



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

CAMPO No. 1

FALLA DE ORIGEN

DETERMINACION DEL EFECTO VASODILATADOR
DE DERIVADOS 1,4-DIHIROPYRIDINICOS SOBRE
MUSCULO LISO VASCULAR

FALLA DE ORIGEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A:

GABINA PRESTADO VAZQUEZ

ASESOR: M. EN C. LUISA MARTINEZ AGUILAR
COASESOR: M. EN C. ENRIQUE R. ANGELES ANGUIANO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. MEX.

DICIEMBRE 1995



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.

FALLA DE ORIGEN



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



Departamento de
Exámenes Profesionales

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

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez 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 el trabajo

Determinación del Efecto Vasodilatador de Derivados

1,4-Dihidropiridínicos sobre músculo liso vascular.

que presenta la pasante: Gabina Prestado Véquez.

con número de cuenta: 8754077-4 para obtener el TÍTULO de:
Química Farmacéutica Biológica.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido 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 18 de Octubre de 199 5

PRESIDENTE	<u>N. en C. Luisa Martínez Aguilar</u>	<i>L. J. G.</i>
VOCAL	<u>Q.F.B. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	<i>[Firma]</i>
SECRETARIO	<u>Q.F.B. Ma. Esther Revuelta Nizanda</u>	<i>[Firma]</i>
1er. SUPLENTE	<u>N. en C. Francisco López Mejía</u>	<i>[Firma]</i>
2do. SUPLENTE	<u>Q.F.B. Lidia Rangel Trujano</u>	<i>[Firma]</i>

DEDICATORIAS

A Dios y su hijo nuestro Señor Jesucristo por averme dado la fe y confianza para poder terminar la carrera y realizar este trabajo.

A mis Padres.

Graciano y Josefina

Por haberme dado la confianza, apoyo por su comprensión y cariño desmedido.

A mi Madre por ser la mujer con más valentía ante cada situación de la vida, por todo su esfuerzo, cariño, dedicación.
Gracias.

A Mario y Sandi.

Por su amor, cariño, comprensión, apoyo y confianza. Por lo que me han dado, por lo ahora vivido y compartido, Gracias. Por ser parte de lo que ahora da alegría y felicidad a mi vida.

Los Amo.

A Sandi por su ternura y comprensión, por los momentos que no he estado contigo pero que siempre te lleve dentro de mi mente y corazón; y fue lo que me ayudo a lograr este trabajo.

A mis Hermanas y Hermanos: Bertha, Alejandra, Irene, Mercedes, Clarita, Ignacio, Alejandro, Fernando, José, Efraín y Jorge por su apoyo y comprensión.
Gracias

AGRADECIMIENTOS.

A mi Facultad por la formación recibida.

A la profesora *Luisa Martínez* por su apoyo y sus enseñanzas invaluable que me ha brindado como asesora de este trabajo, por su paciencia por sus consejos, por su amistad y calidad profesional.

Al profesor Enrique por su apoyo brindado para la realización de este trabajo.

Al profesor Sergio Rodríguez y la profesora Elia Rodríguez por el apoyo, amistad y confianza depositadas en mi persona. Por las aportaciones y colaboración para la realización de este trabajo.

A Esther por su amistad y apoyo, para la realización de este trabajo .

A los Profesores: Enrique, Ignacio y Alberto. por sus aportaciones.

A todos los sinodales por el valioso, tiempo dedicado a la revisión de éste trabajo y por sus acertadas correcciones.

Se agradece AGAPA realizado bajo el proyecto IN-300293 y CRAY RESEARCH INC. PROYECT SCOO 3195.

A todos, GRACIAS.

CONTENIDO.

INDICE GENERAL.

INDICE DE FIGURAS.

INDICE DE CUADROS.

INDICE DE TABLAS.

INDICE DE GRAFICAS.

INDICE GENERAL.

RESUMEN.

	<i>Página</i>
1.0 INTRODUCCION.	1
1.1. Fisiología del sistema cardiovascular.	1
1.2. Presión Arterial.	2
1.3. Hipertensión arterial sistémica.	16
1.3.1 Clasificación de la Hipertensión Arterial según su etiología	18
1.3.1 Hipertensión esencial o primaria.	18
1.3.1.2 Hipertensión secundaria.	18
1.3.2 Fisiopatología.	18
1.3.3 Factores y complicaciones.	19
1.3.4 Diagnóstico.	20
1.3.5 Tratamiento.	21
1.3.5.1 Tratamiento no farmacológico.	22
1.3.5.2 Tratamiento farmacológico.	23
1.4 Modo de acción de agentes antihipertensivos	23

1.4.1	<i>Diuréticos.</i>	24
1.4.2	<i>Simpaticolíticos.</i>	26
1.4.3	<i>α-Agonistas.</i>	27
1.4.4	<i>α-Bloqueadores Adrenérgicos.</i>	28
1.4.5	<i>Bloqueadores de los Receptores β-Adrenérgicos</i>	29
1.4.6	<i>Bloqueadores de los Receptores α y β Adrenérgicos</i>	31
1.4.7	<i>Vasodilatadores</i>	32
1.4.8	<i>Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina</i>	33
1.4.9	<i>Antagonistas de la Serotonina</i>	34
1.4.10	<i>Antagonistas Dopaminérgicos.</i>	34
2.0	<i>BLOQUEANTES DEL INGRESO DE CALCIO (ANTAGONISTAS DE CALCIO).</i>	
2.1	<i>Papel del calcio.</i>	36
2.2	<i>Contracción del músculo liso vascular.</i>	36
2.3	<i>Entrada y regulación de calcio en la célula en reposo.</i>	37
2.4	<i>Entrada de Calcio durante la estimulación celular.</i>	39
2.5	<i>Fármacos con propiedades antagonistas de Calcio.</i>	41
2.6	<i>Clasificación de la OMS.</i>	42
2.7	<i>Mecanismo de acción.</i>	44
2.8	<i>Efecto farmacológico.</i>	47
2.9	<i>Farmacocinética de Calcio Antagonistas.</i>	47
2.10	<i>Relación Estructura Actividad-Biológica.</i>	50
3.0	<i>OBJETIVOS</i>	53

4.0	MATERIAL Y METODOS	55
4.1	<i>Químico</i>	55
4.2	<i>Farmacológico</i>	57
4.2.1	Preparación del anillo de aorta torácica de rata	57
4.2.2	Curva dosis-respuesta a la adrenalina.	58
4.2.3	Efecto de disolventes utilizados sobre anillo de aorta torácica de rata precontractados con adrenalina	58
4.2.4	Efecto de Nifedipina, Nitroglicerina y Propranolol en anillos de aorta torácica de rata, precontractados con adrenalina	59
4.2.5	Determinación del Efecto Farmacológico de ocho derivados 1,4-Dihidropiridínicos en anillos de aorta precontractados con adrenalina.	60
4.3	Evaluación Estadística.	60
5.0	RESULTADOS.	
5.1	<i>Curba dosis respuesta a la adrenalina.</i>	61
5.2	<i>Efecto de disolventes utilizados en anillo de aorta torácica de rata precontractados con adrenalina.</i>	62
5.3	<i>Efecto vasodilatador de Nifedipina, Propranolol y Nitroglicerina; en anillos de aorta torácica de rata precontractados con adrenalina.</i>	
5.4	<i>Determinación del efecto farmacológico de los derivados 1,4-Dihidropiridínicos en anillo de aorta torácica de rata.</i>	64
6.0	DISCUSION.	73

7.0 CONCLUSION

77

8.0 BIBLIOGRAFIA

79

INDICE DE FIGURAS.**Página**

Figura (1)	Distribución de la sangre en el sistema cardiovascular	1
Figura (2)	Presorreceptores (barorreceptores) y sus conexiones en el centro vaso motor.	4
Figura (3)	Se muestra los principales arcos de retroalimentación para la regulación de la presión arterial.	5
Figura (4)	la renina se produce en las células yuxtaglomerulares .	15
Figura (5)	Diagrama del nefrón que muestra los cuatro posibles sitios tubulares de los diuréticos	25
Figura (6)	Representación esquemática del probable mecanismo que habitualmente determina la acción hipotensora de la metil-dopa, clonidina, y guanfacina.	27
Figura (7)	El prazosin inhibe el receptor α -1 postsináptico pero no el receptor α - pre sináptico.	28
Figura (8)	Regulación de la actividad contráctil del músculo liso vascular	38
Figura (9)	Formula estructural de los fármacos Calcio Antagonistas	42
Figura (10)	Requerimientos, estructura de la actividad biológica de la serie de dihidropiridinas.	50
Figura (11)	Síntesis de compuestos 1,4 -Dihidropiridínicos.	55
Figura (12)	Preparación de anillo de aorta de rata en la cámara de tejido aislado el transductor y la preparación biológica utilizada en el desarrollo del protocolo.	57
Figura (13)	Preparación del anillo de aorta torácica de rata para determinar el efecto de Nifedipina, Nitroglicerina, Propranolol y DHP's.	59
Figura (14)	Registros típicos de los anillos de aorta en rata producido por la exposición de diferentes concentraciones de adrenalina.	61

Figura (15)	Registros de fármacos (Nifedipina, Propranolol y Nitroglicerina).	62
Figura (16)	Registro de los derivados 1,4-Dihidropiridínicos.	64

INDICE DE CUADROS.***Página***

Cuadro (1)	Clasificación de los mecanismos de la presión arterial sistémica.	3
Cuadro (2)	Clasificación de los receptores simpáticos	8
Cuadro (3)	Control de la presión arterial, integrado al sistema cardiovascular	14
Cuadro (4)	Clasificación de la presión arterial sistémica.	17
Cuadro (5)	Del comité Nacional (USA) para la Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión arterial	22
Cuadro (6)	De acuerdo a su Modo de acción los fármacos antihipertensivos	24
Cuadro (7)	Bloqueadores de Calcio.	41
Cuadro (8)	Efectos farmacológicos de los Bloqueadores de Calcio.	43

INDICE DE TABLAS.***Página***

Tabla (1)	Parámetros farmacocinéticos	49
Tabla (2)	Derivados 1,4-Dihidropiridínicos	56
Tabla (3)	Valores de porciento de respuesta a la adrenalina en anillos de aorta	65
Tabla (4)	Porciento de efecto vasodilatador de los derivados 1,4-Dihidropiridínicos y los fármacos (Nifedipina Nitroglicerina y Propranolol)	66
Tabla (5)	Tiempo máximo de efecto vasodilatador de los derivados 1,4-Dihidropiridínicos y los fármacos (Nifedipina, Nitroglicerina y Propranolol).	67

INDICE DE GRAFICAS**Página**

Gráfica (1)	Curva dosis respuesta a la adrenalina	68
Gráfica (2)	Linearización de la curva dosis respuesta a la adrenalina	69
Gráfica (3)	Porciento de efecto vasodilatador de los fármacos (Nifedipina Propranolol y Nitroglicerina); y DHP 's	70
Gráfica (4)	Tiempo de duración máximo de efecto vasodilatador de los fármacos (Nifedipina, Propranolol y Nitroglicerina); y DHP's.	71

RESUMEN.

Actualmente, las enfermedades crónicas cardiovasculares ocupan la primer causa de muerte. En México así, como en los Estados Unidos, dentro de éstas se encuentra la hipertensión arterial, (HTA); y cuando no se controla, acorta la vida de los pacientes. Además este padecimiento se ha detectado en grupos de todas las edades y en ambos sexos.

En el 90% de los casos la causa se desconoce, aunque pudieran participar múltiples factores que actúan simultáneamente. Para el tratamiento de la hipertensión arterial en México, se han utilizado fármacos como los bloqueadores ganglionales los cuales se utilizan a largo plazo para la hipertensión avanzada, así como los bloqueadores α y bloqueadores β que se administran solos o combinados con diuréticos y los calcio antagonistas para aquellos pacientes sin complicaciones.

Probablemente, los fármacos, que puedan resolver complicaciones en pacientes hipertensos, son los Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). En México con frecuencia son más utilizados los Calcio antagonistas; como son la nifedipina nitredipina entre otros, cuyo mecanismo de acción de estos fármacos, se basa en bloquear selectivamente los canales de calcio en membranas de excitación, del mismo modo inhiben la penetración de iones calcio en las células musculares lisas.

Dentro de la investigación, los fármacos calcio antagonistas, ha avanzado, pero aún no se han determinado sus efectos en relación a la estructura química-actividad biológica.

En el presente trabajo, se determinó el efecto farmacológico de ocho derivados 1,4-Dihidropiridínicos (1,4-DHP); análogos a Nifedipina y sintetizados en la Sección de Química Orgánica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, mediante el modelo farmacológico *in-vitro*, de anillo de aorta torácica en rata. Para esto se estableció la respuesta a la adrenalina mediante la curva dosis respuesta gradual, la preparación fue precontraída con este fármaco una dosis de 3mg/ml y se determinó el efecto relajante de cada uno de los derivados 1,4-Dihidropiridínicos.

El efecto relajante se comparó con los fármacos Nifedipina (calcio antagonista) Propranolol (β -bloqueador) y Nitroglicerina (vasodilatador); en una concentración 3mg/ml. El análisis estadístico para este estudio se evaluó con la prueba D de Dunnett.

Los derivados 1,4-dihidropiridínicos 10, 11, 12, 15, 16 y 17 presentaron un efecto vasodilatador igual a Nifedipina, Propranolol y Nitroglicerina. Los derivados 1,4-dihidropiridínicos 9 y 19 presentan el efecto vasodilatador menor comparado con sus prototipos Nifedipina, Propranolol y Nitroglicerina con $p < 0.01$ esto quiere decir que son mejores en efecto vasodilatador los prototipos.

Con respecto a la duración del efecto de los derivados 1,4-Dihidropiridínicos 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17 y 19 comparando con su análogo Nifedipina son iguales, pero con Propranolol Nitroglicerina con $p < 0.01$ es mayor el tiempo de duración del efecto, esto nos indica, que apesar de las diferencias de estructuras de los fármacos, Propranolol, Nitroglicerina son mejores que los derivados 1,4-Dihidropiridínicos.

1

INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCIÓN.

1.1 Fisiología del sistema cardiovascular.

El sistema cardiovascular consta de cuatro partes principales íntimamente unidas entre sí, desde el punto de vista funcional, cada una de ellas tiene su actividad peculiar, el corazón que sirve de motor, las arterias que distribuyen la sangre, los capilares que facilitan los cambios materiales entre la sangre y los tejidos y las venas que recogen la sangre y la devuelven al corazón. 1, 2, 3.

Su funcionamiento, se basa en la comunicación entre arterias y venas que permiten el transporte de oxígeno y nutrientes a los diferentes tejidos del cuerpo. Esto permite que el corazón trabaje como órgano de propulsión, por medio de la aurícula derecha bombea sangre a los pulmones y por otro lado la aurícula izquierda hacia el resto del cuerpo siguiendo un circuito continuo. Fig. (1). 1,3,4

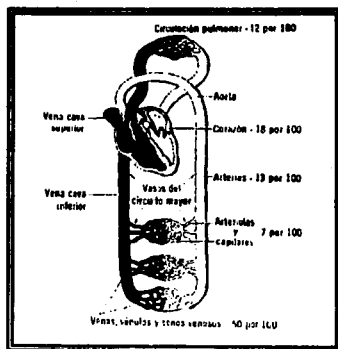


Figura 1. Distribución de la sangre en el sistema cardiovascular. (ref. 3).

La aurícula izquierda se contrae impulsando la sangre hacia el ventrículo izquierdo, la cual es expulsada por la válvula aórtica hacia la aorta y la circulación general, todo el sistema está destinado al riego capilar y su regulación es según los requerimientos metabólicos.^{5,6}

En el funcionamiento del sistema cardiovascular interviene el sistema nervioso autónomo que a su vez se subdivide en sistema simpático y sistema parasimpático.

El sistema nervioso simpático, está constituido por fibras nerviosas, éstas se originan en las neuronas simpáticas localizadas en la médula espinal, que pasan a la cadena simpática por medio de las arterias a los tejidos y órganos efectores liberando noradrenalina.^{3,4,7}

El sistema parasimpático son fibras del primero al cuarto nervio craneal pasan por nervios vagos para todas las regiones torácicas y abdominales, principalmente en los dos nervios vagos, esto proporciona fibras parasimpáticas a corazón, pulmones, esófago, estómago, todo el intestino, la mitad proximal del colon, hígado, vesícula biliar, páncreas y parte alta de uréteres.^{1,3,4,7}

Las fibras parasimpáticas del tercer par craneal van a los esfínteres pupilares y músculos ciliares del ojo. Las fibras del séptimo par pasan a las glándulas lagrimales, nasales y submaxilares. Las fibras del noveno par pasan a la glándula parótida. Las fibras parasimpáticas sacras se reúnen para formar los nervios pélvicos, que salen del plexo sacro a cada lado de la médula y distribuyen sus fibras al colon descendente, recto, vejiga y porciones bajas de los uréteres.^{1,3,4,7}

Las fibras parasimpáticas son vasodilatadoras, liberan acetilcolina y producen vasodilatación a nivel del área sacra, lengua y glándulas salivales, liberan una sustancia en plasma: kallikreína que da lugar a varias reacciones con diferentes proteínas tisulares, principalmente la bradikina que es una sustancia con propiedades vasodilatadores.^{1,3,4,7}

1.2 Presión Arterial Sistémica.

La presión sanguínea es la fuerza que ejerce la sangre contra la pared de los vasos sanguíneos. El término se aplica a la presión arterial, capilar y venosa pero generalmente se refiere a la presión existente en las grandes arterias comúnmente la arteria humeral.

