

326
Zej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

CRISIS HIPERTENSIVA EN PACIENTES
DENTALES TRATADOS CON
BETA-BLOQUEADORES

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A N :
MAYRA ANGELICA PAVON CRUZ
FRANCISCO RAFAEL QUINTERO MOSQUEDA



No Bo
[Firma]

ASESOR: C.D. RAMON RODRIGUEZ JUAREZ

MEXICO, D. F.

1996



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A DIOS

Por haberme regalado la vida
y por haberme dado lo más
bello de mi vida: mi
MADRE.

A MI MAMÁ

Que con su apoyo he logrado
ser lo que soy, que con su
ejemplo, nos has guiado y
ayudado a salir adelante a mí
y a mis hermanos y que con
tu amor nos has guiado por el
camino correcto.

A DIANA

Que con tus consejos, apoyo
y firmeza me has ayudado a
seguir adelante con mis
estudios.

Gracias

A MI MAMÁ EMILIA

Por tu amor y confianza que
me brindaste durante toda mi
vida.

AL DR. ALFONSO

Por brindarme su amistad en
todo momento . Gracias por
compartir su tiempo y
conocimientos conmigo.

A MI ASESOR

Que gracias a su tiempo,
dirección y paciencia ha sido
posible la realización de esta
tesina.

**MAYRA ANGÉLICA
PAVÓN CRUZ**

AGRADECIMIENTOS.

A **DIOS**, que me dió la gracia de la vida
y la capacidad para disfrutarla plenamente.

A mi familia: Este logro se lo debo a ustedes:

Mamá: gracias por acompañarme, por darme
la vida y por estar siempre pendiente de mí.
Te quiero con todo mi corazón y este logro te lo
dedico a tí más que a nadie. GRACIAS.

Papá: gracias por darme las armas necesarias para
defenderme en la vida y haberse preocupado por que
tuviéramos una carrera. Lo quiero mucho.

Clara y Benjamín: gracias por su apoyo y
por todo lo que hemos compartido. Los tengo
siempre en mi corazón. Creo que son los mejores
hermanos que alguien puede tener.

Fr. Salvador O.p: una mención especial para tí por ser
ejemplo para nosotros, por ser un excelente hermano y
amigo y por tanto que he recibido de tí. Que Dios te
bendiga. Te quiero mucho.

Clarita "chiquis": gracias por venir a iluminarnos
la vida con tu alegría y con tus gritos (¡Padallá!)

Oscar y Margarita: sé muy bien que cuento
con su apoyo, gracias.

Lizzete: tu mereces mi agradecimiento de una
manera muy especial por tanto amor y todo el
apoyo que me has dado a pesar de mi manera
de ser. Te voy a estar eternamente agradecido por
todo eso. **Gracias mi amor.**

A mi Gran Maestro y Amigo: **C.D. Ernesto
Barrios Torres**. Espero poder corresponder
algún día a todo lo que recibí de Usted. De sus
manos obtuve la experiencia (y espero que su
paciencia) para la poder atender a mis pacientes
como se merecen. No hay palabras que puedan
expresar mi agradecimiento.

A todos mis amigos: Toño, Nacho, Dr. Jorge Villanueva, Ma. Eugenia, Juan Carlos y todos los que me echaron la mano alguna vez y que me llevaría mucho tiempo mencionar. Gracias.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Odontología: por la formación que recibí en ellas y que me hace ser orgullosamente universitario para siempre.

A todos mis maestros: en especial a aquellos que fueron, sobre todo, mis amigos, y se preocuparon por mi aprendizaje durante todos estos años de estudios. Gracias.

Al Dr. Ramón Rodríguez Juárez que me asesoró en la elaboración de esta tesina brindandome su tiempo y su paciencia. Gracias.

FCO. RAFAEL QUINTERO MOSQUEDA.

**CRISIS HIPERTENSIVA EN PACIENTES DENTALES
TRATADOS CON BETA-BLOQUEADORES**

ÍNDICE.

