esos estados conformacionales pueden todas ser dependientes del voltaje, pero pueden ser modificadas por la unión de fármacos a alguno de esos estados.^{75,10}

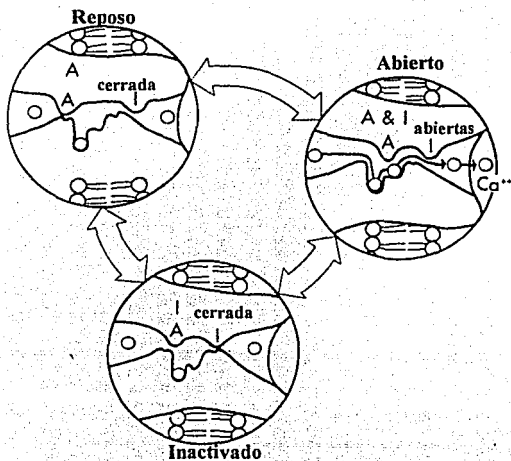


Fig. 8: Conformaciones de los canales de calcio dependientes del voltaje.¹⁰

2.6.4 Receptores de los calcioantagonistas

Los canales de calcio tipo L se cree ahora que constituyen una predominante parte del receptor de los calcioantagonistas.⁷⁶

Tres distintos receptores pero actuando alostéricamente existen para los tres diferentes clases químicas de drogas calcioantagonistas (Fig. 10): 1,4-dihidropiridinas (drogas semejantes a nifedipina), fenilalquilaminas (drogas semejantes a verapamil) y benzodiazepinas (drogas semejantes a diltiazem). Todos esos receptores son localizados en la misma subunidad α_1 de los canales de calcio dependientes del voltaje. Pero las 1,4-dihidropiridinas son de particular interés a este respecto. Los trabajos electrofisiológicos en distintas células han evidenciado que las 1,4-dihidropiridinas reducen la entrada de calcio a través de determinados canales. Aquí, el efecto de las 1,4-dihidropiridinas y de otros antagonistas de calcio depende del potencial de la membrana. La eficacia aumenta con la despolarización de la membrana. Pero además de los canales sensibles a las dihidropiridinas existen todavía otros que no son bloqueados por estos compuestos. El hecho de que existan tales canales resistentes encierra importancia para mantener las funciones celulares. Los antagonistas de calcio pueden reducir los flujos del calcio, pero no bloquearlos por completo. La existencia de los canales resistentes a las 1,4-dihidropiridinas puede explicar también la especificidad tisular de los antagonistas de calcio en diferentes órganos, puesto que la distribución de los canales resistentes pueden variar con el tejido.⁷⁷

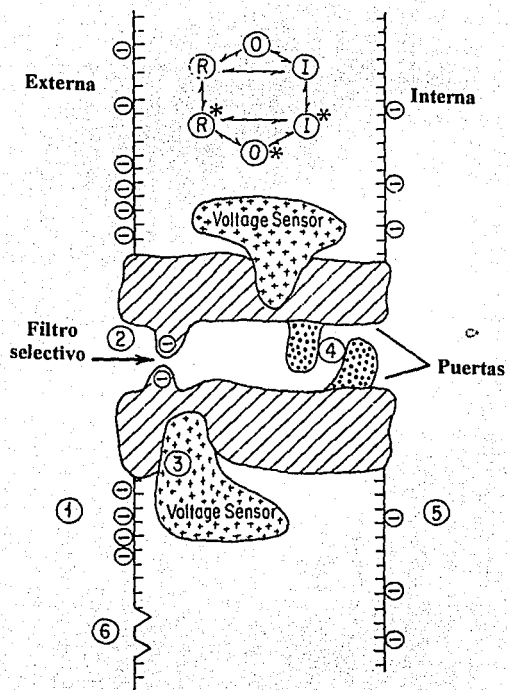


Fig. 9: Representación esquemática de un canal de calcio.⁷⁵

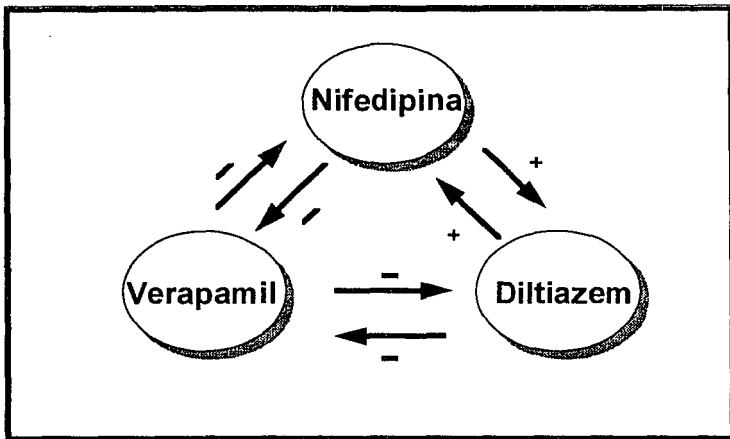


Fig. 10: Representación de los distintos receptores de los calcioantagonistas actuando alostéricamente.

2.6.5 Relación estructura-actividad en los calcioantagonistas

Las observaciones que los bloqueadores de calcio pueden exhibir selectividad de acción en el músculo liso es importante. Esto sugiere que estos agentes, antes de servir como perturbantes no específicos en la membrana, tienen un sitio de acción específico. Evidencias adicionales para suponer el concepto de especificidad de acción viene de la existencia de la relación estructura-actividad, incluyendo estereoselectividad.⁷³

La síntesis de Hantzsch y sus variaciones ofrecen algunas posibilidades para modificar la estructura base de los dihidropiridinas (Fig. 11). La fácil accesibilidad y su sobresaliente potencia han

hecho a las dihidropiridinas probablemente la clase de sustancias más investigadas de los calcioantagonistas.

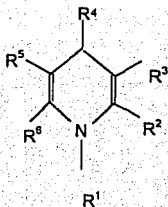


Fig. 11: Estructura general de los calcioantagonistas de la clase 1,4-dihidropiridinas.⁷⁵

Un buen efecto vasodilatador puede ser esperado bajo las siguientes condiciones: posición 1 (R^1) podría ser sustituido o tener un residuo fácilmente adherido por el proceso metabólico. Los sustituyentes óptimos en las posiciones 2 y 6 (R^2 , R^6) son menores a los grupos alquil, especialmente metil. Reemplazo de un grupo alquil por un amino o grupo ciano es tolerado sin atenuación de actividad, así el reemplazamiento por hidrógeno o un aril causa un claro descenso en la actividad. Alcoxicarbonilos son los sustituyentes óptimos en las posiciones 3 y 5 (R^3 , R^5). Uno de esos grupos ester carboxílico, el cual caracteriza a todas las dihidropiridinas bajo desarrollo, puede ser reemplazado por sustituyentes aceptores tales como acil, alquilsulfonil o ciano con solamente una pequeña pérdida de la actividad. En lo que se refiere a la naturaleza del componente alcohol del grupo ester es interesante, éste puede ser el mismo o diferente, puede ser alifático o aralifático, y puede variar la extensión de la cadena, ramificación, grado de saturación y heterosustitución. El grupo éster tiene una influencia particular sobre la selectividad vascular y la duración de acción, así intensidad del efecto es determinado primeramente por sustitución en la posición 4 (R^4), donde sustitución por un aromático o heteroaromático es esencial para una buena actividad. En el caso de un sustituyente 4-fenil dado, las siguientes reglas simplificadas pueden ser aplicadas para monosustitución en el núcleo benzénico. Compuestos sustituidos *orto* son más activos que los correspondientes compuestos *meta* sustituidos. Sustitución *meta* por un grupo nitro o un

ciano es el único camino que asegura un efecto comparable al que se produce por sustitución *ortho*. Compuestos *para* sustituidos son más o menos inactivos. Substituyentes atrayentes de electrones tales como NO₂, CN, CF₃, SO₂ alquil y cloro ofrecen ventajas sobre substituyentes donadores de electrones.^{38,75}

2.6.6 Selectividad de acción de los calcioantagonistas

Los antagonistas de los canales de Ca²⁺ son claramente un grupo de fármacos que exhiben una mayor selectividad de acción. Esto puede ser visto muy claramente en el músculo liso vascular. En principio, tal selectividad puede aparecer de una variedad de factores. Esos factores incluyen:

- a) Farmacocinética: absorción, distribución, biotransformación.
- b) Modo de movilización de Ca²⁺:
 - canales dependientes del voltaje,
 - canales operados por el receptor,
 - almacén intracelular,
 - otras fuentes.
- c) Clase y subclase de canales de Ca²⁺ modulados por el voltaje.
- d) Interacciones dependientes del estado del canal.⁷⁹

Estos parecen ser todos los factores que juegan un papel en la determinación de la total expresión de selectividad en el tejido. Sin embargo, interacciones dependientes del estado son ciertamente una determinante significativa de selectividad en diferentes tejidos. La significancia de interacciones dependientes del estado para la interpretación de acción de los fármacos en los canales iónicos es revisado también en términos de la hipótesis de receptor modulado. Este concepto es de crítica significancia para la interpretación de la relación actividad-estructura porque ésto indica que los fármacos pueden unirse selectivamente a diferentes estados del canal y pueden tener caminos de acceso preferenciales a esos estados y que los fármacos pueden exhibir diferencias cuantitativa y cualitativamente en la relación actividad-estructura de acuerdo al estado del canal con el cual ellos pueden preferencialmente interactuar. Este concepto favorece al menos en parte, la relativa no selectividad vascular del verapamil y diltiazem y su actividad antiaritmica a la aparente selectividad

vascular de las 1,4-dihidropiridinas. Interacciones antagónicas de las 1,4-dihidropiridinas han sido establecidas para ser dependientes del voltaje con afinidad aumentando con disminución del potencial de membrana consistente con una despolarización del estado inactivado del canal.^{77,79}

2.6.7 Diferencias entre los calcioantagonistas

La diferencia entre los calcioantagonistas residen primariamente en la especificidad de los distintos fármacos para los canales de calcio y para los diferentes órganos. Los antagonistas del calcio se diferencian en la presentación del efecto, en su duración, en la amplitud terapéutica, la biodisponibilidad, el tiempo de semieliminación, la distribución en los tejidos y en la liposolubilidad. Todos estos factores deben tenerse en cuenta en la elección de un antagonista de calcio para el tratamiento. Las 1,4-dihidropiridinas son los antagonistas de calcio más selectivos que el verapamil, pues adicionalmente a su acción calcioantagónica, el verapamil aumenta también la liberación de noradrenalina a partir de las fibras nerviosas simpáticas, ejerce un efecto bloqueador de dopamina presináptico y además actúa sobre los canales de Na⁺. El verapamil ejerce también un efecto dromotrópico negativo más fuerte que algunas 1,4-dihidropiridinas. Esta última propiedad es importante para el tratamiento de las arritmias supraventriculares, pero en el tratamiento de la hipertensión, la acción dromotrópica negativa es indeseable. En asociación con los β -bloqueadores, el verapamil podría determinar por ello un bloqueo cardíaco AV.^{77,80,82}