Se ha establecido que la mayor resistencia al flujo es ofrecida por los vasos pequeños de los tejidos, las arteriolas y vasos de resistencia, los cuales actúan como válvulas de control, mandando sangre a los capilares.^{5,7,8}

El estudio de los principios físicos que rigen el flujo de sangre por los vasos sanguíneos y el corazón se le llama hemodinámica. El corazón impulsa una corriente de sangre hacia la aorta que la destiende y produce la presión interna, que pasa a arterias, arteriolas, capilares y venas .

La relación establece que la presión es el producto que resulta multiplicar el gasto cardíaco por la resistencia periférica total.^{7,9}

$$PA = RPT$$

Los mecanismos biológicos que la determinan son múltiples en su origen y variados en relación a su forma de actuar, se clasifican en tres grupos. ver cuadro (1).^{7,9,10,11}

CLASIFICACIÓN DE LOS MECANISMOS DE CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÉMICA	
1 Rápidos (Segundos)	
a) Nerviosos	
b) Químicos	
2. Intermedios	
a) <i>Húmorales</i>	
b) <i>Físicos</i>	
3. Lentos (horas)	
<i>Ritón-liquidos corporales</i>	

Cuadro 1 Clasificación de los mecanismos de control de la presión arterial sistémica (ref. 10)

1.0 Mecanismos Rápidos.

Este grupo inicia su acción en un rango de segundos y se prolonga sólo por 24 ó 48 horas. Incluye a su vez dos subtipos: nerviosos y químicos. ¹¹

a) Nerviosos.

Es un subgrupo que actúa de manera refleja, por lo tanto, consta de cuatro componentes básicos: vía eferente, centro integrador, vía aferente y sistema efector. ¹¹

Vía Aferente.

Está integrada por fibras nerviosas aferentes denominadas barorreceptores o presorreceptores. De acuerdo a la clasificación fisiológica de los receptores, pertenecen al grupo de los mecanorreceptores, ya que es la deformación de la pared arterial el estímulo que los activa. Se localizan en el seno carotídeo, el cayado de la aorta, la arteria pulmonar y la aurícula izquierda; sitios de los que derivan los nombres de receptores carotídeos, aórticos pulmonares y auriculares, respectivamente. En base a las diferentes presiones que manejan los circuitos mayores y menor, es a los carotídeos y aórticos se les denomina receptores de alta presión, y a los pulmonares y auriculares de baja presión. Fig. (2)

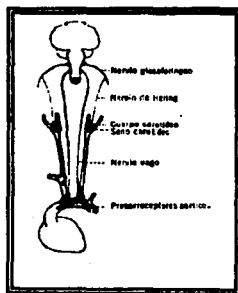


Figura 2. Presorreceptores (barorreceptores) y sus conexiones en el centro vasomotor. (ref. 3)

Los impulsos nerviosos que parten del seno carotideo viajan a través del nervio de Hering, un pequeño nervio cuyas fibras se integran al glosofaríngeo, hasta el centro vasomotor del bulboraquideo, en tanto que los que se originan en los barorreceptores aórticos lo hacen a través del vago hasta el mismo centro nervioso. Fig (2). 7,10,11

Los receptores auriculares poseen otras dos acciones indirectas para el control de la presión arterial. Por un lado, causan dilatación refleja de las arteriolas renales aferentes; y por el otro disminuyen la secreción de hormona antidiurética a nivel hipotalámico. La primera acción aumenta la presión glomerular, y por lo tanto, la filtración de líquido hacia los túbulos renales; en tanto que la segunda disminuye la reabsorción de agua desde estas estructuras. La combinación de ambos efectos aumenta la eliminación de líquidos por la orina y amplifica la corrección del equilibrio tensional. En condiciones la presión arterial está regulada por mecanismos de retroalimentación fig. (3). 10,11

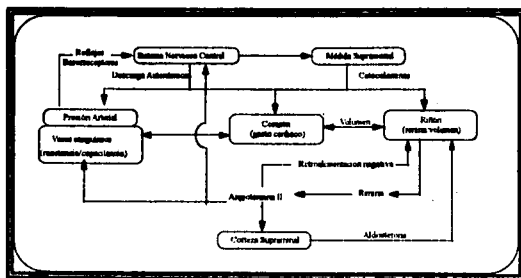


Figura 3. Se muestra los principales arcos de retroalimentación para la regulación de la presión arterial. (ref. 10).

Centro Integrador

Por los estudios sobre el área del centro vasomotor del sistema nervioso, se han identificado tres áreas importantes.¹¹

1. **Área vasoconstrictora.** Se localiza bilateralmente en las porciones anterolaterales del tercio superior del bulbo raquídeo. Las neuronas que lo constituyen son noradrenérgicas y sus axones se distribuyen en la médula espinal, excitando a las neuronas vasoconstrictoras del sistema nervioso simpático.¹¹

2. **Área vasodilatadora.** Situada en las porciones anterolaterales de la mitad inferior del bulbo raquídeo. Las fibras de las neuronas que la constituyen se proyectan hacia arriba e inhiben la actividad de las neuronas vasoconstrictoras causando de esta manera, vasodilatación.¹¹

3. **Área Sensitiva.** Localizada bilateralmente en las porciones posterolaterales del bulbo raquídeo y en la inferior de la protuberancia anular, justamente en el área que corresponde al tracto solitario. Las neuronas de esta zona reciben los impulsos nerviosos provenientes de los barorreceptores, a través de los nervios glosofaríngeos y vagos, los impulsos eferentes viajan hasta las áreas vasoconstrictoras y vasodilatadora, con la información necesaria para cada una de ellas, a efecto de que ajusten su actividad sobre sistema efector.^{10,11}

Vía Eferente.

Está constituida por fibras nerviosas que integran el sistema nervioso autónomo simpático. Estas fibras se originan en las neuronas simpáticas que se localizan en las columnas intermedio laterales, entre T-1 y L-2, de la médula espinal; en seguida pasan a la cadena simpática, y finalmente a los tejidos y órganos efectores. En estos últimos, la excitación nerviosa hacen que se libere noradrenalina, que es el mediador químico responsable de la neurotransmisión.^{7,10,11}

La participación de las fibras eferentes parasimpáticas vágales es limitada. Estas fibras salen de las neuronas que constituyen el núcleo dorsal del vago y llegan hasta los órganos blancos. el mediador químico responsable de la neurotransmisión es la acetilcolina, la cual actúa sobre receptores muscarínicos específicos presentes sobre las membranas celulares de los órganos efectores. La acción de la vía eferente parasimpática es opuesta a del simpático y consiste en disminuir el bombeo ventricular mediante la reducción de la frecuencia cardiaca con una discreta baja de fuerza de contracción.^{7,10,11}

Sistema Efeotor.

Lo forman los vasos de resistencia, el corazón y el riñón. Cada componente del sistema recibe varios nervios simpáticos productores de la noradrenalina, el mensajero químico responsable de la vaso constricción y el aumento del trabajo cardiaco y renal.

Los mecanismos del control reflejo de la presión arterial funcionan tanto en las alzas como en las bajas tensionales.^{10,11}

En primer caso los barorreceptores aumentan progresivamente su capacidad de respuesta por arriba de 60mmHg, alcanzando su máxima capacidad de disparo alrededor de los 180 mmHg. Los impulsos eléctricos inhiben el centro vaso constrictor y excitan al vasodilatador; lo cual produce vasodilatación arteriolar, disminución de la frecuencia y la fuerza de contracción cardiacas y aumento de la iluminación de líquidos. En este caso contrario de hipotensión arterial, los barorreceptores suprimen su actividad cuando las cifras oscilan entre 0 y 60 mmHg, un efecto que automáticamente aumenta la actividad de las neuronas del centro vasodilatador, lo que causa vasoconstricción, aumento de bombeo ventricular y disminución de la diuresis.

La limitación del mecanismo reflejo es que pierde su capacidad de control después de algunas horas (24-48), debido a que los barorreceptores aumentan su umbral de excitabilidad cuando el estímulo se prolonga. Este fenómeno biológico de adaptación al estímulo lo comparten todos los tipos de receptores nerviosos del organismo humano.

El centro vasomotor también recibe la influencia de varios centros nerviosos superiores que pueden excitarlos o inhibirlo.

Algunos de estos centros son la corteza motora, el lóbulo temporal anterior, las áreas orbitales de la corteza frontal y la amígdala.

El hipotálamo su función es importante dentro del centro vasomotor, tanto para excitarlo como para inhibirlo, según el punto específico estimulado.^{7,10,11,12}

Mediadores químicos de la Neurotransmisión Simpática.

El flujo de señales simpáticas hacia el interior de las células de los órganos efectores, es mediado por tres catecolaminas naturales: dopamina, noradrenalina y adrenalina. Su función neurotransmisora requiere la presencia de moléculas receptoras localizadas sobre las membranas de las células blanco, con las cuales se unen de manera específica. A este grupo se le denomina **receptores simpáticos**, y se les clasifica en tres tipos: *alfa*, *beta* y *dopa*; y por lo menos en dos subtipos para cada una de ellas. Cuadro (2).

CLASIFICACIÓN GENERAL DE LOS RECEPTORES SIMPÁTICOS

Algunas de sus acciones extracelulares (presinápticas) e intracelulares (posinápticas)

Tipo / Subtipo		Localización	Presinápticos	Posinápticos
ALFA	1	Centrales		?
		Periféricos		IP ₃ , DAG, PK-C, PE ₂
ALFA	2	Centrales	↓ NA	-ACAM / -S, P
		Periféricos	↓ NA	-ACAM / -FC, Re, TA
BETA		1		*ACAM
BETA		2	↑ NA	*ACAM
DOFA		1		*ACAM
DOFA		2	↓ NA	-ACAM

Cuadro 2. Clasificación general de los receptores simpáticos. Aclaraciones: ↑ = estimula, ↓ = inhibe, ↓ = disminuye. IP₃ = trifosfato de inositol; DAG = diglicerol; PK-C = proteína quinasa C; AC-AMP = Sistema Adenil Cíclico/Adenosin Monofosfato Cíclico; S = Sistema nervioso simpático; Sistema nervioso parasimpático; TA = tensión arterial; FC = frecuencia cardíaca; Re = resistencia vascular. (ref. 10).

De acuerdo con su localización sináptica, los subtipos se clasifican en presinápticos, en el caso de receptores $\alpha_{1,2}$ se subdividen en receptores centrales y receptores periféricos. Estos son activados por las tres catecolaminas naturales, β por adrenalina, α por noradrenalina y *dopa* por dopamina.¹⁰

En general, los receptores α_2 posinápticos centrales disminuyen, el flujo de las señales simpáticas hacia los órganos efectores periféricos correspondientes y la activación de los α_2 presinápticos inhiben la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas disminuyendo las cifras tensionales. Por el contrario, la estimulación de los receptores α_1 posinápticos periférico producen vaso constricción y consecuentemente, aumenta la tensión arterial.¹⁰

Con respecto a los receptores simpáticos β_1 y β_2 han demostrado la presencia sobre tejido cardíaco humano pero predominando β_1 a 60%. Aumenta la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción del miocardio, aumentando la presión sanguínea.¹⁰

Los receptores *dopa*_{1,2} disminuyen la presión arterial por mecanismos diferentes. Los *dopa*-1 producen vasodilatación renal, por lo que aumentan la presión y la velocidad de filtración glomerular de agua y sodio y los *dopa*-2, inhiben la liberación de noradrenalina de las terminaciones, nerviosas simpáticas.^{7,10,11,12,13}

b) Químicos.

Operando también en un rango de segundos, se encuentra en: los líquidos corporales varios iones y algunos compuestos químicos que influencia la homeostasis de la presión arterial.^{11,12,13}

Este grupo de sustancias en general puede clasificarse en: relajantes y constrictores de las células musculares lisas de los vasos de resistencia. Debe aclararse que el rango de su concentración sérica normal, su influencia sobre las cifras tensionales es poco aparente; sin embargo, en las desviaciones hacia arriba o hacia abajo se hacen presentes inmediatamente.^{11,12,13}

Entre los iones vasoconstrictores destacan los de calcio, los de hidrógeno, potasio magnesio y sodio.

Los compuestos químicos con actividad vasoconstrictora probada son el oxígeno y el bióxido de carbono, en tanto, que la glucosa, produce vasodilatación arteriolar. Los mecanismos de acción de este grupo de sustancias químicas sobre las células efectoras son en algunos casos directos y otros indirectos.^{11,12,13}

Cabe aclarar que los desajustes de la concentración de estas sustancias normalmente son controladas por órganos específicos, tales como riñón, las suprarrenales las paratiroides y el pulmón; la incapacidad de algunos de ellos prolonga los desequilibrios y altera en mayor o menor grado, la presión sanguínea arterial.^{11,12,13}

2.0 Mecanismos Intermedarios

a) Humorales

Constituyen el subgrupo de mecanismos de control de la presión arterial más complejo. Este subgrupo está representado con una variedad de sustancias humorales de naturaleza química diversas que operan en conjunto o individualmente tanto en altas como en bajas de la presión arterial.^{11,12,13}

Sistema Renina Angiotensina (S.R.A). La renina es una enzima proteolítica de bajo peso molecular sintetizada y almacenada, en forma inactiva como porrenina por las células del aparato yuxtaglomerular. La angiotensina es un oligopéptido que a su vez produce un polipéptido denominado angiotensinógeno o sustrato de renina. Este último compuesto es una proteína con características electroforéticas de una globulina α_2 producida ininterrumpidamente por el hígado mediante un mecanismo de control desconocido. La enzima convertidora de la angiotensina es una carboxipeptidasa, sintetizada preponderadamente por células endoteliales del pulmón y localizadas sobre las superficies de sus membranas plasmáticas.^{11,14}

El sistema entra en acción cuando baja la presión arterial por disminución del volumen sanguíneo y la concentración de sodio plasmático principalmente. También lo activa la hipoperfusión de la corteza renal y la estimulación de receptores simpáticos β -2 del aparato yuxtaglomerular. Así la activación del sistema por cualquiera de los estímulos mencionados, hace que la prorenina, automáticamente se convierta en renina y que la mayor parte pase a la circulación sistémica; la pequeña fracción restante permanece en los líquidos renales para cumplir con algunas funciones locales. Inmediatamente después entra a la sangre, rompe al alodecapéptido angiotensinógeno y lo convierte en el decapeptido angiotensina, una molécula con pobre actividad presora. Al arribar la angiotensina I al pulmón, la carboxipeptidasa le sustrae otros residuos aminoácidos y la convierte en el decapeptido angiotensina II uno de los péptidos vasopresores más potentes que produce el organismo humano, y angiotensina III que tiene la mitad de actividad vasoconstrictor. 11,15,16

Las principales acciones presoras de la angiotensina II son: a) activaciones de receptores específicos localizados sobre la membrana plasmática de las células musculares lisas, resultando de ellas una potente vasoconstricción sistémica b) Excitación de los centros hipotalámicos simpáticos; c) Aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática de las células musculares de los vasos y el corazón a la entrada de iones calcio y d) Estimulación de las células de la zona glomerular de la corteza suprarrenal para inducir la síntesis de aldosterona. 10,11

Las acciones renales directas de angiotensina II incluye la constricción de los vasos renales, principalmente de la arteriola aferente del glomérulo, contracción de las células del mesangio y regulación de la reabsorción tubular. Normalmente la angiotensina II, permanece en circulación sanguínea sólo durante uno o dos minutos, después de este lapso es inactivada por varias enzimas presentes en la sangre y los tejidos, denominadas colectivamente angiotensinasas, y su importancia fisiológica se relaciona con la regulación de volumen intravascular y presión arterial. 10,11

Hormona Natriurética: Vasopresina. Se produce en el hipotálamo y se almacena en la neurohipófisis sitio desde el cual es liberada hacia la circulación sanguínea.

Entre sus funciones destaca la constricción del músculo liso de arteriolas y venas, ejerce un papel crítico en la regulación del balance de agua y juega un papel menos importante en la secreción de potasio y la reabsorción de bicarbonato.^{11,15,16}

Hormona Natriurética Auricular. Esta hormona fue aislada por Contín y Genest en 1981, en Montreal Canadá de la pared de la aurícula derecha humana, posteriormente se descubre en hipotálamo, riñón y pulmón y se considera como otro factor del sistema regulador de la presión sanguínea. Sus acciones fisiológicas son de dilatador de vasos sistémicos, disminuye la absorción de sodio e inhibe la acción de aldosterona. Participa en la excreción de algunos iones tales como el potasio, calcio, magnesio y fósforo.^{7,10,16,17}

Bradiquinina. Es un potente vasodilatador derivado de sus precursores proteicos plasmáticos, los quinógenos, por acción de las calicreínas del plasma y glándulas salivales. El sistema calicreína-bradiquinina participa en la regulación de funciones cardiovascular y renal, también disminuye la presión sanguínea, induciendo vasodilatación sistémica y diuresis y natriuresis.^{10,11,17}

Aldosterona. Desde el punto funcional, forma parte del sistema renina angiotensina. La aldosterona es una hormona mineralocorticoide, sintetizada en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal. La conversión del colesterol a pregnenolona y subsecuentemente la de corticosterona a aldosterona ocurre dentro de la mitocondria y son, probablemente pasos reguladores importantes para su control, en la secreción para la cual participa. Los factores según el orden de importancia son: el aumento de la concentración de potasio en el líquido intracelular, la concentración plasmática de angiotensina II, la hormona adrenocorticotrópica y la baja concentración de sodio corporal.^{11,16,17}

Aminas vasoactivas. Además de catecolaminas, existen otras dos aminas biogénicas con capacidad vasoactiva: la histamina y la serotonina ambas participan en el control de la presión arterial, no se ha valorado con exactitud, pero participan en algunas condiciones patológicas.¹¹

Histamina. Posee un poderoso efecto vasodilatador sobre las arteriolas y aumentan la distancia entre las células endoteliales de las vénulas, provocando la salida de agua y solutos hacia el espacio intersticial y consecuentemente, la caída de la presión sistémica. ¹¹

Serotonina. Tiene efectos vasodilatadores así como vasoconstrictores. Probablemente, el efecto hipertensor sistémico sea prevalente, por varios mecanismos, como son: el aumento de la cantidad de calcio intracitoplasmático en las células musculares lisas, amplifica la respuesta presora de otros agonistas vasoconstrictores, activa los receptores α_1 de las células musculares lisas de los vasos y desplaza a la noradrenalina endógena de sus depósitos en las terminales nerviosas adrenérgicas. ^{10,11,13,15}

b) Físicos.