	Pag.
I. INTRODUCCIÓN.	1
1.ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA CARDIACA.	1
1.1 Generalidades.	1
1.2 Ciclo cardíaco.	3
1.3 Circulación coronaria.	3
1.4 Control nervioso del corazón.	4
2.MECANISMOS REGULADORES DE LA PRESIÓN ARTERIAL.	6
2.1 Sistema nervioso autónomo.	7
2.1.1 Sistema nervioso parasimpático.	7
2.1.2 Sistema nervioso simpático.	8
2.1.3 Catecolaminas.	11
2.1.3.1 Síntesis.	12
2.1.3.2 Almacenamiento.	14
2.1.3.3 Descarga.	15
2.1.3.4 Eliminación de las catecolaminas.	15
2.1.3.5 Clasificación de receptores adrenérgicos.	17
2.2 Mecanismos a corto plazo.	19
2.2.1 Barorreceptores.	19
2.2.2 Quimiorreceptores.	21
2.2.3 Respuesta isquémica del SNC.	21
2.3 Mecanismos a mediano plazo.	22
2.3.1 Sistema renina-angiotensina.	22
2.3.2 Hormona antidiurética .	23
2.3.3 Regulación del riego sanguíneo por los tejidos.	24
2.4 Mecanismos a largo plazo.	25
2.4.1 Sistema riñón-líquidos corporales.	25
3.HIPERTENSIÓN ARTERIAL.	
3.1 Generalidades.	27
3.2 Hipertensión esencial.	27
3.3 Efectos de la hipertensión.	28
3.3.1 Efectos cardíacos.	28
3.3.2 Efectos neurológicos.	29
3.3.3 Efectos renales.	31

3.4 Tratamiento.	31
3.5 Beta-bloqueadores.	33
3.5.1 Clasificación.	35
3.5.2 Propiedades farmacológicas.	38
3.5.3 Efectos metabólicos.	40
3.5.4 Aplicaciones terapéuticas.	41
3.5.5 Efectos adversos.	42
4. CRISIS HIPERTENSIVAS.	44
4.1 Fisiopatología.	45
4.2 Manifestaciones clínicas.	47
4.3 Tratamiento.	47
5. CONCLUSIONES.	50
6. BIBLIOGRAFÍA.	53

INTRODUCCIÓN.

El estrés en que vive la sociedad actual, resulta ser una de las causas principales de hipertensión arterial. La situación socioeconómica altera nuestro organismo de una manera palpable, por lo que un número cada vez mayor de personas padecen, entre otros, trastornos cardiovasculares. De todos estos, la hipertensión parece ser la más común; sin olvidar que es, también, causa de muchas otras enfermedades que llamamos "secundarias".

Sin embargo, los adelantos de la ciencia médica, nos han dado las armas necesarias para contrarrestar los efectos nocivos que encontramos en nuestro medio ambiente.

En los últimos 50 años se han desarrollado numerosos fármacos que ayudan a restablecer la homeostasis circulatoria (bloqueadores de los receptores adrenérgicos, inhibidores de los canales de Ca^{++} , inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de la angiotensina). En este trabajo nos avocaremos a los bloqueadores beta-adrenérgicos.

Podemos decir, a grandes rasgos, que la estimulación de los receptores beta producen vasodilatación (en áreas restringidas), pero más importante, cardioaceleración e incremento de la fuerza de contracción del miocárdio.

De aquí podemos deducir que un bloqueo de estos receptores traerá como consecuencia una vasoconstricción refleja, pero lo básico, una disminución en la frecuencia y la fuerza de contracción cardíaca, con lo cual se reducen las necesidades de oxígeno de las células cardíacas y, por otro lado, un descenso en el nivel de presión arterial.

Sin embargo, como analizaremos a lo largo de este trabajo, la presión arterial depende de muchos factores que pueden modificarla en cualquier momento. Los que en este momento nos ocupan son los receptores alfa adrenérgicos, que dependen del sistema nervioso simpático para producir sus efectos. Estos receptores, generalmente, tienen funciones contrarias, a los receptores beta, es decir, provocan vasoconstricción periférica (entre otros efectos).

Los mediadores químicos que activan a este tipo de receptores, como su nombre lo indica, son la adrenalina y la noradrenalina. Estas sustancias son hormonas secretadas por la médula suprarrenal y las terminaciones nerviosas del sistema nervioso simpático.

Esta secreción se activa principalmente como respuesta al estrés. Por lo tanto, en este tipo de situaciones la concentración sanguínea de catecolaminas está aumentada y el organismo responde ante esto con una serie de reacciones que analizaremos a lo largo de este trabajo.