Las 1,4-dihidropiridinas se diferencian también entre sí. La duración del efecto de algunas dihidropiridinas es más prolongado que el ejercido por la nifedipina y por otro lado en los hipertensos se permite administrar una sola dosis diaria sin peligro de acumulación. La presentación del efecto en algunas dihidropiridinas parece también algo más lenta que la nifedipina. Dada su alta liposolubilidad, algunas dihidropiridinas se absorben mejor por la célula que la nifedipina. Según conocimientos actuales, las 1,4-dihidropiridinas no ejercen un efecto intracelular, sino más efecto sobre la membrana celular.^{77,80,82}

La selectividad vascular de los antagonistas del calcio es una área clave de diferencia. La selectividad es una medida de la potencia relativa del efecto sobre la vasculatura comparada con la

potencia del efecto sobre el corazón. De esta manera, con un cociente de selectividad vascular cardíaca de 1, el verapamil afecta tanto al corazón como a la vasculatura periférica. El diltiazem, con un cociente de selectividad de 5, sólo es ligeramente diferente. La nifedipina tiene un cociente de 15 indicando un nivel de selectividad más alto hacia la vasculatura. Es decir que la nifedipina tiene un efecto más selectivo sobre la vasculatura lisa que sobre la vasculatura cardíaca.^{77,80,82}

Tabla 1: Acciones clínicas que presentan los diferentes calcioantagonista.¹⁰

<i>Efecto Clínico</i>	<i>Nifedipina</i>	<i>Verapamil</i>	<i>Diltiazem</i>
Dilatación Coronaria	+++	++	+++
Vasodilatación Periférica	+++	++	+
Contractibilidad	+	—	0
Frecuencia Cardíaca en reposo	++	—	0
Frecuencia Cardíaca con ejercicio	+	—	—
Conducción Atrioventricular	0	—	—

+ Efecto positivo; - Efecto negativo; 0 No efecto.

Por otra parte los calcioantagonistas también difieren en sus acciones clínicas (Tabla 1) y sobre todo en sus efectos colaterales. La naturaleza e intensidad de los efectos colaterales difiere considerablemente entre los distintos fármacos, reflejando las distintas acciones a varios niveles tales como vasodilatación periférica (nicardipina y felodipina > verapamil > diltiazem) y la conducción A-V (verapamil > diltiazem, nicardipina, nifedipina, felodipina sin efecto). Los efectos colaterales más comunes son:

Diltiazem: náuseas, dolor de cabeza y eritema.

Nicardipina, nifedipina y felodipina: náuseas, rubicundez, cefalea y mareo postural.

Verapamil: estreñimiento, mareo postural, cefalea y náusea.

El edema no se presenta de forma generalizada y se localiza en los tobillos o piernas, como secundario a la vasodilatación.

3. OBJETIVOS

3.1 Valorar el efecto hipotensor de 12 compuestos 1,4-dihidropiridínicos , utilizando el modelo de presión arterial directa en rata anestesiada.

3.2 Comparar el efecto hipotensor de estos 12 compuestos 1,4-dihidropiridínicos con el antihipertensivo nifedipina.

4. MATERIALES Y METODOS

4.1 Material biológico

- Se emplearon ratas Wistar macho con un peso entre 250-350g.

4.2 Compuestos probados

- El fármaco nifedipina (3.1 mg/ml) se utilizó como control comparativo con las 1,4-dihidropiridinas sintetizadas.

- Los compuestos 1,4-Dihidropiridínicos (3.1 mg/ml) se protegieron de la luz durante el experimento por su fotosensibilidad (Ver estructura en la tabla 2 y fig. 16).

4.3 Soluciones farmacológicas

- Se utilizó acetona y dimetilformamida (1 ml) grado analítico como disolventes de la nifedipina y los compuestos 1,4-dihidropiridínicos.

- Solución de heparina (80 U.I/ml).

- Pentobarbital sódico (70 mg/Kg, I.P).

4.4 Instrumentación

- Transductor de presión P-1000B Bio-Systems.
- Fisiógrafo DMP-4 Bio-Systems con acoplador tipo 7173 y amplificador

7070.













4.5 Método

El transductor de presión (P-1000B Bio-Systems) se conecta al acoplador (tipo 7173) del fisiógrafo (DMP-4 Bio-Systems) con amplificador (7070). Se efectúa el balance y calibración del aparato a una amplitud de 2.5 cm equivalente a 100 mmHg. El transductor de presión está conectado a una llave de tres vías que tiene una cánula, todo este sistema se purga con solución de heparina (80 U.I/ml) eliminando la presencia de aire. La rata es anestesiada con pentobarbital sódico (70 mg/Kg, I.P). Se retira la piel del cuello e inmediatamente se realiza una traqueotomía, con el fin de proveer mayor ventilación. En la misma zona es expuesta la arteria carótida y separándola de 2 a 3 cm del nervio vago se le colocan dos ligaduras, una fija que obstruye el paso de la sangre al cerebro y la otra semifija que será liberada una vez canulada la arteria. Haciendo una incisión vertical (sin llegar a cortar totalmente el vaso) en el área delimitada por las dos ligaduras, se introduce a través de ella la cánula proveniente del transductor, la cual es fijada a la arteria con un amarre, para después liberar la ligadura semifija y poder detectar la respuesta de la presión arterial de la rata (Fig. 13). Utilizando un procedimiento similar se canula la vena femoral conectándose a un dispositivo de administración del fármaco (Fig. 14), para así tener el modelo "in vivo" para medir la presión arterial directa en la rata anestesiada (Fig. 15).

Para la administración de las DHPs, se disolvieron en acetona (1 ml) y DMF (1 ml), obteniendo soluciones con una concentración de 3.1 mg/ml. Dichas soluciones son administradas a una dosis de 0.1 ml seguida de 0.1 ml de solución de heparina (80 U.I/ml). Registrado el efecto se espera a que se establezca la respuesta para poder administrar la siguiente DHP. Cada DHP fue probada por sextuplicado tanto con acetona como con dimetilformamida. En la fig. 12 es resumida la parte experimental.

A los datos obtenidos les fué realizado un tratamiento estadístico empleando la prueba de t_{student} para comparar el efecto de las DHPs y el efecto de la nifedipina con una confianza significativa ($\alpha=0.05$).

Tabla 2: Sustituyentes de los Compuestos 1,4-Dihidropiridínicos Sintetizados.

Compuesto 1,4-DHP	R	SUSTITUYENTES
DHP1		Cinamil
DHP2	—H	Hidrogeno
DHP3		Butil
DHP4		Fenilmetoxi
DHP7		Furfuril
DHP9		Fenil
DHP10		4-Tolil
DHP11		4-Hidroxi-5-metoxifenil
DHP12		Tiofenil
DHP15		3-Hidroxfenil
DHP16		4-Hidroxfenil
DHP17		4-Bromofenil
Nifedipina		Nitrofenil

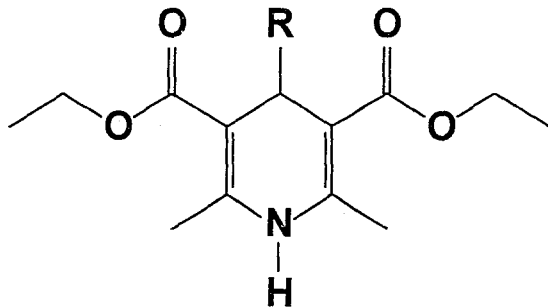


Fig. 16:

Estructura base y los diferentes sustituyentes de los 12 compuestos sintetizados.

R = Sustituyente

- 1.- cinamil
- 2.- hidrógeno
- 3.- butil
- 4.- fenilmetoxi
- 7.- furfuril
- 9.- fenil
- 10.- 4-tolil
- 11.- 4-hidroxi-5-metoxifenil
- 12.- tiofenil
- 15.- 3-hidroxifenil
- 16.- 4-hidroxifenil
- 17.- 4-bromofenil

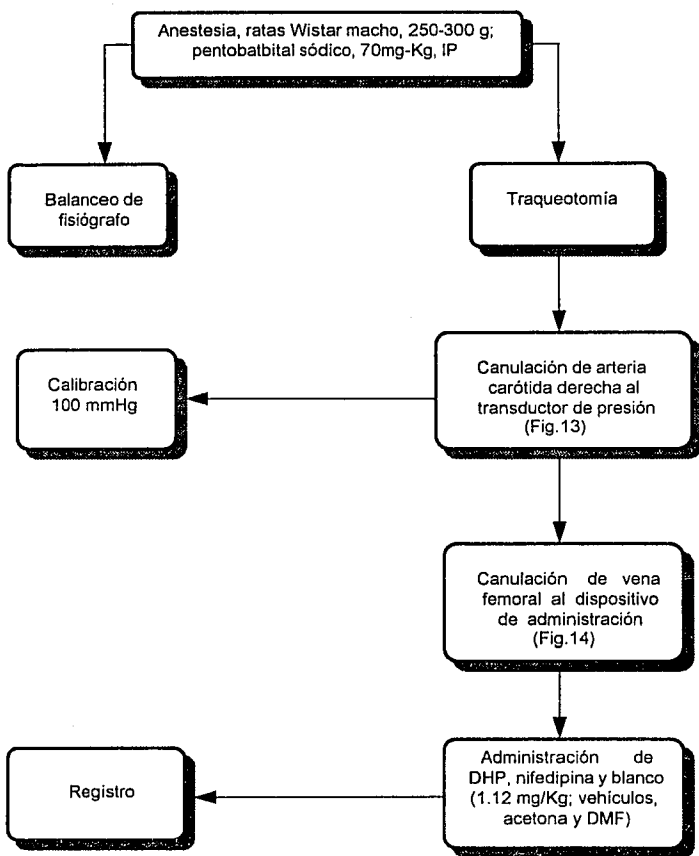


Fig. 12: Parte Experimental

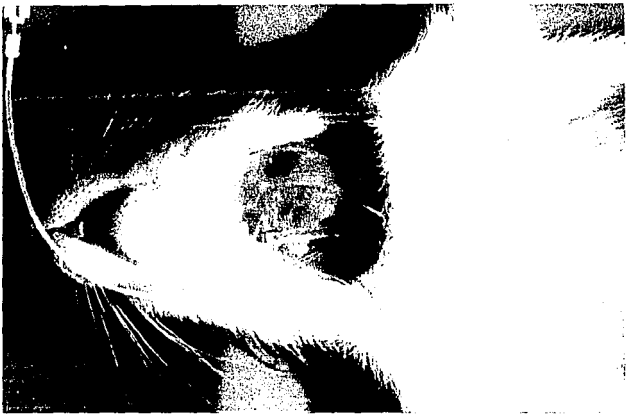


Fig. 13: Canulación de la arteria carótida.