Se originan gracias a las propiedades intrínsecas de los propios vasos sanguíneos, la desviación del líquido intravascular y la de estiramiento-relajación de la pared vascular. Apesar de que su acción sólo dura algunos días, poseen gran eficiencia en el control de la presión sanguínea. ¹⁰

Desviación del líquido intravascular. Un aumento sustancial de la presión arterial sistémica causa un cambio semejante en la presión hidrostática microvascular. Este fenómeno da fuerza a la salida del líquido del interior del vaso hacia el espacio intersticial, lo que disminuye el alza tensional alrededor de los tres cuartos de su valor normal. En la situación contraria, baja de la presión sanguínea, el líquido intersticial es regresado por osmosis al espacio intravascular. ¹⁰

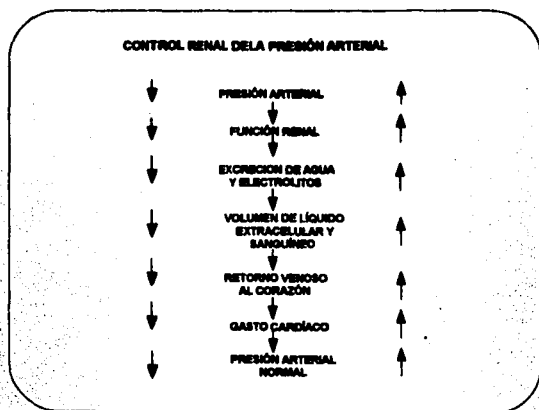
Estiramiento-relajación. Una elevación de presión intravascular causa un estiramiento gradual de las paredes del vaso y consecuentemente relajación de sus fibras musculares lisas, lográndose de esta manera acomodar el volumen sanguíneo extra. Su capacidad de ajuste de la presión sanguínea es de 30% aproximadamente. ^{11,13,15}

3.0 Mecanismos lentos.

Integrados por el riñón-*líquidos corporales*. Su acción empieza varias horas después del desarreglo tensional, pero su duración es infinita.

El riñón mantiene en control la presión arterial sistémica mediante dos mecanismos de acción básicos: la filtración y la reabsorción de líquidos y solutos. El montaje de ambos mecanismos requieren la creación de gradientes de presión, entre las presiones hidrostáticas y coloidosmótica de los capilares glomerulares y la de los capilares peritubulares. A estos mecanismos se les agrega el fenómeno de ósmosis, íntimamente relacionado con ellos, debido a su gran importancia en la dirección del movimiento del agua.

El cuadro 3, simplifica el control renal de la presión arterial sistémica integrado a la función del sistema cardiovascular. ^{10,11,14}



Cuadro 3. Control renal de la presión arterial, integrado al sistema cardiovascular. (ref. 10).

El mecanismo que autorregula la velocidad de filtración y el flujo sanguíneo glomerular de mantenerlos a niveles constantes, está a cargo del aparato yuxtaglomerular. Esta estructura está integrada por mácula densa y las células yuxtaglomerulares. La mácula densa es un conjunto de células epiteliales en contacto íntimo con las arteriolas que probablemente secreta una sustancia que ingresa al interior de estas últimas. Las células yuxtaglomerulares son células musculares lisas de arteriolas aferentes y eferentes, especializadas en la síntesis de prorenina, la cual se almacena en sus gránulo electrodensos. Fig. (4).

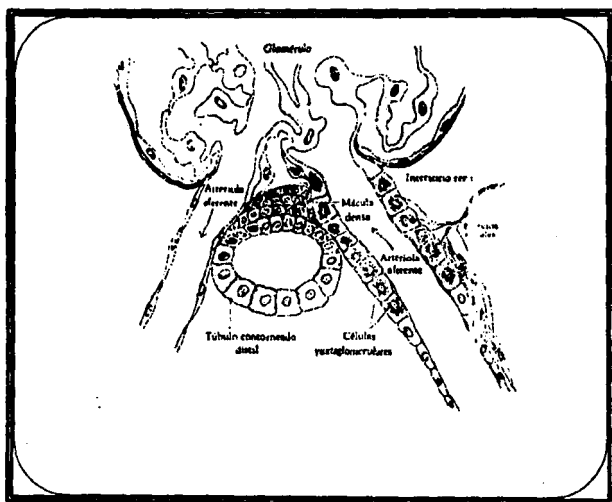


Figura 4. La renina se produce en las células yuxtaglomerulares (células modificadas del músculo liso de las arteriolas aferentes del riñón). (ref. 16)

La localización del aparato yuxtaglomerular, entre arteriolas aferentes, eferentes y túbulo, sugiere que el líquido del túbulo distal juega un importante papel en el control funcional de la nefrona, a través de potentes señales retroalimentadoras entre dichas estructuras. Así cuando hay una baja de la velocidad de filtración glomerular, aumenta la reabsorción de iones de sodio y cloruro en la rama ascendente de la asa de Henle y, consecuentemente, disminuye la concentración iónica de la mácula densa. Este cambio iónico genera a su vez dos señales de retroalimentación: una dilata la arteriola aferente y consiguientemente aumenta el flujo sanguíneo y la presión glomerular; y la otra libera renina de las células yuxtaglomerulares para formar angiotensina II. Esto hace que la arteriola eferente contribuya al aumento de la presión intraglomerular. La acción conjunta de ambos mecanismos provocan el retorno de la velocidad de filtración glomerular al nivel requerido, y la mantiene constantemente, a pesar de las variaciones considerables de la presión arterial sistémica. 11, 18,19,20,21,22

1.3 Hipertensión Arterial Sistémica

La hipertensión arterial es la elevación crónica de la presión sanguínea sistémica sistólica y diastólica o de ambas, en las arterias, para detectarla y valorarla se requiere una toma inicial y dos más en visitas subsiguientes.^{10,11}

Según el comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se establecerá el diagnóstico de hipertensión arterial cuando se encuentre una presión igual o superior a 160mmHg de sistólica y/o 95mmHg de diastólica y de acuerdo al Comité Nacional Conjunto para la Detección Evaluación y Tratamiento de la presión sanguínea alta, un promedio para la sistólica de 140mmHg o mayor y/o una diastólica de 90mmHg o mayor. 11

Ambos organismos coinciden en considerar a la normotensión como aquella debajo de 140/90, éstas limitan lo normal de la enfermedad.

La clasificación se basa en el promedio de tres o más lecturas tomadas en tres diferentes visitas. Cuadro (4). 11,23,24

CLASIFICACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÉMICA.

Presión en mmHg	Categoría
Presión diastólica menos de 85	Normal
85 - 89	Normal alta
90 - 105	Hipertensión leve
105 - 114	Hipertensión moderada
mayor 115	Hipertensión severa
mayor de 160	Hipertensión sistólica aislada.
Presión sistólica con diastólica menor 90	
menor de 140	normal
140-159	Hipertensión sistólica aislada identificada.
mayor de 160	Hipertensión sistólica aislada

Cuadro 4. Clasificación de la presión arterial sistémica. (ref 10).

1.3.1 Clasificación de la Hipertensión Arterial Sistémica según su etiología (OMS)

1.3.1.1 Hipertensión esencial o primaria

1.3.1.2 Hipertensión Secundaria.

1.3.1.1 Hipertensión esencial o primaria. Esta fase se define como presión arterial elevada sin causa orgánica evidente. Por lo que este trastorno no es muy simple porque lo pueden ocasionar diversas anormalidades.

Esta fase de hipertensión esencial puede deberse a un desequilibrio de diferentes factores como son químicos, neurales, vasculares o de volumen. Los determinantes hemodinámicos de la presión arterial también afectan al flujo sanguíneo, y la regulación de la presión sanguínea depende de la interacción de dos variables, gasto cardíaco y resistencia vascular al flujo, principalmente a nivel capilar, la hipertensión esencial tiene que reflejar una alteración en una o en otra, o en ambas, para lo cual puede contribuir factores tales como la predisposición genética. ^{11,25,26}

1.3.1.2 Hipertensión secundaria Se da ha consecuencia de trastornos o causas plenamente identificadas. Su diagnóstico es específico o tratamiento quirúrgico. Algunos tipos de hipertensión secundaria son: hipertensión renal, hiperaldosterismo primario, síndrome de Cushing, coartación de la aorta, hipertensión neurógena. ^{11,27}

1.3.2 Fisiopatología

Cuando la presión alcanza un determinado nivel crítico, aparecen lesiones en las paredes arteriales, y da comienzo la hipertensión maligna, está puede ser desencadenada por uno o más de los factores humorales. Sin embargo, la hipertensión maligna en algunos casos puede progresar por mecanismos homeostáticos que actúan simultáneamente, no precisamente factores humorales. ^{28,29,30}

1.3.3. Factores y Complicaciones de la Hipertensión Arterial Sistémica.

Los factores causantes de la hipertensión arterial sistémica. Son en general, la combinación de diversas anomalías algunas de ellas, están implicadas en la etiología de la misma enfermedad, pero en su mayoría los factores influyen mutuamente. Algunos de éstos pueden corregirse pero otros son inalterables. Por lo tanto, aunque no puede hacerse nada para cambiar el sexo, edad, antecedentes familiares y personales, si se pueden prevenir algunos factores externos, como son: el tabaquismo, alcoholismo, obesidad y el estrés. Estos son los factores que predisponen a la hipertensión arterial. Los órganos que afectan principalmente son: corazón y órganos periféricos como la aorta, el encéfalo, los riñones y los ojos. 5,11,31

Corazón. El efecto principal es la hipertrofia ventricular izquierda, que es el engrosamiento de la pared ventricular .

El músculo hipertrofiado necesita un mayor aporte de sangre; y si no se encuentra disponible, es probable que se deba a una cardiopatía isquémica, que puede ocasionar una angina de pecho, infarto al miocardio e insuficiencia cardíaca. 5,31

Arterias. Los efectos de la hipertensión a largo plazo sobre las grandes y medianas arterias son: engrosamiento de la pared vascular, lesión endotelial y aumento de la formación de placas de ateroma, dando lugar a un incremento de la presión del pulso. En la arteria coronaria aumenta la probabilidad de trombosis y oclusiones.

En las arterias periféricas la enfermedad vascular oclusiva aterosclerótica, es muy frecuente. La arteriosclerosis acelerada y la necrosis de la media son probablemente factores predisponentes para la aparición de un aneurisma de la aorta o una disección aórtica. 5,31

Encéfalo. Los estudios epidemiológicos demuestran que la hipertensión en todos sus grados constituye un factor de riesgo importante de isquemia cerebral, también la hemorragia intracraneal por formación y rupturas de aneurismas.

La formación de ateromas produce trombosis de las arterias pequeñas e infarto del tejido encefálico. 5,31

Riñón. La hipertensión en este órgano se asocia a menudo con nefropatías y produce por sí misma lesiones renales activando el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona S.R.A.A., de manera que se establece un ciclo vicioso de aumento de la presión y deterioro de la función renal. El tratamiento farmacológico de la hipertensión interrumpe este proceso. ^{5,31}

Ojos. También en la valoración del enfermo hipertenso es vital identificar la lesión del órgano de diana. Esta lesión puede verse en la retina y se determina explorando el fondo del ojo, para diagnosticar retinopatía. Que se clasifica en cuatro grados.

El grado I y II son asintomáticos, aunque puede haber pérdida visual. En la retinopatía hipertensiva el grado III y IV se asocia con riesgos muy elevados de mortalidad y morbilidad. ^{5,11,31,32}

1.3.4 Diagnóstico.

Recientemente el diagnóstico ha sido objetado por datos epidemiológicos. No debe sorprendernos de que una persona que presenta hipertensión a consecuencia de angustia de estar con el médico, es susceptible de responder igualmente a las situaciones de tensión de la vida diaria, lo que se traduce a una hipertensión lábil.

El paciente cómodamente sentado se le mide la presión arterial una toma inicial y se le clasifica como hipertenso si, la presión diastólica es mayor de 90 mmHg y la sistólica de 115 o 114 mmHg, esta debe corroborarse a las dos semanas. ^{5,31}

El diagnóstico para el hipertenso incluye una evaluación de los siguientes puntos:

- 1) Historia familiar de hipertensión anterior, diabetes o enfermedad cardiovascular
- 2) Edad
- 3) Dieta ingestión de sal.

- 4) Presencia de cualquier otro riesgo cardiovascular.
- 5) Síntomas de enfermedad cardiovascular, tales como: angina y disnea.
- 6) Uso de agentes que se asocian con hipertensión, tales como anticonceptivos orales, estrógeno y esteroides.
- 7) Síntomas de hipertensión secundaria, como, cefalea, sudación excesiva y palpitaciones calambres musculares, debilidad y poluria; Claudicación de los miembros (presente en la coartación).
- 8) Enfermedad renal o antecedentes.

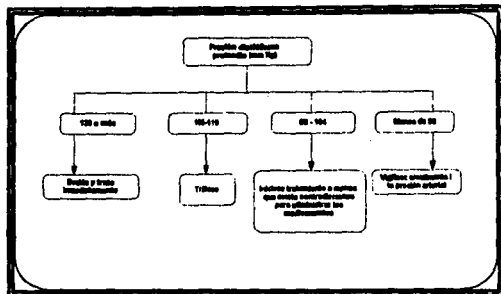
Además de un examen clínico y físico, así como evaluación de laboratorio para sus diagnóstico seguro. ^{5,11,30,31,32}

1.3.5 Tratamiento.

Los pacientes que deben someterse a tratamiento, son aquellos con presión arterial sistólica mayor de 105 mmHg o más. El tratamiento reduce significativamente la morbilidad y mortalidad por su insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal, problemas vasculares cerebrales e isquemia cardíaca.

El objetivo del tratamiento en estos pacientes consiste en reducir la presión diastólica por debajo de los 90 mmHg, con el mínimo de efectos adversos, se ha demostrado que aun con las reducciones parciales de la presión arterial disminuyen significativamente las complicaciones de la hipertensión arterial sistémica.

El tratamiento a pacientes con hipertensión sistólica es menos clara la indicación del tratamiento, en ausencia de la elevación de la presión distólica. Cuadro (5). ^{30, 31}



Cuadro 5. El Comité Nacional (USA) para la Detección, Evaluación y Tratamiento de la hipertensión arterial, recomienda un criterio terapéutico basado en la presión arterial diastólica. La mayoría de los pacientes con presión diastólica entre 90 mmHg y 104 mmHg, deben recibir tratamiento a menos de que exista contraindicaciones para la administración. (ref. 30)

1.3.5.1. Tratamiento no farmacológico.

En la actualidad, el tratamiento no farmacológico es y debe ser empleado en todos los casos de hipertensión; y no sólo en aquellos de hipertensión leve, como única medida antihipertensiva.^{5,11}

Se considera importante aplicar aún más su recomendación para ser practicado para todas las personas sanas, como actividades preventivas, hay amplias evidencias de la utilidad para el descenso de las cifras tensionales que se tienen con estas medidas:^{11,29}

- a) Reducción en la ingesta de sodio.
- b) Reducción de peso.
- c) Restricción en el consumo de bebidas alcohólicas.

d) Suspensión del tabaquismo.

e) Control del estrés.

f) Disminución de cafeína.

1.3.5.2. Tratamiento Farmacológico.

Con el progreso de la investigación farmacológica se cuenta en la actualidad con un gran número de fármacos antihipertensivos, que constantemente están en estudio y a través del tiempo, han avanzado para poder ser aplicados a pacientes con hipertensión arterial sistémica. Para poder dosificarlos se debe contar con el correcto estudio del paciente; y con el adecuado análisis de cada compuesto farmacológico, en su mecanismo de acción y sus efectos adversos y colaterales para poder prescribir el más idóneo para el tratamiento del paciente.^{11,29}

1.4 Modo de Acción de Agentes Antihipertensivos.

El conocimiento de los agentes antihipertensivos y de sus sitios de acción, permiten un diagnóstico de su eficacia y en ocasiones de su toxicidad.

Todos los agentes antihipertensivos producen sus efectos con el modo de acción y mecanismos normales de su regulación, farmacológica. Cuadro (6).^{11,30,31,32}

De acuerdo a su modo y acción de los fármacos antihipertensivos se clasifican en:

- 1. Diuréticos.** Actúan en el sistema renina-angiotensina, aldosterona.
- 2. Agentes simpaticolíticos.** *beta* bloqueadores y *alfa* bloqueadores; que actúan en el sistema nervioso central
- 3. Vasodilatadores.** Actúan directamente sobre músculo liso vascular.
- 4. Calcio Antagonistas.** Inhiben la penetración de Ca^{++} en la célula .
- 5. Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina. (ECA).**
- 6. Inhibidores de serotonina.**
- 7. Agonistas Dopaminérgicos.**

Cuadro 6. Clasificación de Fármacos antihipertensivos.