Esto nos lleva a comprender que, si no hay un mecanismo que fomente la vasodilatación y, por el contrario, sólo están disponibles los mecanismos vasoconstrictores, las resistencias vasculares periféricas estarán aumentadas por la estimulación de las catecolaminas y provocarán un incremento en el nivel de presión arterial, que puede desencadenar una crisis hipertensiva. Debido a que no es un cuadro muy frecuente, contamos con pocos reportes al respecto, sin embargo, como podremos constatar luego de este breve estudio, es una patología que se puede presentar en cualquier momento y por mecanismos relativamente simples.

A lo largo de este trabajo trataremos de comprender los diversos factores que actúan en todos estos fenómenos.

1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA CARDIACA.

1.1 GENERALIDADES.

El corazón es un órgano muscular hueco de consistencia firme, situado en la cavidad torácica, ocupando la parte anterior del mediastino .

Fisiológicamente se divide en dos partes: corazón derecho y corazón izquierdo. Cada parte está compuesta por una aurícula y un ventrículo, que son cámaras huecas encargadas de bombear la sangre.

El corazón derecho recibe la sangre pobre de oxígeno de todo el cuerpo y la lleva a los pulmones para su oxigenación. En la aurícula derecha desembocan las venas cavas superior e inferior y el ramo coronario. La sangre fluye al ventrículo a través del orificio aurículo-ventricular que está cubierto por la válvula tricúspide que evita el flujo retrógrado durante la sístole ventricular. Este ventrículo envía la sangre hacia los pulmones a través de la arteria pulmonar, venciendo la resistencia de la válvula pulmonar que evita el reflujo desde la arteria hacia el ventrículo durante la diástole ; esto constituye la circulación menor o pulmonar.

Una vez que la sangre ha sido oxigenada en los pulmones, regresa al corazón izquierdo por medio de las venas pulmonares, llega a la aurícula y pasa hacia el ventrículo a través del orificio cubierto por la válvula mitral . El ventrículo izquierdo envía la sangre a todo el organismo a través de la aorta, que también tiene su válvula para impedir el reflujo (semilunar aórtica). Esto conforma la circulación mayor o periférica.

Las aurículas funcionan principalmente como cavidad de entrada hacia el ventrículo, pero impulsan también la sangre , aunque con escasa fuerza para ayudar a desplazarla al interior de éste. El ventrículo , a su vez , produce la fuerza principal que impulsa la sangre por la circulación pulmonar o periférica.

Las fibras del músculo cardíaco están formadas por muchas células musculares conectadas en serie entre sí. Las membranas celulares se funden entre sí para formar vasos comunicantes que permiten la difusión casi completamente libre de iones, que fluyen con relativa facilidad siguiendo el eje de las fibras cardíacas, de manera que los potenciales de acción pasen de una célula muscular cardíaca a otra sin dificultad importante. Por tanto, el músculo cardíaco es un sincitio, en el cual las células musculares están tan estrechamente unidas que, cuando una es excitada, el potencial de acción se difunde a todas, pasando de célula a célula lateralmente, a través de las interconexiones en forma de red.

De esta manera, cuando un potencial de acción atraviesa una fibra miocárdica, se propaga de una célula a otra como una onda, provocando una contracción ordenada sucesiva del miocárdio.

Las partes de corazón normalmente laten en sucesión ordenada: la contracción auricular va seguida de la contracción ventricular permitiendo que el corazón expulse la sangre (sístole) y durante la diástole las cuatro cámaras están relajadas, permitiendo que se llenen. El latido cardíaco se origina de un sistema de conducción especializado y se propaga a través de éste a todas las partes del miocárdio. Las estructuras que lo componen son: el nódulo sino-auricular (SA), las vías auriculares internodales, el nódulo aurículo-ventricular (AV), el haz de His y el sistema de Purkinje.

Las diversas partes del sistema de conducción, en condiciones normales, son capaces de descarga espontánea. Sin embargo, el nódulo SA normalmente descarga de manera más frecuente propagándose el estímulo desde él hacia las otras regiones antes de que estas descargen espontáneamente y es, por tanto, el marcapasos cardíaco y su frecuencia de descarga determina la frecuencia a la que late el corazón. Los impulsos generados en el nódulo SA pasan a través del músculo auricular al nódulo AV; de aquí al haz de His y a través de sus ramas, por el sistema de Purkinje, al músculo ventricular.

1.2 CICLO CARDIACO.

El período que va desde el comienzo de un latido hasta el comienzo del siguiente se denomina ciclo cardíaco. Cada ciclo se inicia por la generación espontánea de un potencial de acción en el nódulo SA, que se haya localizado en la pared posterior de la aurícula derecha cerca de la desembocadura de la vena cava superior.