Fig. 14: Canulación de la vena femoral.

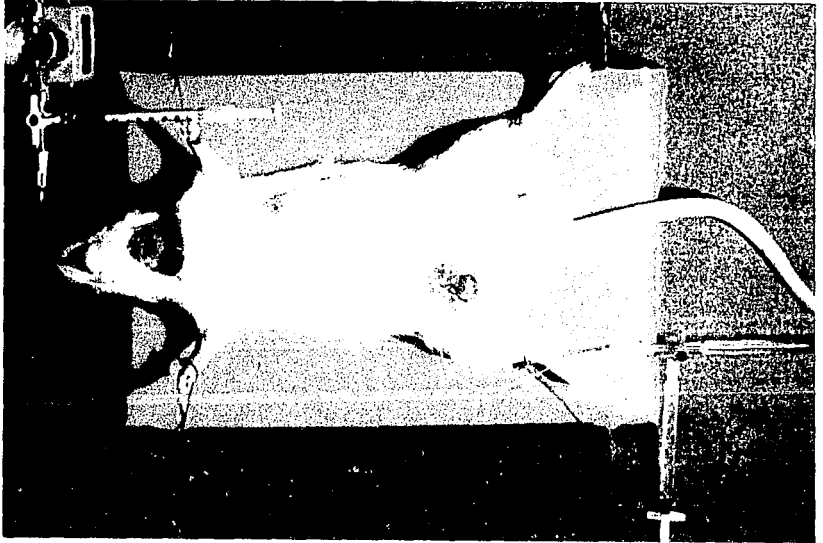


Fig. 15: Modelo de presión arterial directa en rata anestesiada.

5. RESULTADOS

En las gráficas 1,2,3 y 4 se muestran los resultados obtenidos, del efecto antihipertensivo producido sobre la presión sistólica y presión diastólica, por cada compuesto 1,4-dihidropiridinico con respecto a un control que fue considerado antes de administrar el compuesto , utilizando como vehículo dimetilformamida (DMF).

Por otra parte, en las gráficas 5, 6, 7 y 8 se muestran ahora los resultados obtenidos del efecto antihipertensivo producido sobre la presión sistólica y diastólica, por cada uno de los compuestos dihidropiridinicos con respecto también a un control que fue considerado antes de administrar el compuesto, utilizando como vehículo acetona.

En las gráficas 9, 10, 11 y 12 se muestra el porcentaje de efecto hipotensor sobre la presión sistólica como en la presión diastólica, utilizando como vehículo acetona.

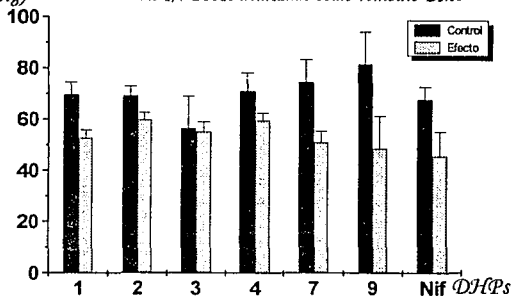
Y por último, en las gráficas 13, 14, 15 y 16 se muestra también el porcentaje de efecto hipotensor en presión sistólica y diastólica, pero en este caso utilizando como vehículo dimetilformamida.

Mientras que en las tablas 3 y 5 se presentan los datos de la presión arterial basal o control registrada antes de ser administrados los compuestos 1,4-dihidropiridinicos, utilizando acetona (Tabla 5) y dimetilformamida (Tabla 3).

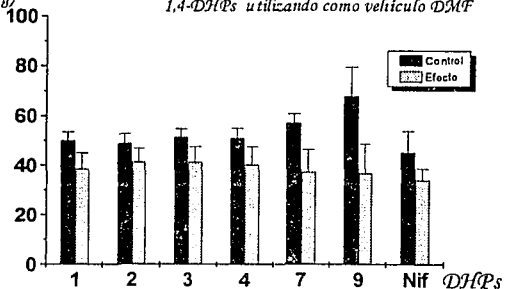
En la tabla 4 y 6 se presentan los datos del efecto hipotensor sobre presión diastólica y presión sistólica producido por cada uno de los compuestos dihidropiridinicos, utilizando como vehículo acetona (Tabla 6) y dimetilformamida (Tabla 4).

En cuanto a las tablas 8 y 7, muestran el porcentaje de efecto hipotensor de cada uno de los compuestos dihidropiridinicos tanto en presión sistólica como en presión diastólica, utilizando como vehículo dimetilformamida (Tabla 8) y acetona (Tabla 7).

Presión Gráfica 1: Efecto sobre la presión sistólica de la 1a. serie de las 1,4-DHPs utilizando como vehículo DMF

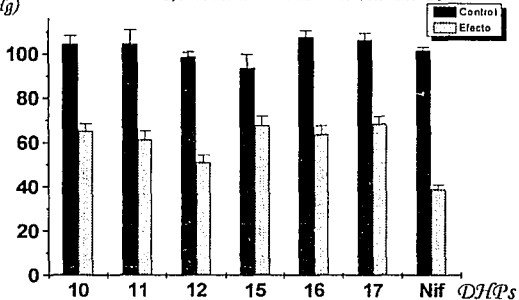


Presión Gráfica 2: Efecto sobre la presión diastólica de la 1a. serie de 1,4-DHPs utilizando como vehículo DMF



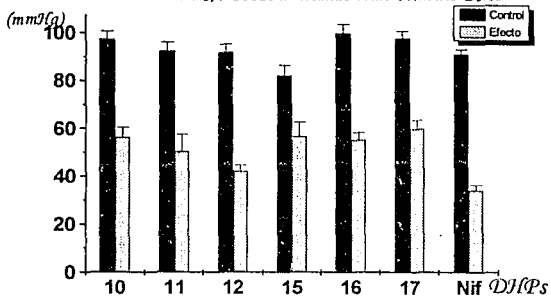
Presión
(mmHg)

Gráfica 3: Efecto sobre la presión sistólica de la 2a. serie de las 1,4-DJfPs utilizando como vehículo DMF

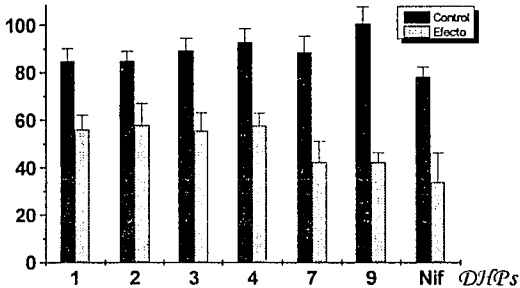


Presión
(mmHg)

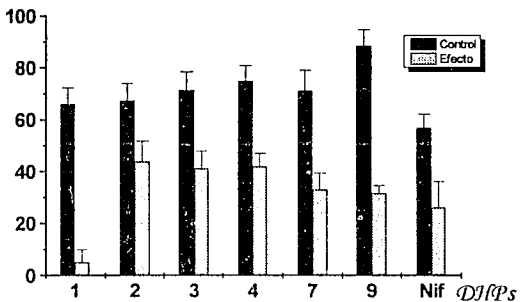
Gráfica 4: Efecto sobre la presión diastólica de la 2a. serie de las 1,4-DJfPs utilizando como vehículo DMF



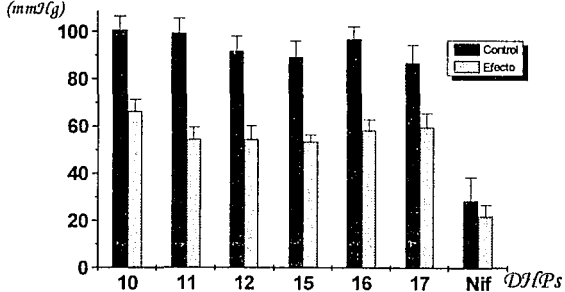
Presión Gráfica 5: Efecto sobre la presión sistólica de la 1a serie de las 1,4-DJPs utilizando como vehículo acetona (mmHg)



Presión Gráfica 6: Efecto sobre la presión diastólica de la 1a serie de las 1,4-DJPs utilizando como vehículo acetona (mmHg)



Presión Gráfica 7: Efecto sobre la presión sistólica de la 2a serie de las 1,4-DJfPs utilizando como vehículo acetona



Presión Gráfica 8: Efecto sobre la presión diastólica de la 2a. serie de las 1,4-DJfPs utilizando como vehículo acetona

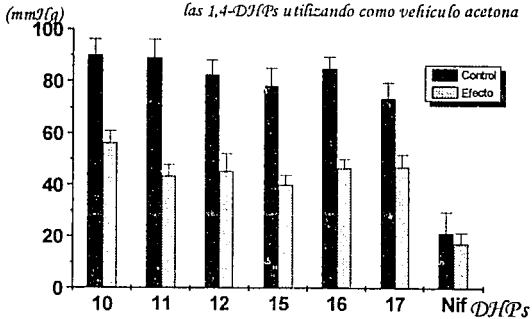


Tabla 3: Datos de Presión Arterial Basal utilizando como vehículo dimetilformamida (DMF).