1.4.1 Diuréticos.

Su principal mecanismo de acción es la eliminación de sodio y agua con ello disminuye el volumen plasmático y el gasto cardíaco, pero en pocas semanas éste se restituye, mientras que en forma persistente se presenta una disminución de la resistencia vascular periférica, reducción del líquido extracelular y volumen plasmático. ^{30,33}

1.0 Diuréticos tiazídicos, actúan en el túbulo distal, produciendo inhibición de transporte de sodio. Fig (5).

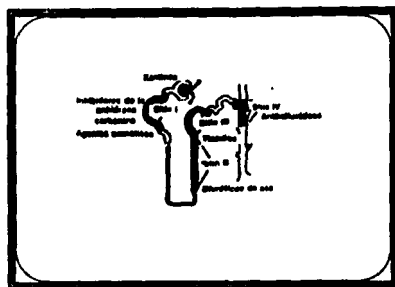


Figura 5. Diagrama del nefrón que muestra los cuatro posibles sitios tubulares donde los diuréticos interfieren con la absorción de sodio. (ref 11).

2.0 Diuréticos de asa, bloquean principalmente la reabsorción de cloruros inhiben el sistema de transporte de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$, la membrana luminal de la rama ascendente del asa gruesa de Helen llegando así a una marcada diuresis de cloruro de sodio. ^{10,11,30,33}

Furosemida. (Laxis); es muy útil, para el tratamiento de las crisis hipertensas agudas, indicado para el control de hipertensión, volumen-dependiente que habitualmente acompañan a la insuficiencia renal su tiempo de acción es breve, causan menos problemas metabólicos. ^{10,11}

Otros como la Bumetanida, Acido etacrínico que actúan similar a la furosemida.

3.0 Agentes ahorradores de potasio. Estos actúan en el tubulo distal como antagonistas de aldosterona en el caso de espironolactona y como inhibidores directos de secreción de potasio (Triamtereno y amilorida). ^{10,11}

Espironolactona. (Aldactone); actúa antagonizando el efecto de aldosterona en los tubulos distales inhibiéndolo, para prevenir la depleción de potasio. ^{10,11}

1.4.2 Simpatocófiticos.

Inhibidores Adrenérgicos Periféricos. Este grupo de fármacos incluyen algunos de acción central periféricos, sobre los receptores α o β . ³⁴

Los efectos están mediados por sistema nervioso simpático, por acciones de la norepinefrina (noradrenalina); liberada localmente por las terminaciones nerviosas postganglionares, y de la epinefrina (adrenalina); liberada por la médula suprarrenal, esas acciones comienzan con la unión de catecolaminas a los receptores ubicados en la superficie externa de la membrana celular efectora. ^{34,35}

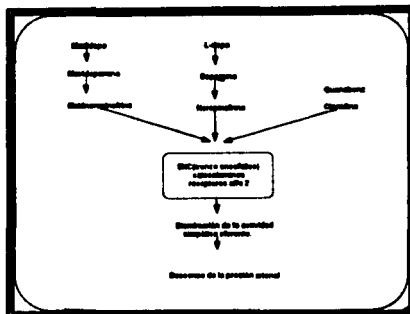
Las catecolaminas de diversos tejidos están mediados por receptores α y β que difieren en su grado de reactividad a los agonista.

Reserpina. La reserpina tiene acción hipotensora predominantemente periférica, aunque ejerce también efectos centrales, bloquean el transporte de norepinefrina dentro de sus gránulos de almacenamiento, por lo que hay menor cantidad de neurotransmisores disponibles, cuando los nervios adrenérgicos son estimulados. Disminuye así el tono simpático y resistencia periférica, consiguientemente produce depleción de catecolaminas en el tejido cerebral. Esto puede explicar sus efectos sedantes y depresores en el miocardio aumentando el riesgo de insuficiencia cardíaca. ^{34,35,36}

Guanetidina (Ismelin). Una vez en el interior bloquea inicialmente la salida de norepinefrina en los nervios adrenérgicos y la interferencia con liberación de norepinefrina lleva a una disminución de la vasoconstricción. ^{34,35}

1.4.3 α -Agonistas Centrales

Estimulan los receptores α_2 -adrenérgicos que intervienen en los mecanismos depresores de inhibición simpática, disminuyendo la actividad simpática. Fig (6).



La figura 6. Representación esquemática del probable mecanismo que habitualmente determina la acción hipotensora de la metildopa, la l-dopa, la clonidina, el guanabenz y la guanfacina. (ref. 11).

Reducen la capacidad de reflejo barorreceptor, de compensar el descenso de la presión arterial, mediante disminución de resistencia periférica. Produce un descenso de los niveles de renina plasmática. Si no se combinan con diuréticos la reducción de la presión arterial se suele acompañar de retención de líquidos. ^{36,37}

Metildopa (Aldomet). La metil dopa es el derivado α -metilado de la dopa. El cual por descarboxilación y β hidroxilación se transforma en α -metilnoradrenalina, que se almacena en los gránulos de almacenamiento de nervios adrenérgicos donde se reemplaza a la noradrenalina. Se considera como hipótesis, del falso transmisor, (Oates et al 1960); en una última hipótesis (Golber et al 1981); dijo que no actúa como falso transmisor, si no como potente agonista en los receptores del sistema nervioso. ^{36,37}

Clonidina (Catapres). Esta se liga a su sitios de unión imidazólicos específicos en el cerebro, éstos sitios actúan probablemente como receptores funcionales que median su acción hipotensora. 10,11,36,38

Guanabenz y Guanfacina. Actúan similar a la clonidina, pero su efecto farmacológico es más prolongado

1.4.4 α Bloqueadores Adrenérgicos

Estos actúan como antagonistas de los receptores α -1. Su acción es boquear la activación de los receptores α -1 postsinápticos, mediada por catecolaminas circulantes o liberadas, de las terminaciones nerviosas, induciendo a una vasoconstricción y dilatación de vasos, disminuyendo la resistencia periférica. 10, 11, 39

A nivel celular los receptores α -1 actúan de manera semejante a los bloqueadores de ingreso de calcio, induciendo a una vasodilatación.

Hemodinámicamente, estos fármacos causan un bloqueo relativamente selectivo de los receptores postsinápticos en tanto que los α -2 postsinápticos permanecen accesibles y conservan su capacidad de unión al neurotransmisor, por lo que inhiben la liberación adicional de norepinefrina. Fig. (7). 11,24,35,36

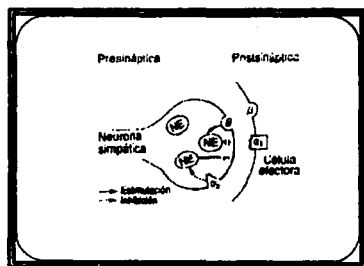


Figura 7. El prazosin inhibe el receptor α -1 postsináptico pero no el receptor α -2 presináptico. (ref 11).

Prazosin (Minipres). Es un derivado quinazolinico se absorbe con rapidez y alcanza niveles sanguíneos máximo en dos horas. Circula en gran parte ligado a proteínas plasmáticas, es metabolizado en hígado y excretado principalmente por bilis y heces.

Es el único antagonista adrenergico- α que es usado en el tratamiento antihipertensivo de pacientes. Tiene un efecto hipotensor rápido que parece deberse al bloqueo reversible de los receptores adrenergicos α_1 postinápticos, lo cual resulta en vasodilatación. el prazosin no disminuye el gasto cardiaco, por lo que su efecto antihipertensivo es debido únicamente a una disminución en la resistencia periférica total por medio de la dilatación de las arteriolas precapilares, como resultado del bloqueo de los receptores α_1 vasculares. Sin embargo, Persson y col. reportan que los antagonistas de los receptores α_1 tales como el prazosin pueden reducir la presión sanguínea en animales, no sólo por la vía bloqueo de adrenorreceptores α_1 vasculares sino también como resultado de una disminución en el tono simpático mediado centralmente.

La selectividad del prazosin, confirman su afinidad por los adrenorreceptores, por ello el prazosin combinado con diuréticos y con algún otro simpaticolítico, particularmente en pacientes con cierto grado de enfermedad vascular periférica. Al parecer cuando se emplea como fármaco único, es menos eficaz. Sin embargo cuando se utiliza combinado con diurético produce una disminución de la tendencia de taquicardia y reducción de la presión arterial media.^{10,11}

Terazosina. Este fármaco es el segundo bloqueante α_1 aprobado después del prazosin, salvo que su acción es más prolongada

Otros agentes α_1 , aún no probados: Doxazosin, trimazosin y alfuzosin, son semejantes a la estructura ejercen una disminución de la presión arterial y se ha observado que son antihipertensivos efectivos (Ames y Kyasu, 1989).¹¹

1.4.5 Bloqueadores de los Receptores β -Adrenérgicos.

Los bloqueadores β -adrenérgicos han llegado a ser fármacos más populares para el tratamiento de la hipertensión, después de los diuréticos.

Aunque no son más efectivos que los otros antihipertensivos, y en ocasiones pueden inducir efectos colaterales serios, pueden ser bien tolerados y tienen la particularidad de aliviar varias enfermedades. Aún no se ha demostrado las expectativas de una especial protección primaria contra las complicaciones coronarias iniciales. ¹¹

Su modo de acción. La inhibición competitiva de la actividad β -adrenérgica ejerce numerosos efectos sobre funciones, que regulan la presión arterial, disminuye, la liberación de renina, quizá la actividad nerviosa central simpática y probablemente la resistencia periférica. ¹¹

Los fármacos conocidos como bloqueadores de los receptores β , incluyen aquellas que son relativamente cardiosselectivas y que actúan preferencialmente sobre los receptores β_1 , tienen actividades antihipertensivas comparables, también se discute un mecanismo de acción central, sin embargo las propiedades fisicoquímicas definen marcadamente diversos bloqueadores β , la mayoría de los cuales son menos lipofílicos que el propranolol (el cual pasa la barrera hematoencefálica y se ha encontrado en cerebro) y no son detectables en cerebro. ^{10,11}

Cardiosselectividad. Todos los β -bloqueantes actualmente en uso son antagonistas competitivos de los receptores β_1 cardíacos de modo que pueden ser usados para prevenir el angor y las arritmias. Sin embargo, la cardiosselectividad no parece determinar mayor diferencia en la eficacia antihipertensiva.

Los agentes cardiosselectivos ofrecen algunas ventajas: causan menos alteraciones del metabolismo lipídico e hidrocarbonado que los no selectivos, lo cual permite que la glucemia suba más rápidamente en los diabéticos con reacción hipoglucemia tratados con insulina. ^{24,39}

Propranolol (Inderalcil). Es especialmente útil en la prevención de la taquicardia refleja que amenudo resulta del tratamiento con vasodilatadores directos. Antagoniza los receptores adrenérgicos β_1 β_2 . La reducción del gasto cardíaco se produce rápidamente después de la administración de propranolol. Cuando continúa el tratamiento, el gasto cardíaco regresa a lo normal, en tanto que la presión permanece baja por disminución en la resistencia periférica. ^{10,11}

Metoprolol y el Atenolol. Son β_1 antagonistas selectivos, con eficacia comparable al de propranolol en contraste para inhibir la respuesta vasodilatadora. Esta selectividad del metoprolol y el atenolol es la base de su ventaja terapéutica potencial sobre otros agentes menos selectivos en pacientes hipertensos con asma, diabetes o trastornos vascular periféricos.¹¹

1.4.6 Bloqueadores de los Receptores α y β Adrenérgicos.

La modificación de la estructura convencional de los β -bloqueadores dio origen a agentes con propiedades combinadas de α y β bloqueadores. Actualmente es utilizado el labetalol (Strom 1989), el Cabedilon (Cubeddu et al 1987). La información solo es para el labetalol.^{11,24,39}

Labetalol. Es el primer fármaco aprobado de la nueva clase de agentes α , como β -bloqueadoras. Además, el labetalol parece tener un efecto vasodilatador directo. Lo que hace diferentes son sus efectos α bloqueadores; ello puede resultar en menor bradicardia y menor inotropismo negativo que los causados por otros β bloqueadores.

Hemodinámicamente el bloqueo mixto de α y β induce una caída de la presión arterial medida principalmente por una disminución de la resistencia vascular sistémica, sin menor cambio en el volumen cardíaco.

En el tratamiento crónico disminuye la resistencia vascular renal y reduce ligeramente el flujo sanguíneo, pero en menor grado que con los β -bloqueadores convencionales.

En la fase aguda la actividad renínica plasmática disminuye, para después aumentar, y elevar los niveles de epinefrina.^{10,11}

1.4.7 Vasodilatadores

Los fármacos que ingresan en las células del músculo liso vascular para producir vasodilatación se denominan vasodilatadores directos. Estos desencadenan la estimulación simpática mediada por reflejo barorreceptor, por esta razón no pueden ser usados como tratamiento inicial, y son por lo general agentes de tercera línea, para ser combinados con un diurético un inhibidor adrenérgico. Sin embargo, se están difundiendo su uso como agentes iniciales o de segunda línea. ^{10,11}

Los vasodilatadores difieren considerablemente en cuanto a potencia, mecanismo de acción y efecto relativo sobre arterias y venas. ¹¹

Hidralazina (Aprosolina) Es uno de los derivados de la flalazina con acción hipotensora, es el único aprobado en los Estados Unidos. Tiene buena absorción intestinal; alcanza el máximo nivel en una hora; la vida media en plasma es de 2 a 3 horas, pero a veces persiste hasta 24 horas y permanece aun más tiempo en las arterias. La hidralazina refleja directamente el músculo liso de las paredes de las arteriolas periféricas, más de los vasos de resistencia que de los de capacitancia y disminuye así la resistencia periférica y la presión arterial. ^{11,24, 35,40}

Minoxidil (Loniten). El modo de acción es probable mente similar a la de la hidralazina, involucra algunos efectos sobre los movimientos celulares de calcio dentro del músculo liso. ^{11,35,40}

Nitroprusiato de sodio. Se ha demostrado que el nitroprusiato interfiere con procesos celulares del músculo liso, independientemente del calcio extra celular.

En contraste con la hidralazina y mioxidil, el nitroprusiato tanto en animales de experimentación como en el hombre provoca relajación tanto en los vasos de resistencia como en los de capacitancia. ^{41,42}

Diazóxido. Este se relaciona químicamente con los diuréticos tiazídicos, aunque el diazóxido no posee actividad diurética o natriurética ni inhibe la anhidrasa carbónica.

Su efecto directo sobre el músculo liso vascular no está completamente entendido, es probable que influya en el movimiento celular del calcio o quizá deplete almacenes celulares de calcio.^{11,35,43}

Nitroglicerina. Produce dilatación de las venas que predomina sobre las arterias en consecuencia la sangre tiende a acumularse en las venas, disminuye el retorno venoso y cae la presión al final de la diástole en el ventrículo izquierdo, por lo tanto mejora el riego sanguíneo del endocardio y al mismo tiempo reduce la demanda de oxígeno, al disminuir la tensión en la paredes. Su principal uso terapéutico es el tratamiento de la angina de pecho.

La nitroglicerina probablemente disminuye el calcio libre citosólico al acelerar la extrusión de calcio a través del sarcolema.^{42,44}

1.4.8 Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina

La actividad del sistema renina-angiotensina puede ser reducida en los humanos a través de cuatro mecanismos. El primero, el uso de β -bloqueadores para disminuir la liberación de renina de las células yuxtglomerulares. El segundo, la inhibición directa de la actividad renina, El tercero consiste en recurrir a una angiotensina competitiva que se una a los receptores de la angiotensina, pero sin desencadenar sus efectos celulares. El cuarto, el uso de agentes que inhiben la enzima responsable de la conversión de angiotensina I inactiva a angiotensina II activa, ha llegado a ser factible gracias a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).

El primero de ellos el captopril, fue probado para el tratamiento de hipertensión resistente a otros medicamentos, después fue aprobado el nalapril y el lisopril y uno de acción prolongada ramipril. Muchos de ellos se encuentran en investigación.^{11,24,35}

Modo de acción. El modo de acción más evidente es la reducción de la presión arterial por los IECA, es el marcado descenso de los niveles circulantes de angiotensina I, que eliminan la vasoconstricción directa inducida por este péptido.^{10,11}

1.4.9 Antagonistas de la Serotonina.

Ketanserin. La 5-hidroxitriptamina (5-HT) o serotonina es un neurotransmisor central y periférico que participa en la regulación de la presión arterial.