El potencial de acción viaja radialmente por todo el músculo cardíaco a través de las aurículas, convergiendo en el nódulo AV. Debido a que la conducción en el nódulo AV es lenta, hay un retardo cercano a 0.1 seg. antes que la excitación se propague a los ventrículos. Ello permite que las aurículas se contraigan antes que los ventrículos; así actúan como bombas de cebamiento para ellos, y estos luego proporcionan la fuerza mayor para desplazar la sangre por todo el sistema vascular. Normalmente, la sangre fluye sin interrupción desde las grandes venas hasta las aurículas; aproximadamente el 75% pasa sin transición a los ventrículos, incluso antes de que las aurículas se contraigan. Luego, la contracción auricular completa el 25% restante de la repleción ventricular. De hecho, el corazón puede seguir trabajando satisfactoriamente, en condiciones de reposo, aún sin este 25% de eficacia porque, en condiciones normales, tiene capacidad de impulsar 300 a 400% más de sangre que la que necesita el cuerpo en cualquier momento. Por ello, aunque fallen las aurículas, la persona probablemente no notará la diferencia, a menos que haga ejercicio, en cuyo caso presentará signos agudos de insuficiencia cardíaca (disnea).

1.3 CIRCULACIÓN CORONARIA.

Las principales arterias coronarias se hallan en la superficie del corazón y sólo pequeñas arterias penetran en su interior. El riego sanguíneo cardíaco depende casi por completo de estas arterias.

La arteria coronaria izquierda riega fundamentalmente las porciones anterior y lateral del ventrículo izquierdo, mientras que la arteria coronaria derecha suministra sangre a la mayor parte del ventrículo derecho y a la parte posterior del ventrículo izquierdo. El flujo por la arteria coronaria derecha, por lo general, es mayor que en la izquierda.

Casi toda la sangre venosa del ventrículo izquierdo abandona éste siguiendo el seno coronario y la mayor parte de la sangre venosa del ventrículo derecho sigue por las pequeñas venas cardíacas anteriores hacia la aurícula derecha, sin penetrar en el seno coronario.

El riego sanguíneo del ventrículo izquierdo cae durante la sístole, un fenómeno contrario al que sucede con el flujo de sangre por otros lechos vasculares del organismo. La causa de ello es que el músculo ventricular izquierdo comprime fuertemente los vasos intramusculares durante esta fase. En la diástole, se relaja por completo el músculo cardíaco y ya no obstruye el flujo de sangre por los capilares del ventrículo, de manera que la sangre fluye rápidamente durante toda la diástole.

El riego sanguíneo por los capilares coronarios del ventrículo derecho también sufre cambios fásicos durante el ciclo cardíaco pero, debido a que su fuerza de contracción es mucho menor que la del ventrículo izquierdo, estas modificaciones son sólo parciales.

1.4 CONTROL NERVIOSO DEL CORAZÓN.

El corazón está controlado por el sistema nervioso simpático y para simpático. La cantidad de sangre bombeada por el corazón en cada minuto (gasto cardíaco), puede incrementarse más del 100% por estimulación simpática. Por el contrario, también puede descender hasta 0 ó próximo a 0 por estimulación parasimpática.

-Estimulación simpática.

La estimulación simpática provoca un aumento de la frecuencia y la fuerza de contracción cardíaca y, por consiguiente, también aumenta el volumen de sangre

bombeada, así como la presión de expulsión. Este es porque aumenta la frecuencia de descarga del nódulo sinusal y en todas las porciones del corazón crece la velocidad de conducción y el nivel de excitabilidad.

La estimulación simpática libera la hormona noradrenalina que aumenta la permeabilidad de la membrana de la fibra al Na^+ y al Ca^{++} , lo que incrementa la excitabilidad de los miocitos.

Los receptores nerviosos simpáticos alfa (vasoconstricción) y beta (vasodilatación) de las coronarias son abundantes. En general, en los vasos epicárdicos dominan los receptores alfa, mientras que las arterias intramusculares pueden presentar preponderancia de receptores beta.

-Estimulación parasimpática.