Presión Sanguínea	Experimento						Promedio	Desviación	Error
Basal (mmHg)	1	2	3	4	5	6		Estandar	
Sistólica	88.00	69.00	70.00	54.00	76.00	60.00	69.50	11.96	4.88
Diastólica	71.00	50.00	52.00	30.00	62.00	34.00	49.83	15.78	6.44
Sistólica	79.00	71.00	72.00	56.00	76.00	60.00	69.00	9.08	3.71
Diastólica	67.00	48.00	54.00	28.00	56.00	40.00	48.83	13.57	5.54
Sistólica	85.00	69.00	68.00	48.00	92.00	60.00	70.33	16.11	6.57
Diastólica	71.00	50.00	54.00	32.00	64.00	36.00	51.17	15.26	6.23
Sistólica	92.00	69.00	62.00	50.00	92.00	60.00	70.83	17.49	7.14
Diastólica	75.00	50.00	46.00	30.00	68.00	36.00	50.83	17.64	7.20
Sistólica	94.00	85.00	62.00	48.00	100.00	56.00	74.17	21.64	8.83
Diastólica	77.00	71.00	48.00	30.00	80.00	36.00	57.00	21.80	8.90
Sistólica	110.00	117.00	58.00	44.00	98.00	60.00	81.17	30.87	12.60
Diastólica	94.00	100.00	50.00	36.00	86.00	40.00	67.67	28.83	11.77
Sistólica	76.00	76.00	76.00	52.00	78.00	64.00	70.33	10.31	4.21
Diastólica	56.00	56.00	56.00	32.00	52.00	40.00	48.67	10.25	4.18
Sistólica	112.50	100.00	104.20	95.80	95.80	118.80	104.50	9.38	3.83
Diastólica	104.20	91.20	100.00	87.50	87.50	112.50	97.20	10.15	4.14
Sistólica	133.30	100.00	95.80	95.80	100.00	103.10	109.67	14.30	5.84
Diastólica	120.80	87.50	83.30	87.50	83.30	91.60	92.33	14.29	5.83
Sistólica	87.50	100.00	104.20	100.00	100.00	100.00	98.60	5.70	2.33
Diastólica	79.20	91.70	95.80	91.70	95.80	95.80	91.70	6.43	2.62
Sistólica	62.50	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	93.70	15.31	6.25
Diastólica	52.10	87.50	87.50	89.60	87.50	87.50	82.00	14.65	5.99
Sistólica	120.80	106.30	100.00	104.20	108.30	106.30	107.70	7.03	2.87
Diastólica	108.30	100.00	87.50	95.80	104.20	102.10	99.70	7.27	2.98
Sistólica	120.80	100.00	100.00	104.20	108.30	104.20	106.30	7.78	3.18
Diastólica	108.30	91.70	83.30	100.00	102.10	100.00	97.60	8.78	3.58
Sistólica	97.23	101.40	100.00	108.33	101.37	101.37	101.62	3.66	1.49
Diastólica	85.43	90.27	84.03	97.33	94.47	93.07	90.77	5.22	2.13

Tabla 4: Efecto antihipertensivo de los compuestos 1,4-Dihidropiridínicos, utilizando como vehículo dimetilformamida (DMF).

Compuesto	Presión Sangünea Efecto (mmHg)	Experimento						Promedio	Desviación Estandar	Error
		1	2	3	4	5	6			
DHP1	Sistólica	52.00	56.00	60.00	40.00	60.00	48.00	52.60	7.76	3.17
	Diastólica	44.00	42.00	46.00	24.00	44.00	32.00	38.60	8.73	3.56
DHP2	Sistólica	62.00	60.00	68.00	48.00	64.00	56.00	59.60	6.98	2.85
	Diastólica	52.00	42.00	50.00	26.00	40.00	38.00	41.30	9.35	3.82
DHP3	Sistólica	50.00	56.00	60.00	42.00	70.00	52.00	55.00	9.53	3.89
	Diastólica	42.00	42.00	52.00	28.00	48.00	36.00	41.30	8.55	3.49
DHP4	Sistólica	60.00	60.00	52.00	64.00	70.00	50.00	59.30	7.45	3.04
	Diastólica	48.00	42.00	42.00	26.00	52.00	32.00	40.30	9.75	3.98
DHP7	Sistólica	48.00	63.00	50.00	36.00	64.00	44.00	50.80	10.90	4.45
	Diastólica	42.00	42.00	40.00	24.00	48.00	28.00	37.30	9.27	3.78
DHP9	Sistólica	48.00	50.00	46.00	56.00	44.00	46.60	48.43	4.21	1.72
	Diastólica	42.00	37.00	28.00	46.00	30.00	37.20	36.70	6.86	2.80
Nifedipina	Sistólica	66.00	66.00	66.00	20.00	48.00	48.00	45.50	19.00	9.50
	Diastólica	52.00	52.00	52.00	10.00	32.00	32.00	31.50	17.16	8.60
DHP10	Sistólica	79.20	66.70	56.30	66.70	64.60	58.30	65.30	8.09	3.30
	Diastólica	70.80	56.30	47.90	54.20	58.30	50.00	56.30	8.11	3.31
DHP11	Sistólica	68.80	58.30	66.70	64.60	43.80	66.70	61.48	9.39	3.83
	Diastólica	56.30	47.90	56.30	54.20	33.30	54.20	50.37	8.91	3.64
DHP12	Sistólica	35.40	52.10	58.30	52.10	56.30	52.10	51.05	8.10	3.31
	Diastólica	27.10	41.70	50.00	45.80	47.90	39.60	42.02	8.26	3.37
DHP15	Sistólica	50.00	62.50	70.80	79.20	72.90	70.80	67.70	10.19	4.16
	Diastólica	41.70	45.80	58.30	70.80	64.60	58.30	56.58	11.04	4.51
DHP16	Sistólica	81.30	52.10	62.50	62.50	60.40	64.60	63.90	9.58	3.91
	Diastólica	70.80	43.80	54.20	50.00	54.20	58.30	55.22	9.08	3.71
DHP17	Sistólica	83.30	66.70	62.50	72.90	64.60	60.40	68.40	8.47	3.46
	Diastólica	70.80	62.50	50.00	62.50	58.30	54.20	59.72	7.28	2.97
Nifedipina	Sistólica	30.57	41.70	39.57	35.43	28.50	38.87	35.77	5.28	2.15
	Diastólica	26.40	35.40	31.27	23.63	23.63	34.03	29.06	5.21	2.13

Tabla 5: Datos de Presión Arterial Basal, utilizando como vehículo acetona.

Presión Sanguínea Basal (mmHg)	Experimento						Promedio	Desviación Estandar	Error
	1	2	3	4	5	6			
Sistólica	104.00	79.00	89.00	66.00	79.00	92.00	84.80	13.10	5.35
Diastólica	81.00	54.00	79.00	54.00	50.00	75.00	66.00	14.95	6.10
Sistólica	75.00	75.00	96.00	88.00	75.00	90.00	84.80	9.42	4.21
Diastólica	58.00	58.00	83.00	76.00	46.00	73.00	67.20	14.96	6.69
Sistólica	108.00	79.00	93.00	96.00	76.00	88.00	89.30	12.58	5.14
Diastólica	88.00	54.00	79.00	88.00	50.00	73.00	71.30	17.48	7.14
Sistólica	114.00	96.00	94.00	94.00	71.00	88.00	92.80	13.86	5.66
Diastólica	90.00	67.00	81.00	86.00	50.00	75.00	74.80	14.63	5.97
Sistólica	106.00	100.00	88.00	66.00	71.00	100.00	88.50	16.63	6.79
Diastólica	92.00	79.00	71.00	44.00	52.00	88.00	71.00	19.41	7.92
Sistólica	125.00	100.00	100.00	76.00	90.00	113.00	100.60	17.13	6.99
Diastólica	108.00	88.00	92.00	66.00	77.00	100.00	88.50	15.25	6.23
Sistólica	75.00	75.00	88.00	68.00	71.00	88.00	78.00	9.46	4.23
Diastólica	46.00	46.00	71.00	52.00	46.00	69.00	56.80	12.32	5.21
Sistólica	116.70	100.00	100.00	91.70	116.70	79.20	100.72	14.53	5.93
Diastólica	104.20	89.60	91.70	87.50	104.20	62.50	89.95	15.29	6.24
Sistólica	112.50	91.70	100.00	95.80	120.80	75.00	99.30	16.10	6.27
Diastólica	100.00	83.30	95.80	87.50	108.30	58.30	88.87	17.42	7.11
Sistólica	89.60	73.00	95.80	104.20	112.50	75.00	91.68	15.74	6.43
Diastólica	81.30	66.70	81.20	91.70	104.20	68.80	82.32	14.11	5.76
Sistólica	89.60	79.20	91.70	104.20	108.30	62.50	89.25	16.79	6.85
Diastólica	77.10	68.80	83.30	87.50	100.00	52.10	78.13	16.48	6.73
Sistólica	100.00	91.70	120.80	89.60	95.80	83.30	96.87	13.02	5.31
Diastólica	87.50	79.20	104.20	83.30	83.30	70.80	84.72	11.10	4.53
Sistólica	62.50	100.00	112.50	83.30	91.70	70.80	86.80	18.53	7.56
Diastólica	54.20	83.30	95.80	70.80	72.90	62.80	73.30	14.75	6.02
Sistólica	74.26	8.33	15.27	26.40	35.43	11.83	28.59	24.52	10.01
Diastólica	57.70	3.83	11.10	20.13	29.17	6.27	21.37	20.12	8.21

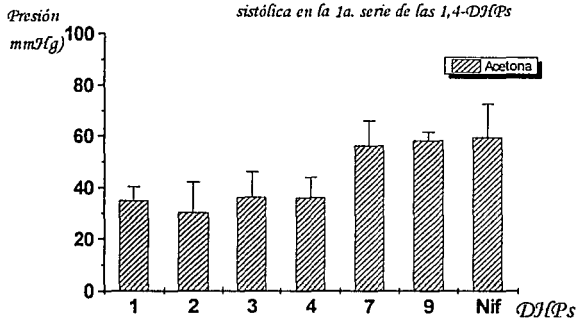
Tabla 6: Efecto Antihipertensivo de los Compuestos 1,4-Dihidropiridínicos, utilizando como vehículo acetona.