El ketanserin es un antagonista selectivo de receptores 5-HT₂, que reduce la presión arterial en humanos. No se conoce su mecanismo, pero probablemente también involucra una acción antagonista de los receptores α -1. Es difícil que el Ketanserin se ha aprobado como antihipertensivo en los Estados Unidos, puede predisponer arritmias ventriculares serias (Cameron et al, 1988).^{11,77,78}

1.4.10 Antagonistas dopaminérgicos.

La dopamina, precursora de la norepinefrina, induce vasodilatación y disminuye la presión arterial. Como la dopamina exógena también actúa sobre los receptores β -1, estimula el corazón y los receptores α -1 y α -2 para producir vasoconstricción, no puede ser utilizada para el tratamiento de la hipertensión. En cambio, los antagonistas dopaminérgicos selectivos, como el Fenoldopan (SK-82526), puede ser útil como antihipertensivo y tiene también una intensa acción vasodilatadora renal.^{10,11}

2

CALCIO
ANTAGONISTAS

2.0 BLOQUEANTES DEL INGRESO DEL CALCIO (ANTAGONISTAS DE CALCIO).

2.1 Papel del calcio. La estimulación de la entrada de calcio a las células dispara una variedad de funciones celulares, entre las cuales se encuentran la contracción del músculo liso y cardíaco, quimiotaxis, secreción de glándulas endocrinas y exócrinas, liberación de neurotransmisores y mitosis. Además, se ha demostrado que una sobrecarga de calcio intracelular es responsable de la muerte celular. Por lo tanto, los antagonistas de calcio constituyen una nueva clase de fármacos que prometen el control terapéutico de las funciones celulares mencionadas.⁴⁵

2.2 Contracción del músculo liso vascular. El fluido extracelular en el cuerpo es rico en calcio 10^{-3} M, mientras el medio intracelular contiene una concentración mucho menor de calcio de 10^{-7} M. Esta concentración puede ser atribuida a la baja permeabilidad de la membrana de la célula en reposo al catión.⁴⁶

La activación de las proteínas contráctiles de las células del músculo liso vascular depende de un incremento en la concentración de iones calcio en el citoplasma, el desacople de estas proteínas, ocurre cuando las cantidades de calcio libre baja a menos de la concentración de 10^{-7} M; el incremento en la concentración de ion activador, el cual dispara el proceso contráctil en las células del músculo liso vascular lo que se debe a una permeabilidad incrementada de la membrana celular para el calcio extra celular. (entrada de calcio), o a la movilización de calcio de almacenes celulares (retículo sarcoplásmico y sitios de unión superficial).^{36,47}

Cuando la concentración de calcio intracelular se incrementa, la combinación de calcio y calmodulina activa la cinasa de la cadena ligera de miosina, lo cual resulta en la fosforilación de dicha cadena y así permite la interacción de actina y miosina para inducir la contracción.⁴⁷

Se considera que la fuente de los iones activadores en el músculo liso son esencialmente dos reservorios diferentes de calcio. Una es la del calcio que se encuentra en el medio extra celular libre o laxamente unido a la fibra muscular y la otra es el calcio que está unido estrechamente o secuestrado en la fibra.

La evidencia de que los iones de calcio extra celular puede entrar al citoplasma e inducir una contracción se apoya en dos observaciones separadas pero relacionadas

1. fibras del músculo liso expuestas a un rango amplio de contracciones extra celulares del ion calcio desarrollan contracciones de magnitudes relacionadas con dichas concentraciones, inducidas por fármacos o potasio.^{48,49}

2. Si los iones de calcio del medio externo son completamente removidos, las fibras del músculo liso llegan a ser capaces de generar una respuesta. ⁴⁸

2.3 Entrada y regulación de calcio en la célula en reposo. La existencia de un movimiento lento de calcio hacia la célula en reposo se ha demostrado por técnicas radioquímicas y se ha denominado vía de goteo pasivo de calcio Fig. (8).

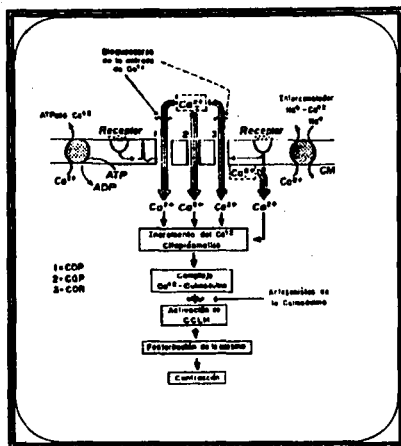


Fig 8. Regulación de la actividad contráctil del músculo liso vascular dependiente de calcio.

Los niveles de calcio citoplásmico se incrementan por la entrada de calcio a través de canales operados por potencia (1, COP), una vía de goteo pasivo de calcio (2, cpg) entrada de calcio que ocurre en condiciones de reposo) y canales de calcio accionados por receptor (3, COR), (3, COR) también puede inducir liberación de calcio apartir de almacenes intracelulares o puede despolarizar (A) la membrana celular y activar los canales accionados por potencia. El calcio activa la cinasa de la cadena liviana de miosina (oclm) al unirse a la calmodulina. La cinasa de la cadena liviana de la miosina activada, cataliza la fosforilación de la miosina, lo cual incrementa las interacciones entre la actina y la miosina dando como resultado la contracción. Los niveles de calcio citoplásmico disminuyen por la operación de bombas en la membrana celular, incluyendo una ATPasa de calcio (a la izquierda) y un cotransportador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ (a la derecha) que promueve la salida de calcio. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ = inhibido por los bloqueadores de la entrada de calcio. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ = inhibido por compuestos hidrofóbicos incluyendo la pimozida y la trifluoperazina.) ref. (54)

Los mecanismos de regulación de calcio citoplásmico se desconoce, sin embargo se sugiere que puede contribuir factores intrínsecos y extrínsecos.

Entre los factores intrínsecos se encuentran: a) secuestro de calcio por el retículo sarcoplásmico, b) secuestro de calcio por vesículas relacionadas con la membrana, c) expulsión activa de calcio por una bomba de calcio dependiente de ATP en el sarcolema, d) mecanismo de intercambio sodio calcio en el sarcolema e) captación de calcio por las mitocondrias. Los factores extrínsecos son externos a las células musculares pero están presentes en la pared del vaso y pueden tener algún efecto, entre estos factores se encuentran la colágena y el contenido de elastina, la orientación muscular y la inervación.^{50,51,52.}

Un control adicional puede ser la competencia magnesio-calcio a nivel membrana celular, ya que se sugiere que el magnesio extra celular alto, induce la relajación del músculo liso vascular al interferir con los sitios de unión de calcio sarcoleman en la superficie de la membrana.⁵³

2.4 Entrada de calcio durante la estimulación celular. Los cambios en los flujos de calcio asociados con la activación celular se han estudiado en varias preparaciones incluyendo terminales nerviosas, células endócrinas etc.; sin embargo el músculo liso vascular parece ser tejido conveniente, por el hecho de que aunque indirecta, la evidencia de la entrada de calcio puede ser provista a partir de estudios de contracción se puede examinar la dependencia de calcio en la respuesta cuando se usa un agonista para estimular el tejido, o por despolarización del mismo con lo cual se puede ver la relación entre la entrada de calcio y el desarrollo de tensión o hacer un análisis directo de los flujos de calcio midiendo directamente los movimientos de Ca^{2+} , aunque una gran cantidad de calcio esta unida a sitios extra celulares se ha hecho algunos intentos para identificar la fracción de calcio biológicamente activa y el que ha tenido más éxito, está basado en el uso de lantano el cual reemplaza al calcio en los sitios de unión superficial y no penetra a la célula, así ya que el lantano bloquea el flujo transmembranal de calcio se propone que el contenido de calcio de un músculo tratado con una solución de lantano puede dar una estimación del calcio celular.⁴⁷

Basado en medidas de flujo unidireccional de Ca^{2+} Meisneri y Col se presenta la evidencia de que hay dos caminos independientes por medio de los cuales el calcio puede moverse através de la membrana celular:

1. Uno acoplado a la despolarización de la membrana celular que se puede inducir elevando la concentración extra celular del potasio.

2. Otro asociado con la activación de receptores adrenérgicos α .^{54,55}

Bolton propone que la entrada de calcio se estimula por despolarización con potasio alto y por ocupación de receptor de noraadrenalina en el músculo liso vascular lo que ocurre por dos caminos separados. 1) El camino activado por despolarización con potasio se llamó canal operador por potencia, 2) El que es activado por ocupación del receptor, canal operado por receptor. Hay básicamente tres líneas de evidencia que apoyan esta hipótesis.⁵⁶

1. La contracción tónica de noraadrenalina depende de calcio extracelular pero puede ocurrir en ausencia de despolarización.

2. El flujo de calcio es estimulado por despolarización con potasio y con adrenalina es aditivo.

3. Los antagonistas de calcio exhiben efectos selectivos en un canal más que sobre el otro.⁵⁷

Los resultados de estudios hechos en varios tipos de músculo liso, pero particularmente en músculo liso vascular, sugieren que la despolarización de membrana moviliza iones, primeramente del medio extra celular o a partir de almacenes de calcio unidos laxamente a la fibra muscular, el modo de acción de los agonistas parece afectar principalmente los iones de calcio en su cinética intracelular.⁵⁸

La norepinefrina activa el proceso contráctil primariamente por incremento de la permeabilidad de la membrana celular al calcio extra celular. La noraadrenalina activa diferentes subtipos de receptores α postsinápticos, los cuales están relacionados preferencialmente ya sea a la entrada de calcio extra celular o a la movilización de calcio intracelular. así los diferentes subtipos de receptores adrenérgicos α postsinápticos pueden utilizar caminos diferentes para incrementar el calcio citoplasmático a las concentraciones requeridas para iniciar la contracción.

Sin embargo estudios en animal íntegro y estudios in-vitro apoyan la hipótesis de que el músculo liso vascular, cuando se activan los adrenorreceptores α -1 y α -2 dispara el proceso contráctil al acelerar la entrada de calcio extra celular.^{59,60}

Generalmente las respuestas contráctiles incrementadas en el músculo liso vascular se consideran que son resultado eventual de niveles elevados de calcio intracelular. La prevención o disminución de la entrada de calcio hacia los compartimientos intracelulares podría por lo tanto modular las acciones de los agentes estimulantes, entre los métodos usados para este fin se encuentra el de bloquear la captación de calcio.⁵³

2.5 Fármacos con propiedades antagonistas de calcio. Su uso para el tratamiento de la hipertensión es cada vez más difundido y son una de las opciones recomendadas como monoterapia inicial. ¹¹ En el cuadro (7), se muestra los derivados de los fármacos antagonistas de calcio.

Bloqueadores de la entrada de Calcio

Derivados de Dihidropiridinas: Nifedipina, Cardipina, Nitredipina, Nimoldipina, Nisoldipina etc.

Difenil Piperazinas: Cinarizina, Flunarizina, lidoflazina.

Benzodiazepinas: Diltiazem, Verapamil.

Otros: benciclano bepridil, Fendilina, Perhexilina, derivados de la yohibina papaverina amrinona.

El cuadro 7. Muestra los derivados de los Bloqueadores de la entrada de calcio. (ref. 11).

Los calcio antagonistas impiden que el calcio ingrese en las células cardíacas y del músculo liso, a través de los canales de calcio en la membrana celular. Con la despolarización, el movimiento del calcio, a través de esos canales es mucho más lento el sodio, por lo que se denominan canales lentos, el aumento de calcio intracelular está íntimamente involucrado en la concentración de músculo liso, de modo que estos fármacos actúan en un nivel crítico para el descenso de la presión arterial.

Pero es posible que hagan algo más: *in vitro* inhiben la acción del factor de crecimiento derivado de las plaquetas sobre las células del músculo liso vascular (balock et al, 1989); por lo tanto pueden ser capaces de interrumpir la hipertrofia inducida por diversos factores de crecimiento y que se desencadenan el proceso hipertensivo.^{10, 11,47}

2.6 Clasificación de la OMS. La clasificación de antagonistas de calcio químicamente distintas. Tres de estas clases, el verapamil, diltiazem y la nifedipina, estos han demostrado actuar exclusivamente sobre el canal de calcio lento y sensible al voltaje. (Fig. 9).

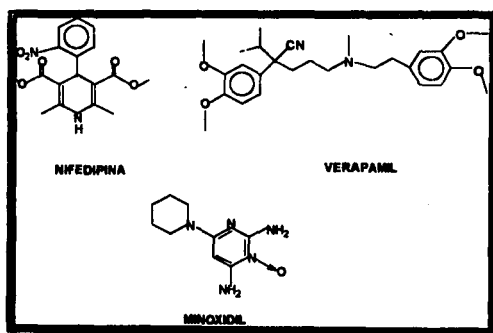


Figura 9. Formula estructural de los fármacos Calcio Antagonistas más utilizados. (ref. 25).

Actualmente, los inhibidores de calcio en uso difieren en su estructura molecular, sitios de acción, mecanismo de acción en los canales lentos y efectos sobre diversas funciones cardiovasculares. Por lo tanto, difieren también en sus acciones clínicas y sobre todo en sus efectos colaterales.

Todos son antihipertensivos efectivos, pero las dihidropiridinas son vasodilatadores periféricos más potentes; por otro lado, aunque todos los bloqueantes inhibidores de calcio tienen un efecto inotrópico negativo *in-vitro*, solo el verapamil y el diltiazem demostraron tenerlo *in-vivo*, mientras que las dihidropiridinas ejercen escasa acción sobre conducción auriculoventricular. (Opie 1988) ¹¹

Este tipo de compuestos no son únicos interfieren con funciones dependientes de calcio, también la relajación del músculo liso se puede llevar a cabo por nitritos, papaverina, diazóxido e hidralazina aunque con estos la relajación es más pronunciada cuando la concentración de calcio está disminuida y menos pronunciada cuando la concentración se incrementa. Además también se reporta que otros fármacos incluyendo aminoglucósidos y anestésicos locales inhiben los movimientos de calcio en la célula. ⁶¹ cuadro. (8).

Efectos Farmacológicos de los bloqueantes ingreso de calcio				
	Diltiazem	Verapamilo	Nifedipina	Cardipina
Frecuencia cardíaca	descenso	descenso	Aumento	Aumento
Contractilidad miocárdica	descenso	descenso ++	descenso	Sin cambios
Conducción nodal	descenso	descenso++	Sin cambios	Sin cambios
Vasodilatación Periférica	aumento	aumento	aumento ++	Aumento ++

Cuadro 8. Efectos farmacológicos de los bloqueantes de ingreso de calcio (ref. 11).

2.7 Mecanismo de acción

Los bloqueadores de calcio hacen descender la presión arterial, al inferir con las concentraciones calcio-dependientes del músculo liso vascular, lo que lleva a una disminución de la resistencia vascular periférica. Las dihidropiridinas son las que más relajan el músculo liso vascular periférico, y por ende, las que más activan los reflejos barorreceptores, que llevan aun aumento de las catecolaminas plasmáticas y de la frecuencia cardíaca. (Opie 1988).¹¹

Se ha sugerido que los bloqueadores de calcio no sólo reducen la presión arterial, sino que corrigen realmente un defecto de base, responsable de la hipertensión y el aumento de la concentración de calcio, que a su vez podría ser la vía final de la hipertrofia muscular (Blok et al, 1989). Además, se ha observado que el tratamiento con verapamilo y con diltiazem disminuye el presunto defecto de transporte de sodio a través de las membranas causante del aumento de calcio intracelular libre, y que ambos fármacos aumentan la permeabilidad de los eritrocitos.¹¹

Los bloqueadores de calcio pueden reducir el ingreso de calcio por otros mecanismos, aparte del bloqueo de los canales lentos voltaje sensibles; Fleckenstein propone que estos compuestos interfieren específicamente con la corriente lenta entrante transarcolemia de calcio. Sin embargo se ha tratado de explicar de diferentes formas. Fig.(9)⁵⁰

a) La acción de estos agentes se atribuye a una inhibición selectiva de la entrada de calcio hacia las células del músculo liso vascular ya que en algunos estudios se puso en evidencia que los antagonistas de calcio inhiben la captación neta de calcio. Van Zwieten y Col al 1987 demostraron que también pueden bloquear canales operados por receptores, tanto alfa-adrenorreceptores como receptores de la angiotensina II, que desencadenan el ingreso de calcio a las células.

b) Otros sugieren que la acción de estos agentes se debe a una inhibición de la liberación de calcio intracelular. Church y Zsotér en una investigación realizada, midieron calcio en tiras de venas menséricas de conejo y la captación intracelular de calcio.

Ellos sugieren que la vasodilatación inducida por los antagonistas de calcio se puede deber a la inhibición de la liberación de calcio aunque aceptan que no es el único mecanismo y que estos compuestos pueden interferir con la función de calcio en varios sitios. Saida y Van Breemen, obtienen evidencia más directa para este mecanismo ya que usan músculo liso vascular tratado con saponina con lo cual minimizan la interferencia con la membrana celular, y encuentran que el diltiazem inhibe la liberación intracelular y que la nisoldipina lo hace sólo parcialmente.^{62,63,47}

e) Otro mecanismo es la expulsión del calcio. En éste son factibles al menos dos posibilidades, la primera es que una bomba expulsa calcio activamente a expensas de energía metabólica a través de la hidrólisis de ATP, la segunda es un intercambio de calcio con alguna otra partícula que se mueve para bajar su gradiente electroquímico, para esto se propone un intercambiador de $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$, el papel de este mecanismo responde de la expulsión de calcio es controversial Hay algunos reportes indicando que el diltiazem induce una estimulación del consumo de oxígeno sensibles ouabaina acoplado con una disminución de sodio intracelular, por lo que se incluye que el diltiazem causa relajación por estimulación de un intercambiador $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$ a través de un gradiente elevado de sodio; estudios recientes en vesículas de membrana plasmática ponen en evidencia una baja capacidad del sistema de cotransporte.⁶⁴

La traslocación de calcio dentro y fuera de vesículas microsomales preparadas de aorta de rata se han estudiado recientemente por Pan y Janis.