La estimulación de los nervios parasimpáticos produce liberación de la hormona acetilcolina en las terminaciones vagales. Esta hormona tiene dos efectos importantes sobre el corazón: 1º disminuye la frecuencia del ritmo en el nódulo sinusal y disminuye la excitabilidad de las fibras de la unión AV, lo que torna más lenta la transmisión del impulso cardíaco hacia los ventrículos; 2º aumenta la permeabilidad de las membranas de las fibras musculares, lo que permite el escape rápido de K^+ hacia el exterior. Esto produce mayor negatividad en el interior de las fibras (hiperpolarización) que torna el tejido menos excitable.

Las fibras nerviosas parasimpáticas hacia el sistema coronario ventricular son tan pocas que sólo tienen un efecto directo muy pequeño de dilatación de las coronarias.

2. MECANISMOS REGULADORES DE LA PRESIÓN ARTERIAL.

La presión arterial es la fuerza ejercida por la sangre para vencer la resistencia de las paredes arteriales por las que circula, para poder llegar a todos los tejidos del organismo.

La resistencia es un factor complejo que tiene en cuenta los cambios de presión durante el ciclo cardíaco en relación con la elasticidad y geometría de las grandes arterias, propiedades de inercia y viscosas de la sangre y resistencia creada por pequeñas arterias musculares y arteriolas. Esto podríamos considerarlo con carácter "intrínseco", pues depende de la sangre y vasos sanguíneos. Sin embargo, hay otros mecanismos que llamaríamos "extrínsecos" y que son indispensables para el buen funcionamiento del sistema circulatorio.

La presión arterial está controlada por diversos mecanismos y depende de muchos factores. Estos mecanismos pueden ser divididos en tres grupos:

- 1.- Los que reaccionan a corto plazo (segundos a minutos);
- 2.- Los que se activan a mediano plazo (en minutos u horas),
- 3.- Los que proporcionan una regulación a largo plazo (días, meses o años).

Para poder comprender el mecanismo de la regulación de la presión, es preciso revisar con anterioridad las funciones del sistema nervioso autónomo.

2.1. SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO.

El sistema nervioso autónomo, conocido también como sistema nervioso visceral y autónomo involuntario, es aquella parte del sistema nervioso que controla las funciones viscerales del organismo, que ayuda a controlar presión arterial, motilidad y secreción gastrointestinal, evacuación vesical, sudoración, temperatura corporal. Una de sus características es la rapidez e intensidad con la que puede modificar las funciones viscerales.

Es activado principalmente por centros localizados en la médula espinal, tallo encefálico e hipotálamo y en porciones de la corteza cerebral. El sistema nervioso autónomo opera por medio de reflejos viscerales. Las señales sensitivas que ingresan en los órganos autonómicos (la médula suprarrenal, el tallo encefálico o el hipotálamo), pueden desencadenar respuestas apropiadas de retorno hacia los órganos viscerales para controlar sus actividades.

Las porciones motoras periféricas del sistema nervioso autónomo están constituidas por neuronas pre y posganglionares. Los cuerpos celulares de las neuronas preganglionares se encuentran situados en la columna intermediolateral gris de la médula espinal o en los núcleos motores homólogos de los nervios craneales. Los axones establecen sinápsis con los cuerpos celulares de las neuronas posganglionares que se encuentran situadas, en todos los casos, fuera del sistema nervioso autónomo. Los axones de las neuronas posganglionares terminan en los efectores viscerales. Anatómicamente, la porción eferente autónoma se divide en dos componentes: sistema nervioso parasimpático y sistema nervioso simpático.

2.1.1 SISTEMA NERVIOSO PARASIMPÁTICO.

Las fibras parasimpáticas abandonan el SNC a través de los nervios craneales III, VII, IX y X, los nervios sacros 2º y 3º y en forma ocasional los nervios sacros 1º

y 4°. Casi todas estas fibras se encuentran en los nervios vagos que se dirigen a las regiones torácica y abdominal del cuerpo, (corazón, pulmones, esófago, estómago, todo el intestino delgado, la mitad proximal del colon, hígado, vesícula, páncreas y las porciones superiores de los uréteres).

Las fibras parasimpáticas secretan la sustancia transmisora sináptica, acetilcolina (ACh).

Esta enzima es sintetizada en las terminaciones nerviosas colinérgicas. La mayor parte de la síntesis ocurre en el axoplasma, fuera de las vesículas, luego es transportada al interior de ellas donde se almacena en una forma muy concentrada hasta que se libera. Una vez secretada, persiste en el tejido durante algunos segundos; luego la mayor parte se divide en un ion acetato y colina, procesos mediados por la enzima acetilcolinesterasa que se encuentra en el tejido conectivo local unida al colágeno y glucosaminoglicanos. La colina formada es transportada en la terminación nerviosa, donde se utiliza de nuevo para la síntesis de acetilcolina nueva.