Compuesto	Presión Sanguínea	Experimento						Promedio	Desviación Estandar	Error
	Efecto (mmHg)	1	2	3	4	5	6			
DHP1	Sistólica	48.00	54.00	67.00	38.00	50.00	78.00	56.00	14.68	5.99
	Diastólica	36.00	33.00	52.00	30.00	35.00	60.00	41.00	12.06	4.92
DHP2	Sistólica	62.00	62.00	71.00	20.00	58.00	78.00	57.80	22.52	9.19
	Diastólica	42.00	42.00	67.00	16.00	38.00	56.00	43.80	19.34	7.89
DHP3	Sistólica	52.00	67.00	75.00	22.00	54.00	63.00	55.50	18.47	7.54
	Diastólica	38.00	42.00	67.00	16.00	38.00	46.00	41.16	16.40	6.69
DHP4	Sistólica	48.00	42.00	69.00	52.00	60.00	75.00	57.66	12.69	5.18
	Diastólica	36.00	27.00	54.00	44.00	33.00	58.00	42.00	12.21	4.98
DHP7	Sistólica	44.00	73.00	50.00	8.00	31.00	48.00	42.33	21.64	8.83
	Diastólica	42.00	48.00	40.00	4.00	25.00	38.00	32.83	16.03	6.54
DHP9	Sistólica	42.00	48.00	31.00	32.00	42.00	58.00	42.17	10.13	4.13
	Diastólica	38.00	29.00	27.00	24.00	29.00	42.00	31.50	6.95	2.84
Nifedipina	Sistólica	17.00	17.00	46.00	14.00	15.00	77.00	33.80	27.58	12.33
	Diastólica	12.00	12.00	40.00	10.00	10.00	58.00	26.00	21.95	9.82
DHP10	Sistólica	70.80	52.10	66.70	56.30	87.50	64.60	66.33	12.44	5.08
	Diastólica	62.50	45.80	58.30	50.00	75.00	45.80	56.23	11.42	4.66
DHP11	Sistólica	62.50	45.80	37.50	50.00	73.00	58.30	54.52	12.69	5.18
	Diastólica	50.00	37.50	29.20	41.70	60.40	41.70	43.42	10.72	4.38
DHP12	Sistólica	48.00	41.70	58.30	58.30	87.50	48.00	54.42	14.08	5.75
	Diastólica	37.50	29.20	50.00	39.60	77.10	37.50	45.15	17.01	6.94
DHP15	Sistólica	52.10	41.70	62.50	58.30	56.30	50.00	53.48	7.28	2.97
	Diastólica	37.50	29.20	54.20	35.40	47.90	35.40	39.93	9.26	3.78
DHP16	Sistólica	54.20	60.40	79.20	52.10	54.20	50.00	58.35	10.79	4.40
	Diastólica	41.70	45.80	62.50	45.80	45.80	37.50	46.52	8.50	3.47
DHP17	Sistólica	45.80	77.10	72.90	58.30	62.50	41.70	59.72	14.17	5.78
	Diastólica	37.50	62.50	54.20	50.00	47.90	29.20	46.88	11.91	4.86
Nifedipina	Sistólica	35.40	8.30	15.27	26.40	35.43	11.83	22.11	11.96	4.88
	Diastólica	28.50	3.83	11.10	20.13	29.17	6.27	17.25	10.15	4.14

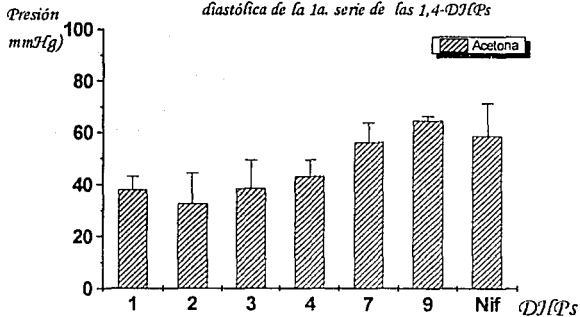
Tabla 7: Porcentaje de Efecto Antihipertensivo de los compuestos 1,4-Dihidropiridínicos, utilizando como vehículo acetona.

Compuesto	Presión Sanguínea Porcentaje (%)	Experimento						Promedio	Desviación Estandar	Error
		1	2	3	4	5	6			
DHP1	Sistólica	53.90	31.70	30.20	42.40	36.70	14.10	34.83	13.31	5.43
	Diastólica	57.10	38.90	37.40	44.40	30.00	20.00	37.97	12.61	5.15
DHP2	Sistólica	17.20	17.20	20.20	77.30	22.70	13.30	30.16	26.58	11.89
	Diastólica	27.60	27.60	15.20	79.00	17.40	23.30	32.50	26.45	11.831
DHP3	Sistólica	51.90	10.70	19.40	77.10	29.00	28.40	36.08	24.35	9.94
	Diastólica	56.80	16.00	15.20	81.80	24.00	37.00	38.47	26.35	10.76
DHP4	Sistólica	57.90	56.20	26.60	44.70	15.50	14.80	35.95	19.60	8.00
	Diastólica	60.00	59.70	33.30	48.80	34.00	22.70	43.08	15.42	6.29
DHP7	Sistólica	58.50	27.00	43.20	98.80	56.30	52.00	55.97	23.90	9.76
	Diastólica	54.50	39.20	43.70	90.90	51.90	56.80	56.15	18.28	7.46
DHP9	Sistólica	66.40	52.00	69.00	57.90	53.30	48.70	57.88	8.20	3.35
	Diastólica	64.80	67.10	70.90	63.90	62.30	58.00	64.42	4.32	1.76
Nifedipina	Sistólica	77.30	77.30	47.70	79.40	78.90	12.50	59.16	29.31	13.11
	Diastólica	73.90	73.90	43.70	80.80	78.30	15.90	58.52	28.11	12.57
DHP10	Sistólica	39.33	47.90	33.33	38.60	25.02	18.43	33.77	10.64	4.34
	Diastólica	40.02	48.88	36.42	42.86	28.02	26.72	37.15	8.61	3.52
DHP11	Sistólica	44.44	50.05	62.50	47.81	39.57	22.27	44.44	13.30	5.43
	Diastólica	50.00	54.98	69.52	52.34	44.23	28.47	49.92	13.48	5.50
DHP12	Sistólica	46.43	42.88	39.14	44.05	22.22	36.00	38.45	8.77	3.58
	Diastólica	53.87	56.22	38.42	56.81	26.01	45.49	46.14	12.17	4.97
DHP15	Sistólica	41.85	47.35	31.84	44.05	48.01	20.00	38.85	10.92	4.46
	Diastólica	51.36	57.56	34.93	59.54	52.10	32.05	47.92	11.64	4.75
DHP16	Sistólica	45.80	34.11	34.44	41.85	43.42	39.97	39.93	4.78	1.95
	Diastólica	52.34	42.17	40.02	45.02	45.02	47.03	45.27	4.25	1.73
DHP17	Sistólica	26.72	22.90	35.20	30.01	31.84	41.10	31.30	6.40	2.61
	Diastólica	30.81	24.97	43.42	29.38	34.29	46.50	34.90	8.41	3.43
Nifedipina	Sistólica	59.08	90.44	83.98	72.19	65.50	83.19	75.73	12.12	4.95
	Diastólica	60.81	94.74	86.19	74.04	68.10	95.25	79.85	14.38	5.87

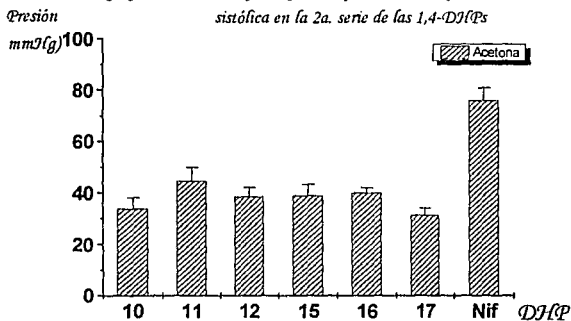
Gráfica 9: Porcentaje de efecto hipotensor en la presión sistólica en la 1a. serie de las 1,4-DJPs



Gráfica 10: Porcentaje de efecto hipotensor en la presión diastólica de la 1a. serie de las 1,4-DJPs



Gráfica 11: Porcentaje de efecto hipotensor en la presión sistólica en la 2a. serie de las 1,4-DHPs



Gráfica 12: Porcentaje de efecto hipotensor en la presión diastólica de la 2a. serie de las 1,4-DHPs

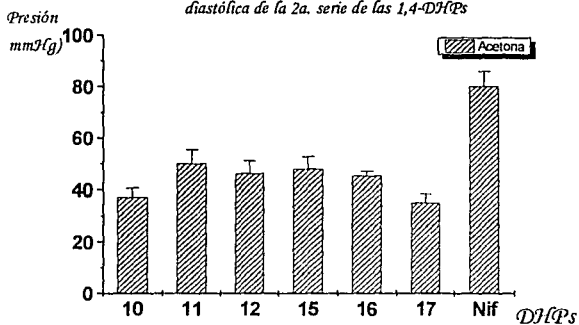
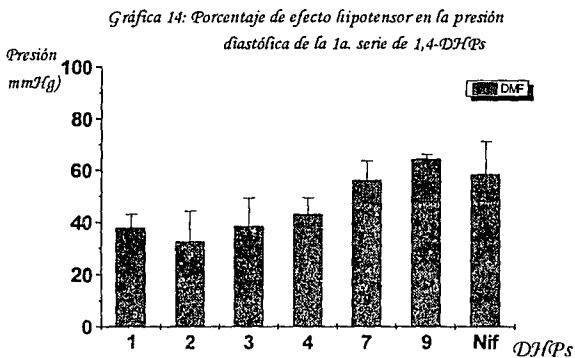
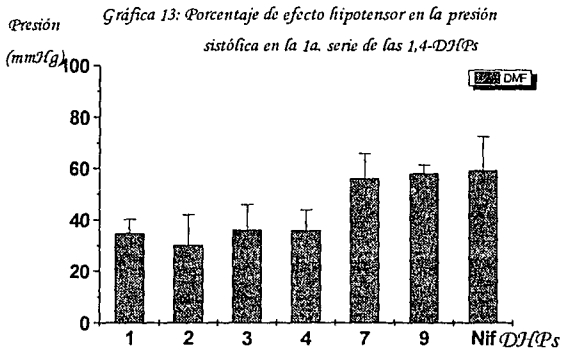
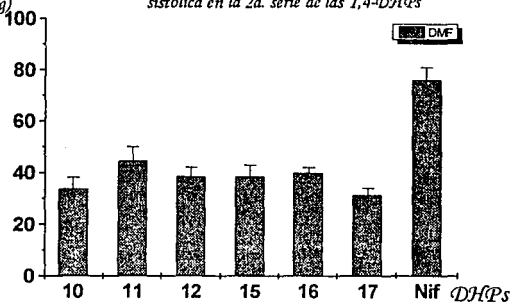


Tabla 8: Porcentaje de Efecto Antif hipertensivo de los Compuestos 1,4-Dihidropiridínicos, utilizando como vehículo dimetilformamida (DMF).