Ellos han demostrado que la nisoldipina estimula la ATPasa de Na^+ y K^+ en microsomas de músculo liso.⁶⁵

d) El efecto sobre calmodulina: es uno de los mecanismos capaz de activar un gran número de enzimas y por lo tanto regulan un gran número de funciones celulares, se saben que activan la cinasa de la cadena ligera de miosina y por lo tanto media indirectamente la interacción de las proteínas contráctiles al estimular la fosforilación de dicha cadena, por lo tanto se cree que la interacción con calmodulina es el sitio de acción de algunos antagonistas del calcio.⁶⁶

e) Inhibición de la respuesta inducida por estimulación de receptores α : se ha demostrado una interacción entre los bloqueadores de calcio y la vasoconstricción inducida por la estimulación de receptores vasculares α , de acuerdo con esto los bloqueadores de calcio inhiben efectivamente la respuesta presora de agonistas selectivos de los receptores α_2 postsinápticos vasculares, mientras que la mayoría de los agonistas α_1 causan una vasoconstricción que no es debilitada por los bloqueadores de calcio. De acuerdo a estudios de unión a receptor con radioligandos se concluye que los antagonistas de calcio no son bloqueadores de los receptores α_2 . Se cree que la estimulación de receptores α_2 postsinápticos por un agonista, en músculo liso de vasos de resistencia, abre canales de calcio en la membrana celular y que la ocurrencia de la respuesta hipertensiva debida a la excitación de receptores α_1 posinápticos no requieren un influjo de iones calcio, para ello, es posible que la estimulación de los receptores α_1 libere calcio de almacenes intracelulares.^{67,68}

Al parecer el verapamil inhibe en la entrada de calcio en el músculo liso a través de los canales operados por receptor.

Aunque este fármaco es un potente vasodilatador periférico, su efecto relajante sobre músculo liso es menor que el mostrado por la nifedipina, por otro lado parece ser más potente en la interferencia con la función mediadora de calcio en el acople excitación - contracción en el músculo cardiaco, donde su acción se manifiesta en el miocardio ventricular y el nodo. A-V.⁶⁹

La nifedipina muestra tener marcada selectividad por los canales sensibles a voltaje en el músculo liso vascular en comparación con el miocardio y por lo tanto funciona predominantemente como vasodilatador en contraste con el verapamil y diltizem. Sin embargo, la nifedipina parece estar relacionada al bloqueo de la entrada de calcio a través de los canales abiertos durante la despolarización o durante el acople con el receptor. Sin embargo en músculo liso de aorta de conejo la nifedipina y la nitredipina fueron más potentes bloqueadores de la contracción inducida por despolarización inducida por la noradrenalina, adicionalmente se ha demostrado que la nifedipina debilita las respuestas inducidas por estimulación de receptores α_2 postsináptico in vivo.⁷⁰

Así el verapamil, la nifedipina y el diltiazem actúan en más de un sitio ya que además de interferir con la capacidad del calcio para inducir contracción a través de los diferentes tipos de canales, también actúan intracelularmente y en la superficie interna de la membrana.

El efecto natriurético ha sido demostrado en la nifedipina, nitredipina y nicardipina. El aumento de la excreción de sodio y agua es una propiedad de los calcio antagonistas a diferencia de otros vasodilatadores: mantienen o aumentan la filtración glomerular, lo cual ha sido atribuido a que ejercen su acción vasodilatadora selectivamente sobre las arteriolas aferentes renales y es probable que sus efectos persistan.^{10,11}

2.8 Efecto Farmacológico

El efecto antihipertensivo esta basado principalmente en una reducción de la resistencia periférica total a través de la dilatación de arteriolas, al inhibir el incremento en el nivel de calcio libre intracelular, en el caso del verapamil se supone que el efecto cardiodepresor también contribuye a la acción antihipertensiva. Este efecto también puede explicar porque este fármaco no causa taquicardia refleja. Los fármacos más utilizados son la nifedipina y verapamil las cuales también se han empleado en angina de pecho y de algunas arritmias cardíacas respectivamente. La nifedipina inhibe el incremento en la resistencia periférica total inducida por noradrenalina.

Los efectos hemodinámicos primarios son una caída en la presión sanguínea, un incremento en el gasto cardíaco y una reducción en la presión de llenado ventricular izquierdo, puede causar una taquicardia refleja moderada y transitoria, pero es mucho menos severa que la que causan efectos cardíacos directos en el hombre.⁷²

2.9 Farmacocinética de Calcio Antagonistas.

La farmacocinética implica la absorción, distribución, biotransformación y eliminación de un fármaco. La absorción del fármaco después de una administración oral puede variar por las características químicas del fármaco, o de la formulación. Después de la administración intravenosa, todo fármaco dado es disponible para distribución en tejido blanco.

La razón de la cantidad de fármaco disponible en los sitios, después de una dosis oral y el fármaco que es disponible después de una administración intravenosa es llamada biodisponibilidad de un fármaco. Aunque el proceso de absorción puede limitar la biodisponibilidad, el papel del hígado absorbido selectivamente el fármaco de la circulación portal es generalmente más importante. ^{73,74}

Este efecto del primer paso puede variar sustancialmente entre sujetos y puede contar con una amplia variación la dosis del fármaco requerido para obtener efecto deseado en diferentes personas.

La distribución del fármaco en el compartimiento central (circulación sanguínea) a tejidos periféricos ocurre a velocidades variables, la cual determinara el tiempo requerido para la acumulación del fármaco en los sitios de acción a concentraciones críticas requeridas para el efecto terapéutico. Este es un proceso dinámico con eliminación constante. La velocidad y la distribución del fármaco en órgano blanco puede variar substancialmente con dosificación sistémica contra dosificación oral, resultado en diferencias en efectos observados entre las dos rutas de dosificación.

La eliminación del fármaco de el cuerpo puede más a menudo ser considerada como un proceso de primer orden, en la cual la velocidad de eliminación es directamente proporcional a la concentración del fármaco permaneciendo en el cuerpo. Las características cinéticas de los agentes bloqueadores de calcio estudiados hasta ahora son compatibles con una disposición de primer orden. ^{73,73,75}

En la presencia de este tipo de eliminación no saturada, la velocidad de eliminación del fármaco puede ser descrita por ecuaciones mono o poli exponenciales derivada de mediciones, después de la dosificación, de la concentración del fármaco en sangre contra el tiempo. de la pendiente de la fase lineal terminal de tales datos trazados de manera semilogarítmica puede ser derivada una velocidad constante de eliminación, la cual es usada para calcular un término más familiar, la vida media del fármaco (el tiempo requerido para que los niveles de la droga en sangre disminuyan el 50%

Otro concepto es depuración, la cual es definida como el volumen de sangre aclarado del fármaco por unidad de tiempo.

Si un específico fármaco es sujeto a depuración por hígado, por ejemplo, esta depuración es dependiente de la velocidad de distribución en el hígado, la velocidad de eliminación de la droga dependerá del flujo sanguíneo del hígado. Alteraciones en la depuración de la droga afecta de manera recíproca la vida media, cuando la depuración aumenta la vida media disminuye.

La absorción gastrointestinal de la nifedipina es esencialmente completa (>90%) debido al excesivo metabolismo de primer paso por el hígado. Sin embargo, solamente 45% al 70% del fármaco administrado alcanza la circulación sistémica.

En sangre, 95% de nifedipina es unida a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de 1.2 L/kg. Nifedipina es metabolizada en tres metabolitos inactivos en el hígado, y esos son excretados en la orina. La vida media es alrededor de 4 horas. En la tabla (1) se muestra la farmacocinética de los fármacos Antagonistas de Calcio. ⁷⁴

Parámetros farmacocinéticos			
	Nifedipina	Verapamil	Diltiazem
Absorción	>90%	>80%	>90%
Biodisponibilidad	45-70%	10-20%	45%
Unión de proteínas	95%	90%	80%
Volumen distribución	1.2 L/Kg	4	5.3
Metabolismo	Hígado	Hígado	Hígado
primer paso	30-40-%	85%	50%
Metabolito activo	Ninguno	ni verapamil	desacetyl diltiazem
Actividad Metabolica	Cero	20-30%	40-50%
Excreción renal	85%	75%	85%
Vida Media hr.	4	5	4
Administración	Oral	Oral iv	Oral
Comienzo de acción	15 min	1,2 horas	15min
Máximo efecto	1,3 hr	3,5hr	30 min.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de los Antagonistas de Calcio. (ref.74).

2.10 Relación Estructura Actividad -Biológica

Los derivados de dihidropiridinas son la segunda generación de **Calcio Antagonistas** que actualmente están en investigación y la relación estructura -actividad-biológica se ha debido a la modificación de la estructura , con base a las dihidropiridinas similar a la nifedipina fig (10).

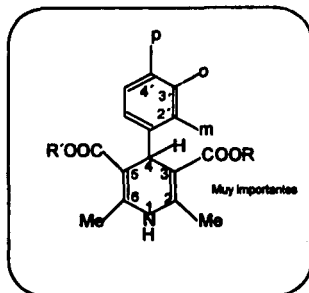


Fig 10 Requerimiento Estructurales de la Estructurales de la actividad biológica de serie de dihidropiridinas de los Bloqueadores de Calcio.(Ref 73).

Las siguientes características son de importancia para que presenten actividad biológica.

- 1) Presencia del anillo dihidropiridinas su oxidación a piridina anula la actividad como bloqueadores de ingreso. (B.I.C.).
- 2) El nitrógeno del anillo dihidropiridina no debe estar sustituido con grupo alquil o fenilo producen disminución o pérdida de potencia.
- 3) La Presencia de grupos alquilo generalmente (metilo), en posición 2, 6 del anillo dihidropiridina También es posible utilizar otro tipo de sustituyentes, por ejemplo amino, grupo, ciano y cadenas básicas sin reducción de actividad biológica.
- 4) El grupo éster en posición 3 y 5 del anillo dihidropiridina, puede sustituirse por (aldehído, cetona, o alquilamina); puede disminuir la potencia .

la presencia de hidrógeno o de grupos tales como metilo, ciano o nitro, en alguna o ambos de estas posiciones es crítica, ya que pueden dar lugar a que la dhp se activadora de los canales de calcio.

5) Un sustituyente arilo (generalmente fenilo sustituido) en posición 4 del anillo dihidropiridina a su vez, la posición del sustituyente., en el anillo fenilo es muy importante, generalmente, aquellos en las posiciones ortho o meta aumenten la actividad mientras que en la posición para, baja su actividad. ⁷³

3

OBJETIVOS

3.0 OBJETIVOS

3.1 Determinación del efecto vasodilatador de ocho derivados *1,4-Dihidropiridínicos* sobre músculo liso vascular, utilizando el modelo in-vitro de anillo de rata torácica de rata.

3.2 Comparación del efecto vasodilatador de estos derivados *1,4-Dihidropiridínicos* con fármacos antihipertensivos, (Nifedipina, Propranolol y Nitroglicerina).

4

***MATERIAL Y
METODOS***

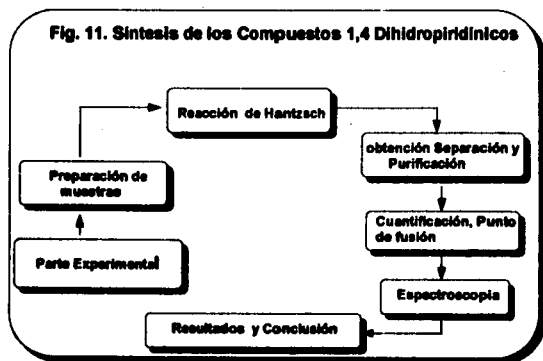
4.0 MATERIAL Y METODOS.

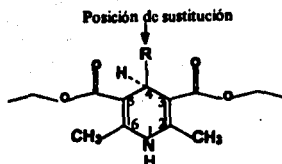
4.1 Químico.

Los derivados 1,4-dihidropiridinicos (DHPs) empleados en este trabajo se sintetizaron apoyándose en el uso del supercomputo CRAY YMP 4/432 de la U.N.A.M. y programas especializados como UNICHEM y ALCHEMY.

Las moléculas se caracterizaron por Resonancia Magnética Nuclear, Protónica y Carbono 13, Espectrometría de masas e infrarrojo. Esto de muestra en la fig.(11)

En la tabla (2); se muestran las estructuras químicas de los derivados 1,4-dihidropiridinicos (DHPs) a los que se les determinó su actividad biológica.





Derivados Dihidropiridínicos DHP s	Sustituyente R = Posición 4	Nombre del sustituyente.
9		Fenil
10		4-tolil
11		4-hidroxi-5metoxifenil
12		Tiofenil
15		3-hidroxfenil
16		4-hidroxfenil
17		4-bromofenil
19		5-metoxifenil
Nifedipina		Nitrofenil

Tabla 2. Derivados Dihidropiridínicos utilizados en el estudio.

4.2 Farmacológico

4.2.1 Preparación del anillo de aorta torácica de rata.

Se emplearon ratas Wistar macho de 250 y 350g de peso, fueron sacrificadas por decerebración, se le realiza una toracotomía para extraer la aorta torácica la cual se colocó en una caja de petri profundida con solución de Krebs, (de composición g/l: NaCl, 6.90; NaHCO₃, 2.1; KH₂PO₄, 0.16; KCl, 0.35; MgSO₄.5H₂O, 0.29; CaCl₂.2H₂O, 0.37; Dextrosa, 2.1); constantemente burbujeada con 95% O₂ y 5% CO₂, y un pH=7.4 ±0.1; termorregulada a 37°C.

La aorta se disecó de tejido conectivo, así como de tejido adiposo y se seccionó en anillos de 3mm de longitud, se tomó uno y se montó uno de ellos entre dos ganchos de acero inoxidable (nikrón), se fijaron por medio de hilo ceda 6-0, hacia el fondo de la cámara de órgano aislado (20ml) y hacia un transductor miográfico B-3359 (Narco Biosystems); acoplado a un fisiógrafo modelo Dmp-4d de la misma marca. La preparación fue sometida a 2g, de tensión, basal bajo las condiciones mencionadas y se dejó estabilizar durante 30 minutos. (Fig. 12).

Los compuestos usados en la preparación de el anillo de aorta se prepararon diariamente y se diluyeron en agua destilada.

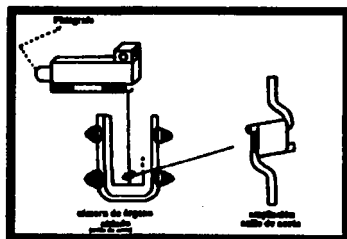


Fig 12. Preparación del anillo de aorta torácica de rata de en la cámara para tejido aislado el trasductor y la preparación biológica utilizada en el desarrollo del protocolo experimental *in vitro*.

4.2.2 Curva dosis-respuesta a la adrenalina.

A un lote de ratas Wistar macho (n=6), sin previo tratamiento farmacológico, se le aplicó el procedimiento general de preparación del anillo de aorta de rata, (técnica anterior). Después del período de estabilización se determinó una curva dosis-efecto a la adrenalina con las siguientes concentraciones ($\mu\text{g/ml}$): 0.010, 0.031, 0.10, 0.31, 1.00, 3.10, 10.00, 31.00 100.00, 310.00.

Se adicionó 0.1 a la preparación y se procedió a una curva dosis respuesta - gradual a la adrenalina en forma acumulativa. Donde cada solución de este fármaco a las diferentes concentraciones se adicionó a la cámara de tejido aislado

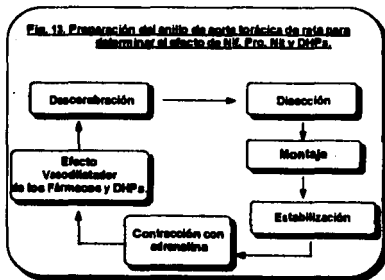
El clorhidrato de adrenalina fue preparado en dos soluciones madre, una con una concentración de $1\mu\text{g/ml}$ y otra de concentración de $3.1\mu\text{g/ml}$, empleando para las diluciones agua destilada. La solución madre se prepara diariamente protegiéndose de la luz

4.2.3 Efecto de disolventes utilizados sobre anillos de aorta torácica de rata precontraídos con adrenalina.

A un grupo de ratas Wistar macho, se les aplicó el tratamiento de anillo de aorta torácica de rata y después se le agregó adrenalina 0.1 ml de concentración $0.31\mu\text{g/ml}$. Observando el efecto de la adrenalina, a la preparación correspondiente del disolvente que se utilizó como vehículo para el grupo de DHP's 1.4-Dihidropiridínico (acetona), con la finalidad de observar el efecto. De igual manera se trabajó con la mezcla propilenglicol-solución de Krebs 1:1 utilizada para la solución de Nifedipina, y solución de Krebs para Propranolol y Nitroglicerina.

4.2.4 Efecto de Nifedipina, Nitroglicerina y Propranolol en anillos de aorta torácica de rata, precontraídos con adrenalina.

A un lote de ratas Wistar macho (n=6) se les aplicó el tratamiento general de preparación de anillo de aorta torácica. Después del período de estabilización se contrajo la aorta con 0.1ml de adrenalina de concentración 0.031 $\mu\text{g/ml}$. Una vez observado el efecto máximo se adicionó 0.4ml de la solución de Nifedipina en una concentración de 3.1 mg/ml. y llegar a una tensión constante de relajación. Posteriormente la preparación se lavó de 3 a 4 veces con solución de Krebs hasta obtener la tensión basal inicial. Después de diez minutos de estabilización, la aorta se contrajo con adrenalina, se agregó Nitroglicerina en una concentración 3.1 mg/ml y se espero a obtener la respuesta de relajación por parte del compuesto. Se lavó con solución de Krebs y se precontrajo con adrenalina posteriormente se adicionó el propranolol y se obtuvo la respuesta de relajación por parte de este β Bloqueador. La nifedipina se disolvió en una mezcla 1:1 de propilenglicol -solución de Krebs, el Propranolol y Nitroglicerina se disolvieron en solución de Krebs. Fig. (13).