Por lo general, no existe acetilcolina en la sangre circulante y los efectos de la descarga colinérgica localizada, generalmente son discretos y de corta duración, debido a la gran concentración de acetilcolinesterasa en las terminaciones nerviosas colinérgicas.

2.1.2 SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO.

Está formado por dos cadenas de ganglios que se ubican a ambos lados de la columna vertebral, dos ganglios paravertebrales (celíaco e hipogástrico) y los nervios que se extienden desde los ganglios hasta los diferentes órganos internos. Los nervios simpáticos se originan en la médula espinal, entre los segmentos T₁ y L₂, desde donde pasan primero a la cadena simpática y, desde ahí, a los tejidos y órganos blanco. Cada vía simpática desde la médula espinal hasta el tejido estimulado está compuesto por dos neuronas, una preganglionar y otra posganglionar.

Después de que el nervio raquídeo abandona la columna vertebral, las fibras simpáticas preganglionares dejan el nervio y atraviesan la rama blanca hacia uno de los ganglios de la cadena simpática. El recorrido de las fibras puede ser:

- 1) que hagan sinapsis con neuronas posganglionares en el ganglio en que ingresa,
- 2) pueden dirigirse hacia arriba o abajo de la cadena y hacer sinapsis en uno de los otros ganglios de la misma, o
- 3) pueden recorrer distancias variables pasando por la cadena y luego a través de uno de los nervios simpáticos que irradian hacia afuera a partir de la misma, para terminar, por último, en un ganglio prevertebral.

La neurona posganglionar se origina en uno de los ganglios de la cadena simpática o en uno de los prevertebrales. Las fibras posganglionares discurren hacia su destino en los distintos órganos.

Hay fibras nerviosas simpáticas preganglionares que recorren (sin hacer sinápsis) todo el camino desde las células del asta intermedio lateral de la médula espinal, a través de las cadenas simpáticas, y llegan a la médula suprarrenal. Aquí terminan directamente sobre células especiales que secretan adrenalina y noradrenalina en el torrente sanguíneo.

Estas hormonas tienen casi los mismos efectos en todo el cuerpo que la estimulación simpática directa, pero son bastante más prolongadas (hasta 1 min. ó 2), después de concluida la estimulación.

Los órganos son estimulados en realidad por dos caminos distintos, en forma simultánea: directamente por los nervios simpáticos e indirectamente por las hormonas medulares. Los dos medios de estimulación se apoyan mutuamente y cualquiera puede sustituir habitualmente al otro. El doble mecanismo de la estimulación simpática proporciona un factor de seguridad.

Cuando la estimulación simpática excita un órgano en particular, la estimulación parasimpática suele inhibirlo y viceversa.

En el corazón, la estimulación simpática aumenta la actividad cardíaca global. Esto se logra por un incremento de la frecuencia y de la fuerza del latido cardíaco, es decir, la estimulación simpática aumenta la eficacia del corazón como bomba. En los vasos sanguíneos sistémicos, la función beta del simpático provoca dilatación vascular, en especial cuando las drogas han paralizado los efectos vasoconstrictores alfa simpáticos, que suelen ser mucho más dominantes sobre los efectos beta. La estimulación simpática incrementa la propulsión por el corazón y la resistencia al flujo, lo que suele provocar que la presión arterial aumente en una forma considerable.

El tono simpático mantiene normalmente contraídas casi todas las arteriolas sistémicas hasta aproximadamente la mitad de su diámetro máximo. Al aumentar el grado de estimulación simpática los vasos pueden ser contraídos aún más; por el contrario, al inhibir el tono normal pueden ser dilatados.

El sistema simpático puede descargar como una unidad completa, fenómeno llamado descarga masiva. Esto ocurre cuando el hipotálamo es activado por miedo o dolor intenso, y da como resultado una reacción que abarca todo el cuerpo, denominada respuesta de alarma o de estrés (lucha o huida), que provoca:

- 1.-Aumento de la presión arterial;
- 2.-Aumento del flujo sanguíneo a músculos activos;
- 3.-Aumento de los índices de metabolismo celular de todo el organismo;
- 4.-Aumento de concentración sanguínea de glucosa;
- 5.-Aumento de glucogénesis hepática y muscular;
- 6.-Aumento de fuerza muscular;
- 7.-Aumento de actividad mental; y
- 8.-Aumento de velocidad de la coagulación sanguínea.