Compuesto	Presión Sanguínea Porcentaje (%)	Experimento						Promedio	Desviación Estandar	Error
		1	2	3	4	5	6			
DHP1	Sistólica	53.90	31.70	30.20	42.40	36.70	14.10	34.83	13.31	5.43
	Diastólica	57.10	38.90	37.40	44.40	30.00	20.00	37.97	12.61	5.15
DHP2	Sistólica	17.20	17.20	20.20	77.30	22.70	13.30	30.16	26.58	11.89
	Diastólica	27.60	27.60	15.20	79.00	17.40	23.30	32.50	26.45	11.83
DHP3	Sistólica	51.90	10.70	19.40	77.10	29.00	28.40	36.08	24.35	9.94
	Diastólica	56.80	16.00	15.20	81.80	24.00	37.00	38.47	26.35	10.76
DHP4	Sistólica	57.90	56.20	26.60	44.70	15.50	14.80	35.95	19.60	8.00
	Diastólica	60.00	59.70	33.30	48.80	34.00	22.70	43.08	15.42	6.29
DHP7	Sistólica	58.50	27.00	43.20	98.80	56.30	52.00	55.97	23.90	9.76
	Diastólica	54.50	39.20	43.70	90.90	51.90	56.80	56.15	18.28	7.46
DHP9	Sistólica	66.40	52.00	69.00	57.90	53.30	48.70	57.88	8.20	3.35
	Diastólica	64.80	67.10	70.90	63.90	62.30	58.00	64.42	4.32	1.76
Nifedipina	Sistólica	77.30	77.30	47.70	79.40	78.90	12.50	59.16	29.31	13.11
	Diastólica	73.90	73.90	43.70	80.80	78.30	15.90	58.52	28.11	12.57
DHP10	Sistólica	39.33	47.90	33.33	38.60	25.02	18.43	33.77	10.64	4.34
	Diastólica	40.02	48.88	36.42	42.86	28.02	26.72	37.15	8.61	3.52
DHP11	Sistólica	44.44	50.05	62.50	47.81	39.57	22.27	44.44	13.30	5.43
	Diastólica	50.00	54.98	69.52	52.34	44.23	28.47	49.92	13.48	5.50
DHP12	Sistólica	46.43	42.88	39.14	44.05	22.22	36.00	38.45	8.77	3.58
	Diastólica	53.87	56.22	38.42	56.81	26.01	45.49	46.14	12.17	4.97
DHP15	Sistólica	41.85	47.35	31.84	44.05	48.01	20.00	38.85	10.92	4.46
	Diastólica	51.36	57.56	34.93	59.54	52.10	32.05	47.92	11.64	4.75
DHP16	Sistólica	45.80	34.11	34.44	41.85	43.42	39.97	39.93	4.78	1.95
	Diastólica	52.34	42.17	40.02	45.02	45.02	47.03	45.27	4.25	1.73
DHP17	Sistólica	26.72	22.90	35.20	30.01	31.84	41.10	31.30	6.40	2.61
	Diastólica	30.81	24.97	43.42	29.38	34.29	46.50	34.90	8.41	3.43
Nifedipina	Sistólica	59.08	90.44	83.98	72.19	65.50	83.19	75.73	12.12	4.95
	Diastólica	60.81	94.74	86.19	74.04	68.10	95.25	79.85	14.38	5.87



Presión Gráfica 15: Porcentaje de efecto hipotensor en la presión
(mmHg) sistólica en la 2a. serie de las 1,4-DHPs



Gráfica 16: Porcentaje de efecto hipotensor en la presión
diastólica de la 2a. serie de las 1,4-DHPs

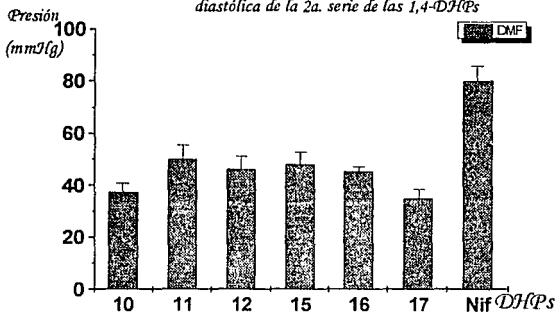


Tabla 9: Datos obtenidos utilizando la prueba estadística $t_{student}$ con $p < 0.05$.

Compuesto 1,4-DHP	$t_{\text{basal}}(\text{acetona})$	$t_{\text{exp}}(\text{acetona})$	$t_{\text{basal}}(\text{DMF})$	$t_{\text{exp}}(\text{DMF})$
DHP1	1.17	-4.48	1.68	-2.90
DHP2	2.71	-2.67	2.01	-9.59
DHP3	3.70	-2.32	0.06	-3.11
DHP4	4.58	-2.90	0.85	-4.31
DHP7	7.18	-0.33*	2.36	-1.08*
DHP9	7.19	-0.38*	2.68	0.34*
DH10	4.40	-8.27	7.75	-7.73
DHP11	5.35	-4.65	5.76	-6.67
DHP12	3.91	-12.18	11.75	-5.64
DHP15	4.79	-9.69	3.46	-13.13
DHP16	5.58	-18.20	9.03	-6.32
DHP17	2.84	-16.90	8.07	-15.20

* Valores que indican que sólo las DHPs 7 y 9 presentan un efecto significativo cuando su efecto antihipertensivo fue comparado con el efecto presentado por la nifedipina tanto en acetona como en dimetilformamida.

6. ANALISIS DE RESULTADOS

Un análisis comparativo de los datos fue hecho para obtener los resultados en la determinación del efecto antihipertensivo de los compuestos 1,4-dihidropiridínicos en base a la prueba estadística t_{student} para datos no agrupados cuando se comparó el efecto antihipertensivo de los diferentes compuestos 1,4-DHPs entre la basal y el efecto de la nifedipina. Las diferencias fueron consideradas como estadísticamente significativas con un nivel de significancia, $\alpha < 0.05$ (ver anexo 1 y tabla 9).

El efecto antihipertensivo de las DHPs sobre la presión arterial (mmHg) directa en rata anestesiada es reportado en las tablas 6 y 4 y el porcentaje de efecto antihipertensivo (%) de dichos compuestos es reportado en las tablas 7 y 8.

En general, todas las DHPs tuvieron un efecto antihipertensivo significativo al valor basal, siendo sólo la DHP7 presentando al furfural como sustituyente y la DHP9 con fenil como sustituyente, en la posición 4 de la estructura base, los 2 únicos compuestos 1,4-dihidropiridínicos que presentaron un efecto antihipertensivo significativo cuando fueron comparados con el de la nifedipina.

Ahora bien haciendo un análisis de acuerdo a la estructura presentada por los diferentes compuestos sintetizados y su actividad antihipertensiva presentada podemos suponer que una sustitución *orto* del sustituyente en el anillo fenólico, como en el caso de la DHP7, con un grupo hidroxilo como sustituyente se vió que tal vez ésta sea una característica para que el compuesto pueda presentar un efecto mayor, pero en realidad con este estudio no se puede saber cuales son las verdaderas características estructurales de los compuestos 1,4-DHPs las que afectan de forma directa en el efecto de dichos compuestos

Esto también es explicado para la DHP9 que fue otra de las dos DHPs que presentaron un efecto equivalente a nifedipina. La DHP9 presentó un fenil como sustituyente en la posición 4 de la estructura base, sólo se puede suponer que el anillo fenólico como tal favoreció para que este compuesto presentara una respuesta satisfactoria.

Para poder comprobar que en realidad las características estructurales que presentaron los compuestos 1,4-DHPs, no fueron satisfactorias para que el compuesto presentara una respuesta aceptable, sería necesario hacer más modificaciones en la estructura base (largo de la cadena, polaridad, lipofilicidad, efecto estérico, etc), y así, probar una vez más su efecto antihipertensivo en el modelo "in vivo" de presión arterial directa en rata anestesiada, y ver cuales son los condiciones estructurales que probablemente darían un mejor efecto antihipertensivo.

La dificultad para modelar efectos biológicos en sistemas complejos (in vivo) nos conduce, en la mayoría de las ocasiones a trabajar con sistemas más simples (in vitro) que sólo miden o representan una parte de efecto biológico final. Sin embargo, es importante en el diseño de nuevos fármacos, integrar y tomar en cuenta todos los factores que influyen o están relacionados con el efecto biológico final que se quiere, así como también tomar en cuenta los posibles efectos colaterales y tóxicos, por lo cual se utilizó un modelo "in vivo" para poder tener un panorama más general y aproximado a la realidad.

El trabajo realizado muestra que no solo es importante el efecto antihipertensivo de las DHPs, sino que, existen otros factores (metabólicos y/o farmacocinéticos, farmacéuticos, etc.) que modulan el efecto final. Por ello es importante tomarlos en cuenta en el diseño de nuevas DHPs.

Por otra parte, el seguimiento de una investigación es siempre muy importante. En este caso, el trabajo desarrollado ha traído consigo inquietudes y nuevas perspectivas de investigación en el desarrollo de nuevos compuestos y poder probar su efecto.

Por ejemplo, convendría determinar la posible selectividad de tejido de las DHPs nuevas, en este caso se podría medir la actividad vasodilatadora en otras arterias (coronaria, cerebral, etc.) y el efecto en músculo cardiaco.

Así mismo, sería interesante determinar el efecto antihipertensivo utilizando el mismo modelo pero con ratas espontáneamente hipertensas.

7. CONCLUSIONES

Todos los compuestos 1,4-dihidropiridínicos mostraron efecto antihipertensivo, pero sólo dos de ellos, la DHP7 y La DHP9 con sustituyentes furfural y fenil respectivamente lo tuvieron semejante a nifedipina en ambos vehículos (acetona y dimetilformamida) con una confianza significativa ($\alpha=0.05$).

El resto de las 1,4-dihidropiridinas, DHP1, DHP2, DHP3, DHP4, DHP10, DHP11, DHP12, DHP15, DHP16, DHP17, con sustituyentes cinamil, hidrogeni, butil, fenilmetoxi, 4-tolil, 4-hidroxi-5-metoxifenil, tiofenil, 3-hidroxifenil, 4-hidroxifenil, y 4-bromofenil, respectivamente, presentaron efecto hipotensor significativo ($\alpha=0.05$) con relación a la actividad basal, pero no con relación a la nifedipina, en ambos vehículos, sin embargo, sus características estructurales presentadas deben ser tomadas en cuenta para posteriores modificaciones en la estructura base que puedan influir en el efecto antihipertensivo.

El haber obtenido que 2 de los 12 compuestos 1,4-dihidropiridínicos probados tuvieran actividad hipotensora significativamente semejante a nifedipina, abre la posibilidad de que en un futuro estos análogos llegaran a considerarse como agentes antihipertensivos.