4.2.5 Determinación del efecto Farmacológico de ocho derivados 1,4-Dihidropiridínicos en anillos de aorta precontraídos con adrenalina.

A un grupo de ratas Wistar macho (n=6) se les aplicó el procedimiento general de la preparación del músculo liso vascular. Una vez cumplido el tiempo de estabilización se adicionó 0.1ml de una solución de adrenalina en una concentración de 0.031µg/ml, luego de observar el máximo efecto, se agregó 0.1ml de una solución de DHP en una concentración 3.1mg/ml. La respuesta se registro hasta obtener la relajación máxima, después la preparación se lavó 3 o 4 veces con solución de Krebs hasta obtener la respuesta basal de estabilización inicial. Posteriormente la preparación se dejó estabilizar durante diez minutos, para precontraerla con adrenalina y, agregar el derivado siguiente. Este protocolo se siguió para cada una de las Dihidropiridinas. (DHP 9; DHP 10; DHP 11; DHP 12; DHP 15; DHP 16; DHP 17; DHP 19). fig .13

Los derivados 1,4-Dihidropiridínicos se disolvieron en acetona grado analítico; y su efecto es nulo sobre la preparación.

4.3. EVALUACION ESTADISTICA.

Todos los resultados se expresan en términos de la media \pm el error estándar de seis preparaciones obtenidas de 6 animales.

La concentración efectiva de la adrenalina en un 50% fue estimada apartir de una curva dosis respuesta-gradual acumulativa por el método de regresión lineal.

La comparación entre los efectos de Nifedipina, Propranolol, Nitroglicerina y los Derivados 1,4-Dihidropiridínicos se les aplicó un estudio estadístico por la prueba D de Dunet para una $p < 0.05$ y $p < 0.01$

5

RESULTADOS

5.0 RESULTADOS

5.1 *Curva dosis respuesta a la adrenalina.*

Se observó una relajación cuantitativa gradual entre la dosis de adrenalina y la magnitud de la respuesta del anillo de aorta torácica de rata. En la tabla (3); y la gráfica (1); se muestra. estos efectos; la repuesta es proporcional y la relación sigue un comportamiento lineal. Gráfica (2). Del rango donde la respuesta es proporcional a la concentración de adrenalina se obtuvo la concentración que provoca 50% de respuesta contráctil (CE₅₀); las concentraciones de (310µg, 1000µg); no es proporcional ya que presenta un comportamiento constante. La dosis de 0.31µg/ml se utilizó para evaluar el efecto de los derivados Dihidropiridínicos y fármacos. En la figura (14); muestra el registro típico de los anillos de aorta de rata producido ante una exposición gradual acumulativa de la adrenalina.

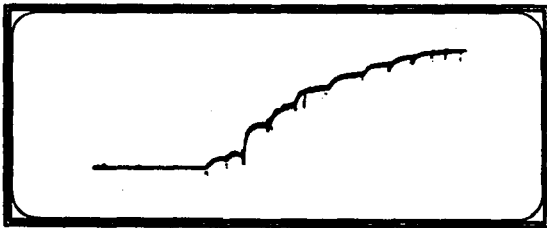


Figura 14. Registro típico de los anillos de aorta torácica de rata producido por la exposición de número de concentraciones de adrenalina.

5.2 *Efecto de disolventes utilizados en anillo de aorta torácica de rata precontraídos con adrenalina*

Los disolventes utilizados sobre la preparación de anillo de aorta torácica de rata la respuesta fue completamente nula; no se observó efecto con acetona, ni con la mezcla de propilenglicol-Krebs y la solución de Krebs.

5.3 *Efecto vasodilatador de Nifedipina Propranolol y Nitroglicerina; en anillo de aorta torácica de rata precontraído con adrenalina.*

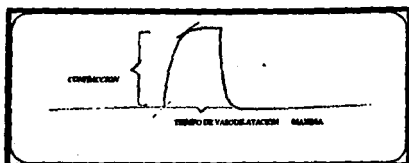
Los resultados obtenidos muestran una relajación característica de cada uno de los fármacos que se observa en la figura (15). El porcentaje de efecto vasodilatación de cada uno de los fármacos se muestra en la tabla (4); donde aparecen los resultados por experimento del efecto vasodilatador, la media (\bar{x}) y el error estándar (σ_{n-1}).

Para la Nifedipina es de 101.00%; Propranolol 110.94%; y Nitroglicerina de 105.60%. Gráfica (3)

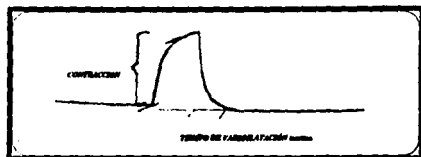
En la gráfica (4); se observa el tiempo en minutos de duración de efecto vasodilatador máximo. Para Nifedipina fue 15.8 min; propranolol 3.3 min y Nitroglicerina de 5.0 min. En la tabla (5) se muestra la duración del efecto máximo de los fármacos, así como de los derivados 1,4-Dihidropiridínicos, por experimento la media y el error estándar (σ_{n-1}).



REGISTRO A



REGISTRO B



REGISTRO C

La figura 15. Se muestran los tres registros típicos de los fármacos Registro A, Nifedipina ; Registro B, Propranolol; Registro C, Nitroglicerina .

5.4 *Determinación del efecto farmacológico de los Derivados Dihidropiridínicos en anillo de aorta torácica de rata.*

Los resultados muestran el efecto farmacológico vasodilatador de los Derivados Dihidropiridínicos DHP 9; DHP 10; DHP 11; DHP 12; DHP 15; DHP 16; DHP 17; DHP 19; similar a los fármacos en comparación (Nifedipina, Propranolol y Nitroglicerina); Pero en un porcentaje de efecto vasodilatador diferente para cada uno de ellos, tabla (4), Gráfica (3); para DHP 9 con 94.12%; DHP 10, 112.9% ; DHP 11, 96.65%; DHP 12, 97.12%; DHP 15, 99.34%; DHP 16, 99.77%; DHP 17, 98.30%; DHP 19, 93.73%. La figura (16), muestra la relajación de los Derivados 1,4-Dihidropiridínicos .

En el tiempo de duración de efecto vasodilatador máximo de los diferentes derivados son diferentes comparado con los fármacos Nifedipina, Propranolol y Nitroglicerina. DHP9 =16; DHP10 =14.58; DHP11 =12.42; DHP12 =13.25; DHP15 =12.67; DHP16 =11.25; DHP17 =12.05; DHP19 =12.0; Ver gráfica (4) y tabla(5).

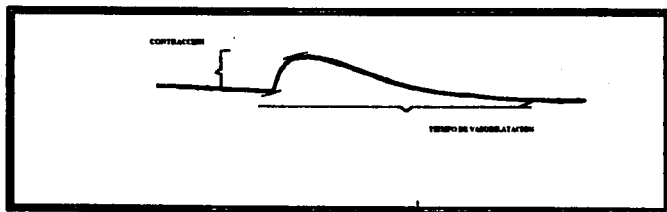


Figura 16. Registro de los Derivados 1,4-Dihidropiridínicos

TABLA No. 3 Valores Porcentaje de Respuesta a la Adrenalina, en anillos de aorta.

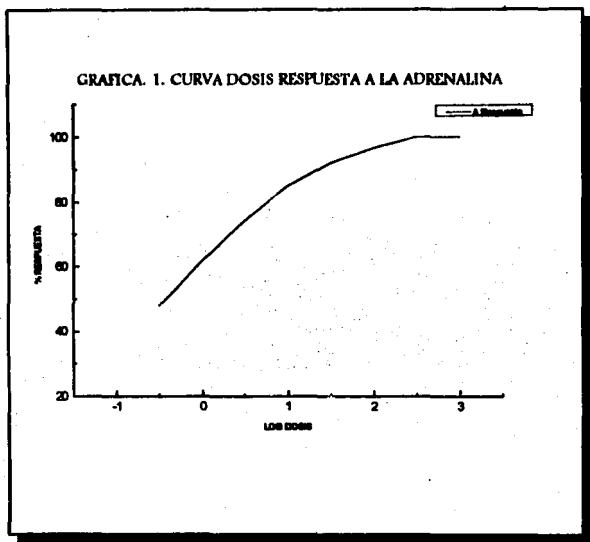
Concentración µg	Porcentaje de Respuesta
0.01	16.8
0.031	23
0.10	35
0.31	48
1.00	62
3.1	74
10.0	85
31.0	92
100	96.6
310	100

Tabla. 4 Porciento de efecto vasodilatador de los derivados 1,4-Dihidropiridínicos y los Fármacos (Nifedipina Propranolol y Nitroglicerina).

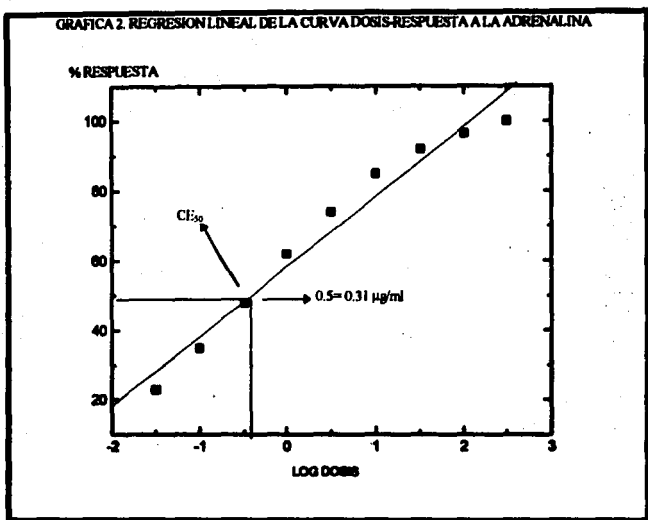
EXP	DHP	DHP	DHP	DHP	DHP	DHP	DHP	DHP	NIF	PRO	NIT
		10	11	12	15	16	17	19			
1	90.47	123.5	94.73	88.88	100.0	91.66	107.6	94.11	101.1	115.0	114.4
2	92.52	103.0	95.00	100.0	93.00	117.4	84.00	92.00	100.0	99.8	98.9
3	95.34	130.6	100	95.45	104.3	78.57	83.33	88.88	103.9	108.8	107.5
4	97.59	106.2	105.5	118.0	120.0	105.5	109.0	105.8	101.0	115.6	99.0
5	95.80	120.0	92.00	91.66	89.28	94.44	107.4	87.50	100.0	116.0	110.0
6	93.02	92.85	92.68	88.77	89.28	94.44	107.3	92.00	10.0	110.8	106.9
\bar{x}	94.12	112.9	96.65	97.12	99.34	99.77	98.30	93.73	101.0	110.9	105.6
σ_{x-1}	2.10	4.53	4.80	5.79	5.96	3.91	.52	84	.85	92	1.0

Tabla 5 Duración del efecto vasodilatador máximo de los Derivados 1,4-Dihidropiridínicos y fármacos (min)

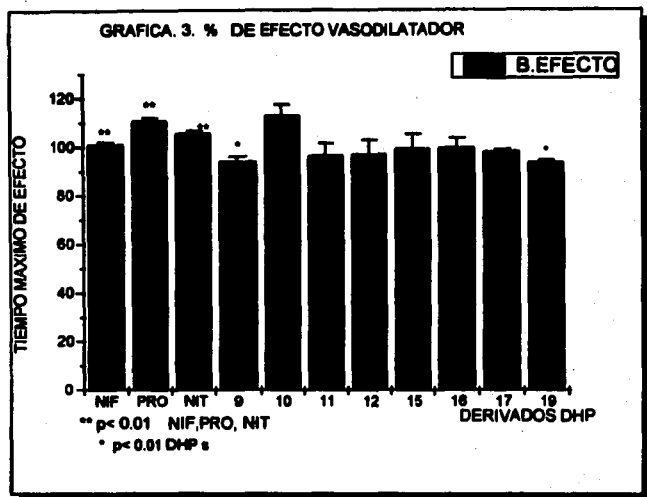
EXP	DHP 9	DHP 10	DHP 11	DHP 12	DHP 15	DHP 16	DHP 17	DHP 19	NIF	PRO	NIT
1	16.0	14.0	9.00	14.0	9.00	10.5	11.0	10.5	10.5	3.0	4.0
2	16.0	14.0	11.0	11.0	13.0	14.5	13.0	10.5	15.5	4.0	4.0
3	16.0	14.0	13.0	13.0	13.0	10.5	11.0	13.0	19.0	3.0	4.0
4	16.0	15.0	13.5	13.0	13.0	11.0	12.0	13.0	17.5	4.0	5.0
5	15.0	15.0	15.0	14.0	13.0	11.0	15.0	14.0	15.0	3.0	5.0
6	17.0	15.50	13.0	14.5	15.0	10.0	11.0	13.0	15.0	3.0	5.0
\bar{x}	16.0	14.58	12.42	13.25	12.67	11.25	12.05	12.0	15.8	3.3	5.0
σ_{R-1}	.50	.27	1.60	.51	.80	.66	.62	.62	2.0	.22	.22



Gráfica 1. Se observa las diferentes dosis de la Curva Dosis Respuesta a la Adrenalina, la curva al final su comportamiento es constante.

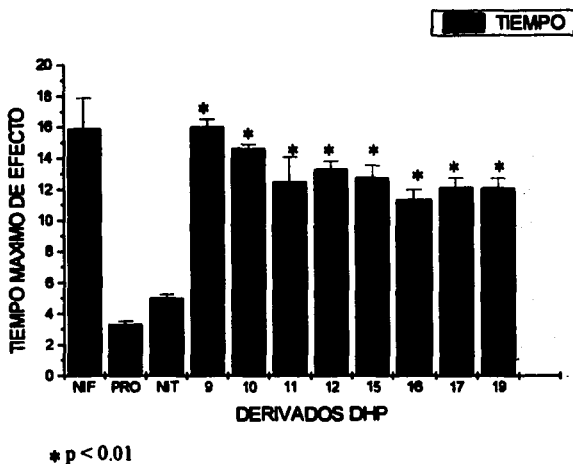


Gráfica 2. Se muestra la Curva Dosis Respuesta a la Adrenalina como un comportamiento lineal, donde se señala la concentración que provoca el 50% de respuesta contráctil (CE₅₀); con una dosis de 0.31 µg/ml; que se utilizó para evaluar el efecto farmacológico de los derivados 1,4-Dihidropiridínicos.



Gráfica 3. Presenta el efecto vasodilatador de los fármacos Nifedipina, Propranolol y Nitroglicerina (NIF, PRO y NIT); y de los derivados 1,4 Dihidropiridínicos. Los datos representan el promedio de 6 preparaciones \pm el error estándar y son expresadas en porcentaje. Los asteriscos * * representan el nivel de significancia de los fármacos (Nifedipina, Propranolol y Nitroglicerina); que se compararon con los derivados 1,4 Dihidropiridínico (9,10,11,12,15,16,17 y 19); con una $p < 0.01$ y los derivados 1,4-Dihidropiridínicos 9,19 son los que no son significativos con los tres fármacos en comparación, y se representan con un * $p < 0.01$ DHPs

GRAFICA 4. TIEMPO DE DURACION MAXIMO DE EFECTO VASODILATADOR



Gráfica 4. Muestra el tiempo máximo de efecto vasodilatador de los derivados 1,4-Dihidropiridínicos y los fármacos Nifedipina, Propranolol y Nitroglicerina (NIF, PRO, NIT); en minutos, el * indica el nivel de significancia que hay entre los derivados 1,4-Dihidropiridínicos y los dos fármacos Propranolol y Nitroglicerina. El nivel de significancia es mayor para los DHP's comparados con Propranolol y Nitroglicerina

6

DISCUSSION

6.0 DISCUSIÓN

Durante la última década se han investigado y producido una gran variedad de fármacos con acción antihipertensiva para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica. Actualmente, se ha tratado de enfocar acerca del tratamiento inicial con un sólo fármaco para disminuir efectos colaterales y secundarios, que afectan a otros sitios del sistema cardiovascular.

Además, el tratamiento antihipertensivo es considerado dependiendo de la presencia y características de la enfermedad.

En 1988 el "Joint National Committee" agregó los antagonistas de calcio y los inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA) para el tratamiento de primera línea.

Pero actualmente, los inhibidores de calcio (antagonistas de calcio) son recomendados como monoterapia inicial, ya que hacen descender la presión arterial al inferir con las contracciones calcio dependientes por los canales lentos del músculo liso vascular.^{10,11}

Se ha sugerido que no solamente reduce la presión arterial si no que corrigen realmente el defecto de base, responsable de la hipertensión y aumento de la concentración de calcio que a su vez podría ser la vía final de la hipertrofia muscular (Block et al 1989)^{11,12}; también ejercen un efecto natriurético. Hasta hace poco solo se comercializaban tres fármacos Nifedipina, diltiazem y verapamilo, como primer serie de fármacos, la segunda fue la nicardipina junto con las dihidropiridinas incorporadas y no sería raro que la cantidad total de fármacos Calcio antagonistas, en el mercado, lleguen a rivalizar a los β -Bloqueantes (Feely et 1988) por la selectividad y su bajo costo en el mercado.

Las dihidropiridinas son los vasodilatadores más potentes, las que más relajan el músculo liso vascular periférico y por ende las que más activan los reflejos barorreceptores (Opie 1988).¹¹

En base a la estructura química de la dihidropiridinas será más o menos la eficacia de la respuesta farmacológica.^{10,11}

Para probar el efecto farmacológico de los derivados 1,4-Dihidropiridínicos se utilizó el modelo *in-vitro* de anillo de aorta torácica de rata. La finalidad de utilizar este

modelo fue por que en el laboratorio de farmacológica se contaba con el equipo necesario para montar dicha preparación, además de ser un modelo facil y sencillo de realizar, ya que para otros modelos in-vitro se requieren de otro equipo más costoso y sofisticado en su montaje. Para esto se utilizó una curva dosis respuesta a la adrenalina gradual acumulativa para obtener la dosis que provoca un 50% (CE₅₀), de la respuesta contráctil (0.31 µg/ml) que es la que se utiliza para evaluar el efecto de los derivados 1,4-Dihidropiridínicos y los fármacos utilizados en este estudio.

El efecto obtenido en anillos de aorta de rata precontraídos con adrenalina muestran que la DHP (9) R= fenil, presenta un efecto de relajación menor que su análogo Nifedipina posiblemente esto se deba al sustituyente (nitrofenil) lo que le este confiriendo mejor actividad a nifedipina que al sustituyente (fenil) de la DHP (9).

Para el efecto de relajación que se obtuvo por parte de la DHP (10), con R= 4-tolil comparado con nifedipina fue igual. Aunque ambos presentan diferentes sustituyentes (DHP 10 4-tolil y nifedipina nitrofenil); su efecto es el mismo comprobando que el metilo sustituido en el fenilo pudiera estar ayudando a tener mejor efecto farmacológico a este derivado. La actividad biológica de la relajación de la DHP (11) R=4-hidroxi-5-metoxifenil es igual con su prototipo nifedipina. Estos tienen diferentes sustituyentes pero quizá la estructura del anillo sustituido de la DHP11 en el anillo en posición 4 le ayude al aumento de la actividad biológica, junto con la del fenilo para igualar a la nifedipina.

El efecto vasodilatador de la DHP 12 R= tiol es igual a nifedipina, se puede decir que la actividad del tiol este ayudando a su actividad biológica, comprobando que el sustituyente tiol confiere a su actividad farmacológica

La actividad de relajación de los DHP's con R=3-hidroxifenil y 4-hidroxifenil (DHP 15 y DHP16), respectivamente observando que es la misma estructura para cada uno salvo la diferencia en la posición del grupo hidroxil; comparando con Nifedipina (NO2), resultan ser iguales en su efecto.

El efecto vasodilatador de la DHP17 con R=4 bromofenil resulto ser semejante a nifedipina es posible que esta sustitución 4-bromofenil no afecte a grandes cambios.

Finalmente la DHP (19) con R= 5-metoxifenil se determinó su efecto de relajación cuando se compara con nifedipina, esta es diferente en el efecto según el análisis el grupo sustituido por metoxil disminuye su actividad biológica.

Pero en relación a la DHP11 que contiene el grupo metoxi + un hidroxilo en el anillo fenilo presento una mejor actividad que la DHP anterior, ya que la segunda se comparó y resulto ser semejante a nifedipina.

Con respecto al efecto con propranolol las DHP's (10,11,12,15,16 y 17); fueron semejantes y las DHP 9 y 19 presentaron un efecto menor $p < 0.01$ y con Nitroglicerina las DHP's (10,11,12,15,16 y 17) fueron semejantes pero las DHP 9 y 19 presentan un efecto menor $p < 0.01$

En el tiempo máximo de relajación presentado por las DHP's resultaron ser iguales a Nifedipina.

Para el tiempo máximo de relajación de efecto con Propranolol las DHP's (9,10,11,12,15,16,17 y19) fueron mayores sus tiempos, con respecto al propranolol.

Con Nitroglicerina en comparación con su tiempo máximo de relajación las DHP's (9,10,11,12,15,16,17 y19) fueron mayores en sus tiempos, con respecto a Nitroglicerina.

Con estos resultados podemos sugerir la posibilidad de que en otro estudio se realizara la respuesta gradual a las DHP's estudiadas con la finalidad de obtener mayor información sobre su mecanismo de acción de cada una de ellas y así poder llevar a cabo un análisis sobre la relación estructura actividad biológica y también realizar otro estudio de estos derivados 1,4-Dihidropiridínicos sobre un modelo in vivo donde podemos determinar el efecto antihipertensivos directo y así comprobar que por su efecto vasodilatador se presenta el efecto de la disminución en la presión arterial.

7

CONCLUSION

7.0 CONCLUSION

Los ocho derivados 1,4 Dihidropiridínicos presentaron el efecto farmacológico vasodilatador pero solo dos de ellos DHP (9) y DHP (19), con sustituyentes (fenil y 5-metoxifenil), respectivamente su efecto fue menor comparado con los tres fármacos Nifedipina Propranolol y Nitroglicerina, con $p < 0.01$.

Los demás derivados 1,4-Dihidropiridínicos (DHPs), 10,11,12,15,16,17, con sustituyentes 4-tolil , 4-hidroxi-5-metoxi fenil, tiofenil, 3-hidroxifenil , 4-hidroxifenil y 4-bromofenil; respectivamente, su efecto vasodilatador fue similar a los fármacos en comparación (Nifedipina , Propranolol y Nitroglicerina).

Para el tiempo de vasodilatación máximo, todos los derivados 1,4-Dihidropiridínicos probados en el estudio, fueron iguales a el fármaco Nifedipina, para Propranolol y Nitroglicerina, fueron diferentes todos los derivados siendo mayor su tiempo de efecto de los DHPs, que de los fármacos (Propranolol y Nitroglicerina).

El haber obtenido 6 de 8 derivados semejantes a los tres fármacos en comparación y 6 derivados Dihidropiridínicos semejante en efecto y tiempo a su prototipo Nifedipina, se puede sugerir que con la posibilidad de más estudios, se consideren agentes antihipertensivos.

8

BIBLIOGRAFIA

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

8.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Arthur, C. "Tratado de Fisiología Médica". Editorial Interamericana sexta edición 1984 pp. 180-187
2. Bowman W. C; and Rand M.J. "Farmacología Bases Bioquímicas y Patológicas Aplicaciones Clínicas." Editorial Interamericana 1984 pp 1-54.
3. Guyton, Ac. "Tratado de Fisiología Médica." Editorial Interamericana 1984 , pp 276-322.
4. Hurst J.; Willis MD; Schlant Robert C.; Rackley E. Charles. "The Heart Arteries and Veins", Edition Interamericana, Mc Graw-Hill Information Services Company, seventh edition 1992 pp 27-108
5. Strube Gilliam, Dr. Strube George J. R. Prous Editores "Inhibidores de la ECA en la Hipertensión Guías para los Médicos Generales". Editorial J.R. Prous 1993 pp 21-81.
6. Shepher, S.S. and Vanhoutte. P.M. "The Human Cardiovascular System Facts and Concepts." Edición Raven. Pres New York 1986 pp 1-22.
7. Antanaccio M.J. "Cardiovascular Pharmacology." Raven Press New York 1986 pp. 1-43.
8. Van Zwieten P.A. "Pharmacology of antihypertensive." Hand book of Hipertensión pp. 46-342.
9. "Hipertensión." Vol. No 3 1992 pp 3-48.
10. Norman M., Kaplan MD., "Hipertensión Clínica." Editorial. Medica Hispanoamericana .Edición 1991 pp. 1-120.
11. Hernandez, H, Hector "Hipertensión Arterial Experiencia y Actualización." Ediciones Instituto Syntex México D.F. 1991 pp.27-54,234-280,

12. Donald, D.E, and Shepherd, Jt. "Autonomic Regulaci3n of The peripheral Circulation" *Ann Rev Physiol* pp. 429-439. 1980.
13. Shepher, J.T "The Lungs as Receptor Sites for Cardiovascular Regulation Circulaci3n." 63, pp.1-10 1984.
14. Macia G, Romero Sc. and Shepherd S. T. Continuous "Inhibition of Renin Release in Dogs by Vagally Innervated Receptors in the Cardiopulmonary region." 36 529-535
15. Reporte de la ECA. "Papel del riñ3n en la insuficiencia cardiac congestiva. IECA". 88 pp 1-8
16. Arriaga S. Marcus Hamer "Inhibidores de la ECA"., Editorial Interamericana Mc Graw-Hill. pp.15-42
17. Swales J.D. "Renin Angiotensin sistem in Hipertension Pharmacol" 7 173- 201.
18. Reid, L.A. Morris B.S., and Ganon W. F. "The Renin Angiotensin System" *Ann Rev. Physiol* 40, 377-416.
19. Leckie, B.J. Mc. Connel, A.m, Grant, J. Morton J. J Tree, M, AN browm J.J. "An Inactive Renin in Human Plasma." . *Cir. Res.*, 40 Supp 1, 46-51
20. Khosla , M C. Page I.H. and Bumps, F. M. "Interrelations Between Various Blood Pressure Regulatory systems and the mosaic theory of Hipertension." *Biochemical Pharmacolog.* 28. 2867-2882.
21. Swales, J.D. "Renin-Angiotensin System in Hipertensi3n Pharmac". Ther 7, 173-200
22. Fraser, R, Brown, J. J. Lever A.F., Mason P.A. and Robertson, J.I.S. "Control of Aldosterone secreci3n" *Clin Sci.*, 56, 389-399.

- 23 Katzung b.g. "Farmacología Básica y Clínica" Editorial El Manual Moderno 1984 pp. 46-117.
24. Goodman. and Gilman Bases "Farmacológicas de la Terapéutica". Editorial Interamericana septima edición. 1986, pp.594-598.
25. Gross F. and Robertson, J.I.S. "Arterial Hipertension" *Printm. Medical* . 51-197 "Yearbook de Cardiología" Copyrinht Spanish Edition 1993 Harofarma U.K. ltd volumen III pp. 125-128.
27. Hipertensión Volumen XIV Número 3 Mayo-Junio 1994 31-45
- 28 Shapiro L.M. Buchalter M "La Hipertensión" .Editorial Mosby-Year Book Publicación 1992 pp 81-156.
29. Nigel, L. Gilchrist M.B. ch B, "Nuevas Opciones para el Tratamiento de Primera Línea" pp. 4-7.
30. Scientific American "Medicina Cardiovascular Sistema de Actualización." Editorial Científica Médica Latinoamericana 1992 tomo I pp. 5-31
31. Shapiro L.M. Cloratan "La Hipertensión." Mosby Yeark Book Segunda edición 1992,pp. 11-62.
- 32 Norman M. Kaplan, M.D. "Hipertensión Clínica" Vol. II . Editorial Médica Hispanoamericana. Edición 1991 pp.. 409-430
- 33 Alexander Scriabine and David G. Taylor. "Anthypertensive Drugs" Second Edition editen by Michael Antonacio. pp. 257-276.
- 34 Norman M.; Kaplan M.D. "Manejo de la Hipertensión" Esencial Medica Information Systems, Inc. Dallas TX. Tercera edición 1990 pp 100-136
35. Jaunez E. Meyer, Godfier "Manual de farmacología Clínica." Editorial El manual moderno 1980. pp 117-130.
36. Litter Manuel "Compendio de Farmacología." El atenio 2a. Edición Argentina 1981 232-242

49. Godfraind T; Kaba A. and Poister P; "Differences in sensitivity of arterial smooth contractile response to despolarization by potassium." *Arch. Int Pharmacodyn Ther* 172; 238-339
50. van Breemen C, Aronson P, and Loutznhisser, R. "Sodium-Calcium interaction in Mammalian smooth muscle" *Pharmacol Rev* 30: 167-208.
51. Reuter H.; "Exchange of calcium ions in the Mammalian" Myocardium "*Cir Res* 34: 599-605.
52. Aronson P. and van Breemen, C. manipulation upon cellular calcium, Ca fluxes and cellular calcium, Ca Fluxes and cellular sodium in the guinea-pig taenia coli *S Physiol.* 319: 443-461.
53. Weiss, G.B. "Multiple Ca⁺⁺ Sites and Channels Provide a Basis For Alterations in Ca⁺⁺ Mobilization and vascular Contractility In Vasodilation." edited by van Houtte, P.M. and Leusen I pp. 307-318, Raven Press New York.
54. Meisheri K.P.; Hwang O, and Breemen, C "Evidence for two Separate Ca⁺⁺ pathways in smooth muscle." *plasmalemma. J.; Membrane Biol*, 59: 19-25
55. Perper U.; Griebel L.; and Wende, W. "Activation of vascular smooth muscle of rat aorta by noradrenaline and despolarization: two different mechanisms". *Arch.* 330: 74-89
56. Bolton T.B. "Mechanisms of action of transmitter and other substances on smooth muscle." *Physiol Rev.* 59: 606-718
57. Hogestatt, E.D. "Characterization of two different calcium entry pathways in small mesenteric arteries from rat." *Physiol. Scand*, 122: 483-495.
58. Hundgins P. M. and Weiss G.B.; "Differential effects of calcium removal upon vascular smooth muscle contraction induce by norepinephrine, histamine and potassium." *J. Pharmacol Exp Ther* 159: 91-97
59. Vanhoutt P.M. and Rimele T.J. "Calcium and α -Adrenoceptors in Activation of vascular Smooth Muscle. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 4 Suppl. 3: 280-286 (1982)

60. Van Meel J.C.A.; De Jonge A.; Kalman H.O.; Wilffert B.; Timmermans P.B.M.W.M. and van Zwieten "Vascular Smooth Muscle contraction initiated by postsynaptic α_2 -adrenoceptor activation is induced by an influx of extracellular calcium". *Eur J. Pharmacol.*, 69: 205-208 (1981).
61. Fleckenstein Grun g. and Fleckenstein A. "Ca Dependent Changes in Coronary Smooth Muscle Tone and The action of Ca-antagonistic compounds" with Special Reference to Adalat. In 2nd International Adalat Symposium. Edited by Lochener W.; Braasch W. and Kroneberg a Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, pp-76.
62. Church J. and Zsoter T.T. "Calcium antagonistic drugs. Mechanism of action Ca" *J. Physiol Pharmacol*, 58: 254-264.(1980).
63. Godfraind T. "Mechanisms of action of calcium entry blockers". *Fed Proc.* 40:2866-2871 (1981)
64. Godfrain T. "Calcium Entry Blockers and Receptor Response Coupling J. Cardiovasc." *Pharmacol 4*, suppl. 3:269-272.(1982).
65. Pan M. and Janis R.a. "Nimodipine a new cerebral vasodilator, stimulates Na^+ , K^+ -activated ATPase of smooth muscle microsomes". *Fed. Proc* 41: (1983)
66. Cheung W.Y. "Calmodulin Plays a Pivotal role in cellular Regulation." *Science* 207: 19-27. (1980).
67. van Zwieten, P.A. van Meel J.C.A. De Jonge A. Wilffert, B. and Timmermans, P.B.M.W.M. "Central and Peripheral. α -adrenoceptors J. Cardiovasc." *Pharmacol 4* Suppl. 4:19-24 (1982).
- 68 van Zwieten P.A. van Meel, J.C.A. and Timmermans, P.B.M.W.M. "Pharmacology of Calcium entry Blockers. Interaction with Vascular α -Adrenoceptors. Interaction" *Pharmacol 4*: (1982).
69. Hop R.P. "Selective effects of Different Calcium antagonists on the peripheral circulation". *Trends Pharmacol. Sei* 5: 100-102
- 70 Towart R. Effects of Nitrendipine (BAY e 500g), Nifedipine, Verapamil Phentolamine, papaverine and Minoxidil on Contractions of Isolated Rabbit Aortic Smooth Muscle Cardiovasc". *Pharmacol 4*: 895-902.(1982).

71. Van Nueten J.M.; Van Beek, J. and Janssen. P.A.J. **The Vascular Effects of Flunarizina as Compared with Those of Other Clinically Used Vasoactive Substance.** *Arzneim Forsch* 28: 2082' 2087.
72. Reid J.L. Meredith, P.A. and Pasanisi F. **"Clinical Pharmacological and Their Therapeutic Role in Hypertension"** *J. Cardiovasc Pharmacol* 7, Suool. 4: 18-20
- 73 Wingard B. Lemuel, et o al **"Human Pharmacology Molecular to Clinical."** Mosby Yor Book. a USA. 1991
74. Flaim F. Ostephen Zelis Robert **"Calcium Blokera, Mechanisms of action Applications"**. Urban and Schwarzenberg, Baltimore Munich pp37-196 (1983).
75. Mc Allister, R.G. Scoott R. Blovin A. Robert **"Pharmacokinetic of Calcium Entry Blokera"** *Am. S. Cardiol* 55. 30B-40B.
76. Flores, M.M.E. Tesis para Obtener El grado de Maestra en Ciencias Acerca del **"Papel que desempeña el antagonismo de calcio en el efecto vasodilatador del TR2515 y de la Xetoserina"** Sección de Terapéutica Experimental del departamento de Farmacología y Toxicología CINVESTAV-IPN.(1986).
77. Tesis que para obtener el título de Química Farmacéutica Bióloga . **Efecto de Nifedipina, Propranolol y Nitroglicerina sobre Músculo Liso Vasculor.** Sección de farmacología Experimental de la Facultad de Estudios Superiores Cusutitlán Campo -1 (1992).
78. Caltan T.; Grilw H.Haply F.W.. Stewort C.; Weber P.A.Yong **"Internacional Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics Biostatistics"** la Pharmacology Vol 2 Sec-7 Ed. Pergamon Press Ltd. 1st edition (1973) pp 680-710