La importancia de esto radica en que la hipertensión arterial es una de las enfermedades cardiovasculares con alta incidencia en México y que los fármacos hipotensores destinados a su tratamiento son muy caros, debido a que son elaborados por empresas transnacionales. Además, tomando en cuenta que su síntesis en la Facultad resulto ser económica y rápida, daría como resultado un agente antihipertensivo de origen nacional con una distribución a una mayor población que padece de hipertensión y poder mejorar su calidad de vida a un costo mucho menor.

APENDICE I

TRATAMIENTO DE DATOS UTILIZANDO LA PRUEBA $T_{STUDENT}$ CON UN NIVEL DE SIGNIFICANCIA $p < 0.05$.⁸³

Tomando en cuenta que:

$p < 0.05$ y, los grados de libertad son $n-1 = 5$, el valor de t en tablas es **2.2281**, tomando una curva de dos colas entonces :

Si $-2.2281 < t_{exp} < 2.2281$, el efecto de el compuesto 1,4-DHP es equivalente a la basal o a nifedipina.

Si $t_{exp} > 2.2281$, el compuesto 1,4-DHP presenta un efecto mayor con respecto a la basal o a nifedipina.

Si $t_{exp} < -2.2281$, el compuesto 1,4-DHP presenta un efecto menor con respecto a la basal o a nifedipina.

Para calcular t_{exp} con respecto a la basal, se utilizó la siguiente fórmula:

$$t_{exp} = \frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)}{Sp \sqrt{1/n_1 + 1/n_2}}$$

Si se sabe que :

$$Sp^2 = \frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

Donde:

n= 6 experimentos

n₁= No. de experimentos con basal

n₂= No. de experimentos con cada DHP

\bar{X}_1 = Media de la basal

\bar{X}_2 = Media de la DHP

S₁= Desviación estándar de la basal

S₂= Desviación estándar de la DHP

Para calcular t_{exp} con respecto a nifedipina se utilizó la siguiente fórmula:

$$t_{\text{exp}} = \frac{(\bar{X} - \mu) \sqrt{n}}{S}$$

Donde:

μ = Media de nifedipina

\bar{X} = Media de la DHP

S= Desviación estándar de la DHP

n= No. de experimentos.

GLOSARIO

Pancreatitis: Inflamación del páncreas con formación de zonas necróticas que clínicamente se manifiesta por un cuadro de abdomen agudo (náuseas, vómitos, fiebre y dolor abdominal intenso).

Hiponatremia: Deficiencia de sales de sodio en la sangre.

Saluresis: Eliminación de iones de sodio y cloro por la orina.

Diuresis: Secreción abundante de orina natural o provocada.

Azotemia: Presencia de urea o de otros cuerpos nitrogenados en la sangre.

Azotemia Prerenal: Exceso de nitrógeno no proteico en la sangre en ausencia de afección renal.

Hiperuricemia: Exceso de ácido úrico en la sangre.

Hipercalemia: Aumento de calcio en la sangre (alrededor de 10 mg/100 cm³).

Hipokalemia: Contenido anormalmente bajo de potasio en la sangre.

Hipercolesterolemia: Exceso de colesterolina o colesterol en la sangre.

Capas concéntricas: Capas que tienen un centro común, que se extiende igualmente en todas direcciones desde un centro común.

Intersticial: Relativo a los interespacios de una parte, que rellena el espacio que dejan otros elementos.

Glucoproteína: Proteína compuesta, cuyo grupo prostético está formado por un complejo hidrocarbonado.

Hipertrofia: Desarrollo exagerado de los elementos anatómicos de una parte u órgano sin alteración de la estructura de los mismos, que da por resultado el aumento de peso y volumen del órgano.

Retracción: Reducción persistente de volumen en ciertos tejidos orgánicos.

Insuficiencia cardíaca: Término general de las afecciones cardíacas llegadas al periodo de hiposistolia.

Hiposistolia: Disminución o debilidad anormal de la sistole.

Aneurisma: Bolsa formada por la dilatación o rotura de las paredes de una vena o arteria y llena de sangre circulante.

Isquemia: Detención de la circulación arterial en una parte y estado consecutivo de la misma.

Trombosis: Proceso de formación o desarrollo de un coágulo sanguíneo en el interior de un vaso que permanece en el punto de su formación.

Hipotensión: Tensión o presión baja o reducida, especialmente de la sangre.

Antagonista: Dícese de los músculos y nervios de acción contraria que tienden a neutralizarse en sus efectos.

Taquicardia: Aceleración de los latidos cardíacos.

Bradycardia: Lentitud anormal del pulso.

Hipoglucemia: Disminución de la cantidad de glucosa contenida en la sangre.

Hipertrigliceridemia: Aumento de triglicéridos en la sangre.

Dromotropico: Dícese especialmente de la acción que modifica la conductibilidad de las fibras del miocardio por los estímulos mecánicos.

Vasodilatación periférica: Dilatación de los vasos.

Eritema: Enrojecimiento difuso o en manchas de la piel, producido por la congestión de los capilares que desaparece momentáneamente por la presión.

Cefalea: Dolor de cabeza.

Edema: Acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular.

8. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Jensen, David. *Fisiología*, 1a ed. Interamericana, México, D.F., 1979, p.p. 561-578.
- 2.- Moustcastle B. Vernon. *Medical Physiology*. Thirteenth ed. The C.V. Mosby Company. Saint Louis, 1974. Vol II.
- 3.- Ganong F, William. *Fisiología Médica*, 9a ed. El Manual moderno, 1984; D.F., p.p. 465-475.
- 4.- Guyton C. Arthur. *Fisiología Humana*, 5a ed. Interamericana, México, D.F., 1989, p.p.118-142.
- 5.- Cormack H. David. *Histología de IFCM*, 9a ed. Harla, México, 1988, p.p. 524-554.
- 6.- West B. John. *Bases Fisiológicas de la Práctica Médica*, 11a. ed. Panamericana, Argentina 1990, p.p. 137-148.
- 7.- Quevavilliers J. *Cuadernos de Fisiología Normal y Patológica*, 1a. ed. Toray-Masson, España, 1980, p.p. 41-49.
- 8.- Ortiz Serrano Jaqueline. *Efecto de la Nifedipina, Propanolol y Nitroglicerina sobre el músculo liso vascular*. Tesis, UNAM, FES-C, Cuautitlán Izcalli, Edo. México, 1992, p.p. 2-32.
- 9.- Strube Gillian, Strube George. *Inhibidores de la ECA en la Hipertensión*, Guía para los médicos generales, J.R. Prous Editores, España, 1993.
- 10.- Wingard B. Lemuel, et o al. *Human Pharmacology/Molecular to Clinical*, Mosby Yor Book, USA, 1991
- 11.-Hasson L. et o al. *Clinicians Manual on Hypertension*, Science Press, London, 1992. p.p. 10-57.
- 12.- Shapiro M. Leonard, Buchalter B. Maurice. *Coloratlas, La Hipertensión*, 2a. ed. Mosby Year Book, Gran Bretaña, 1993. p.p. 9-11.
- 13.- Sociedad de Hipertensión Arterial en México, A.C. *Programa de Actualización Médica Permanente en Hipertensión Arterial*, 1992.
- 14.- *Reporte para 1988 del Comité Nacional Conjunto sobre Detección, Evaluación y Tratamientos de Hipertensión Arterial*, 1988. p.p. 3.

- 15.- Hurst J. Willis., Schlant C. Robert, et o al. *The heart, arteries and veins*, 7a. ed. McGraw-Hill, Inc. Atlanta, Georgia. 1990.p.p. 376, 632-634.
- 16.- Lucchesi R. Benedict, Dingel V. James, et o al. *Perspectives in Cardiovascular Research*, Vol. 10, Raven Press, New York, 1984.
- 17.- Tjoa Y. Hung, Kaplan M. Norman. *Treatment of Hypertension in the Elderly*. Clinical Cardiology, 264(8): 1015-1018, 1990
- 18.- Kaplan M. Norman. *Manejo de la Hipertensión*, 3a. ed. Hoechst, EMIS (Essential Medical Information Systems, Inc) Dallas, Texas. 1990. p.p. 56.
- 19.- MacMahon, S. W. and Norton R. N. *Alcohol and Hypertension: Implications for Prevention and Treatment*. Annals of Internal Medicine. 105(1): 124-125, 1986.
- 20.- James W. P. T., Ralph A., and Sánchez-Castillo, C.P. Food *The Dominance of Salt in Manufactured Food in the Sodium Intake of Affluent Societies*. Lancet 1(8530): 426-429, 1987.
- 21.- Isles C., Brown J. J. Cumming A. M. M., et o al. *Excess Smoking in Malignant-Phase Hypertension*. British Medical Journal 1(6163): 579-581, 1979.
- 22.- Bonita R. *Cigarette Smoking, Hypertension and the Risk o Subarachnoid Hemorrhage: a Population-Based Case-Control Study*. Stroke 17(5): 831-835, 1986.
- 23.- Greenberg G. Thompson S. G. and Brennan P. J. *The Relationship Between Smoking and the Response to Antihypertensive Treatment in Mild Hypertensives in the Medical Research Councils Trial of Treatment*. International Journal of Epidemiology 16(1): 25-30, 1987.
- 24.- Working Group on Physician Behaviors to Reduce Smoking Among Hypertensive Patients, National High Blood Pressure Education Program. *The Physicians Guide: How to help your Hypertensive Patients Stop Smoking*. (Bethesda, Maryland: U.S. Department of Health and Human Services, National Heart, Lung, and Blood Institute), HIN Publication No. 84-1271.
- 25.- Barreira Díaz A. L., Lonngi Gustavo. *Hipertensión. Tratamiento Integral de la Hipertensión Arterial Esencial*. 3(3): 37-44, 1992.
- 26.- Healt and Public Policy Committee American College of Physicians. *Biofeedback for Hypertension*. Annuals of Internal Medicine 102(5):709-715, 1985.

- 27.-Patel, C., Mamot, M. G., Terry D. J., et o al. *Trial of Relaxation in Reducing Coronary Risk; Four year Follow-up*. British Medical Journal, 1985, p.p. 290-1103-1106.
- 28.- Engel, B. T., Glsgow M. S., and Garder K. R. *Behavioral Treatment of High Blood Pressure III. Folow-Up Results and Treatment Recommendations*. Psychosomatica Medicina 45(1): 23-29, 1983
- 29.- Woods J. W. *Oral Contraceptives and Hypertension*. Hypertension, 1988, II(Sup 111): II-11-II-15.
- 30.- Rudrick K. V., Sachett D. L., Herist S., Holmes C. *Hypertension in a Family Practice*. Can Med. Assoc. J. 1977, 117, p.p. 492-497.
- 31.- Khaw K. T., Barrett-Connov E. *The Association Between Blood Pressure, Age, and Dietary Sodium and Potasium: A Population Study*. Circulation 1988, 77: 53-61.
- 32.- Fine L. G. *Preventing the Progression of Human Renal Disease: Have Rational Therapeutic Principles Emerged?* Kidney Intl. 1988, 33:116-128.
- 33.- Luscher T. F., Wanner C. Hauri D. Siegenthaler W. Vetter W. *Curable Renal Parenchymatous Hypertension: Current Diagnosis and Management*. Cardiol. 1985, 72(Supl. 1): 33-45.
- 34.- *Proceedings of the Workshop on Antihypertensive Drug Therapy: The Benefits, Costs, and Choices*. Hypertension, in press.
- 35.- Shulman, N. B., Martinez, B., Brogan, D., et al. *Finacial Cost as an Obstacle to Hypertension Therapy*. American Journal Of Public Health 76(9): 1105-1108, 1986.
- 36.- MacMahon S. W., Cutler J. A., Furberg C. D., Payne G. H. *The Effects of Drug Treatment for Hypertension on Morbidity and Mortality from Cardiovascular Disease: A review of Randomized Controlled Trials*. Prog. Cardiovas. Dis. 1986, 26 (Suppl):99-118.
- 37.- Bristol James A. *Cardiovascular Drugs*. 1a. ed. A Wiley-Inerscience Publication John Wiley and Sons. USA, 1986, p.p. 419-437.
- 38.- Lant A. *Diuretics: Clinical Pharmacology and Therapeutic Use* (part I). Drugs. 1985, 29: 57-87.
- 39.- Lant A. *Diuretics: Clinical Pharmacology and Therapeutics Use* (part II). Drugs 1985, 29: 162-188.

- 40.- Hutcheon D. E., Martinez J. C., *A decade of Development in Diuretic Drug Therapy*. J. Clin. Pharmacol. 1986, 26: 567-579.
- 41.- Widmann L. Dyckner T. *Wester P-O. Effects of Triamterene on Serum and Skeletal Muscle Electrolytes in Diuretic-Treated Patients*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1988, 33:577-579.
- 42.- Finnerty F. A., Brogden R. N. *Guanadrel. A review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use in Hypertension*. Drugs 1985, 30:22-31.
- 43.- Kelton J. G. *Impaired Reticuloendothelial Function in Patients Treated with Methyldopa*. N. Engl. J. Med., 1985, 313:596-600.
- 44.-Korner P. I. Head G. A., Bobik A. Badoer E. Aberdeen J. A. *Central and Peripheral Autonomic Mechanisms Involved in the Circulatory Actions of Methyldopa*. Hypertension 1984, 6(Suppl II): II-63-II70.
- 45.- Byrd B. F. III, Collins W. Primm R. K. *Risk Factors for Severe Bradycardia During Oral Clonidine Therapy for Hypertension*. Arch. Inter. Med. 1988, 148: 729-733.
- 46.- Holmes B. Brogden R. N. Heel R. C. Speight T. M. Avery G. S. *Guanabenz. A review of Its Pharmacodynamic Properties and Therapeutic Efficacy in Hypertension*. Drugs 1983, 26:212-229.
- 47.- Kaplan N. M. *Effects of Guanabenz on Plasma Lipid Levels in Hypertension Patients*. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1984, 6:5841-5846.
- 48.- Stanaszek W. F. Kellerman D. Brogden R. N. Romakiewicz J. A. *Prazosin Update. A review of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Hypertension*. Drugs 1983, 25:339-384.
- 49.- Van Zwieten P. A. Timmermans PBMWM, Van Brummelen P. *Role of Alpha Adrenoceptors in Hypertension and in Antihypertensive Drug Treatment*. Am. J. Med. 1984, 77:17-25.
- 50.- Walker R. G. Whitworth J. A. Saines D. Kinkaid-Smith P. *Prazosin. Long-Term Treatment of Moderate and Severe Hypertension and Lack of Tolerance*. Med. J. Aust. 1981, 2:146-147.
- 51.- Van Baak M. A. Struyker Boudier HAJ, Smits JFM. *Antihypertensives*
- 52.- Leenen FHH, Boer P. Dorhout Mees E. J. *Antihypertensive Effect and Degree of Betaadrenoceptor Blockade After Short-Term and Semichronic Propranolol Therapy*. Br. J. Clin. Pharmacol. 1984, 17:45-52.

- 53.- Man int Veld A. J. Schalekamp MADH. *How Intrinsic Sympathomimetic Activity Modulates The Haemodynamic Responses to Beta-adrenoceptor Antagonists, a Due to the Nature of their Antihypertensive Mechanisms.*
- 54.- Bayer J. H. *Adrenergic Blocking Agents and the Kidney.* J. Clin. Hypertens. 1985, 3:199-221.
- 55.- Epstein M; Oster J. R. *Beta Blockers and Renal Function. A Reappraisal.* J. Clin. Hipertens. 1985:85-99.
- 56.- Avorn J; Everritt D. E. Weiss S. *Increased Antidepressant Use in Patients Prescribed Metablockers.* JAMA 1986, 255:357-370.
- 57.- Feit A. Holtzman R. Cohen M. El-Sherif N. *Effect of Labetalol on Exercise Tolerance and Double Product in Mild to Moderate Essential Hypertension.* Am. J. Med. 1985, 78:937-941.
- 58.- Lebel M. Langlois S. Belleau L. T. Grose J. H. *Labetalol Infusion in Hypertension Emergencies.* Clin Pharmacol. Ther. 1985, 37:615-618.
- 59.- Louis W. J. McNeil J. J. Drummer O. H. *Pharmacology of Combined Alfa-Beta-Blockade.* Drugs 1984, 28(suppl 2): 16-34.
- 60.- Prichard BNC. *Combined Alpha and beta Receptor Inhibition in the Treatment of Hypertension.* Drugs 1984, 28(suppl 2): 51-68.
- 61.- Mansilla-Tinoco R. Harland S. J. et al. *Hydralazine, Antinuclear Antibodies, and the Lupus Syndrome.* Br. Med. J. 1982, 284:936-939.
- 62.- Perry H. M. Camel G. H. Carmody S. E. Ahmed K. S. Perry E. F. *Survital in Hydralazine Treated Hypertensive Patients with and Without Late Toxicity.* J. Chron. Dis. 1977, 30:519-528.
- 63.- Silas J. H. Ramsay L. E. Freestone S. *Hydralazine Once Daily in Hypertension.* Br. Med. J. 1982, 284:1602-1604.
- 64.- Taverner D. Bing R. F. Heagerty a. et al. *Improvement of Renal Fuction During Long-Term Treatment of Severe Hypertensive with Minoxidil.* Quart. J. Med. 1983, 206:280-287.
- 65.- Dzau V. J. *Vascular Renin-Angiotensin System in Hypertension. New Insights into the Mechanism off Action of Angiotensin Corverting Enzyme Inhibitors.* Am. J. Med. 1988, 84(suppl 4A):4-7.

- 66.- Dzau V. J. *Cardiac Renin-Angiotensin System. Molecular and Functional Aspects.* Am. J. Med. 1988, 84(suppl 3A):22-27.
- 67.- Dzau V. J. *Implications of Local Angiotensin Production in Cardiovascular Physiology and Pharmacology.* Am. J. Cardiol. 1987, 59:59A-65A.
- 68.- Dzau V. J. *Tissue Renin-Angiotensin System: Physiologic and Pharmacologic Implications.* Circulation 1988, 77(suppl I): 11-13.
- 69.- García Arriaga Jaime. *Inhibidores de la ECA*, 1a ed. Interamericana, México, 1992, p.p. 30-48.
- 70.- Kromer Ep. Riegger G. A. J. Liebau G. Kochsiek K. *Effectiveness of Converting Enzyme Inhibition (enalapril) for Mild Congestive Heart Failure.* Am. J. Cardiol. 1986, 57:549-562.
- 71.- Laragh J. H. *When is it Useful to Inhibit the Renin-angiotensin System for Treating Hypertension?* J. Cardiovas. Pharmacol. 1985, 7(suppl 4):S86-S91.
- 72.- Rotmensch H. H. Vlases P. H. Ferguson R. K. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors.* Med. Clin. N. Amer. 1988, 72:339-425
- 73.- Seely Stephen. *Is Calcium Excess in Western Diet a Major Cause of Arterial Disease?* Inter. J. Cardiology, 1991, 33:191-198.
- 74.- Flaim F. Dstephen, Zelis Robert. *Calcium Blockers, Mechanisms of Action and Clinical Applications.* Urban and Schwarzenberg, Baltimore-Munich, 1983, p.p. 37-196.
- 75.- Struyker-Boudier H. A. J. Smits J. F. M. De Mey J. G. R. *The Pharmacology of Calcium Antagonists: A Review.* J. Cardiovas. Pharmacol, 1990, 15(suppl 4): S1-S10.
- 76.- Kroneberg G. *Moderno Tratamiento de la Hipertensión Arterial con el Antagonista de Calcio Nitrendipino.* Bayer, Wuppertal, RFA, 1990. p.p. 19, 36-39.
- 77.- Slish F. Donald, Schultz David, Schwartz Arnold. *Molecular Biology of the Calcium Antagonist Receptor.* Hypertension, 19(1): 19-22, 1992.
- 78.- Triggle J. David. *Calcium-Channel Drugs: Structure-Function Relationships and Selectivity of Action.* J. Cardiovas. Pharmacol., 1991, 18(suppl 10):S1-S6.
- 79.- Kaplan M. Norman. *Calcium Entry Blockers in the Treatment of Hypertension.* JAMA, 262(6): 817-822, 1989.

- 80.- McAllister, R.G. Scott R. Blouin A. Robert. *Pharmacokinetics of Calcium-Entry Blockers*. Am. J. Cardiol. 1985, 55:30B-40B.
- 81.- Ryden Lars. *¿Son Realmente Importantes las Diferencias entre los Antagonistas del Calcio?* ASTRA, Estocolmo, Suecia, 16-20, Septiembre, 1990.p.p 8-12.
- 82.- *Canifarma, Industria Farmacéutica*. Año 8, No. 43, Enero-Febrero 1994, p.p. 48.
- 83.- E. Walpole Ronald. *Probabilidad y Estadística para Ingenieros*, 3a. edición, Interamericana, 1986.p.p. 225-230.