2.1.3 CATECOLAMINAS.

Las catecolaminas, secretadas por el sistema nervioso simpático y la médula suprarrenal, participan en la regulación de diversas funciones, en particular para integrar las reacciones a diversos tipos de estrés, que de otra manera pondrían en peligro los mecanismos homeostáticos. La noradrenalina es el principal neurotransmisor del sistema nervioso simpático periférico, en tanto que la adrenalina es el producto primario de la secreción hormonal de la médula suprarrenal.

Muchas de las acciones de los agonistas y los antagonistas que activan o inhiben los receptores adrenérgicos se pueden comprender en términos de los efectos fisiológicos conocidos de las catecolaminas.

Los efectos de estas dos catecolaminas son muy semejantes en algunos sitios, pero difieren en grado importante en otros. Por ejemplo, si bien ambos compuestos estimulan el miocárdio, la adrenalina dilata los vasos sanguíneos que llegan al músculo estriado, en tanto que la noradrenalina produce constricción de los vasos sanguíneos de piel, mucosas y riñón.

La dopamina es una tercera catecolamina. Aunque se encuentra sobre todo en los ganglios basales del SNC, se han identificado terminaciones nerviosas dopaminérgicas y receptores específicos para esta catecolamina en otros sitios del SNC y la periferia.

2.1.3.1 SÍNTESIS.

La síntesis de adrenalina es a partir de la tirosina y por etapas donde participan algunas enzimas. En el caso de las neuronas adrenérgicas, las enzimas que participan en la formación de noradrenalina se sintetizan en los cuerpos celulares de las neuronas y, a continuación, se transportan a lo largo de los axones hasta sus terminaciones. Durante la síntesis dentro del citoplasma ocurren la hidroxilación de la tirosina hasta dopa y la descarboxilación de la dopa hasta dopamina. A continuación, cerca del 50% de la dopamina formada en el citoplasma se transporta de manera activa hasta las vesículas de almacenamiento que contienen beta-hidroxilasa de la dopamina (DBH), donde se convierte en noradrenalina; el resto, que escapó a la captura de las vesículas, se desamina hasta ácido 3,4-bihidroxifenilacético (DOPAC) y, a continuación, se O-metila hasta ácido homovanílico (HVA). La médula suprarrenal tiene dos tipos de células diferentes que contienen catecolaminas: las que guardan noradrenalina y las que tienen primordialmente adrenalina. Las células de esta última población contienen la enzima fentolamina-N-metil transferasa. En dichas células, la noradrenalina formada en los gránulos sale de estos, posiblemente por difusión, y se metila en el citoplasma hasta adrenalina. Esta última reingresa en las glándulas cromafines, donde se almacena hasta su descarga. En el adulto, la adrenalina constituye aproximadamente 80% de las catecolaminas de la médula suprarrenal, la noradrenalina y la dopamina conforman la mayor parte del resto.

TIROSINA

Tirosina-3-monooxigenasa

↓ (Tirosinhidroxilasa)

DOPA

L-aminoácido aromático

↓ (Descarboxilasa)

DOPAMINA

Dopamin-Beta-hidroxilasa

↓

NORADRENALINA

Feniletanolamina

↓ (N-metil transferasa)

ADRENALINA

Esquema tomado de Goodman-Gilman, *Las bases farmacológicas de la terapéutica*.
Pag. 129. Interamericana, 1996.

Un factor importante en la regulación de la síntesis de adrenalina y, por tanto, en el tamaño de las reservas disponibles para su descarga desde la médula suprarrenal es la concentración de glucocorticoides secretados por la corteza suprarrenal. Estas últimas se transportan en alta concentración por el sistema vascular portal intrasuprarrenal directamente hacia las células cromafines de la médula suprarrenal, donde inducen la síntesis de feniletanolamina-N-metil transferasa. Se incrementan las actividades tanto de tirosinhidroxilasa como de DBH en la médula suprarrenal cuando se estimula la secreción de glucocorticoides. Por tanto, cualquier tensión que persista lo suficiente para estimular un incremento de la secreción de corticotropina moviliza

a las hormonas apropiadas, tanto de la corteza suprarrenal (de manera predominante cortisol) como de la médula (adrenalina).

2.1.3.2 ALMACENAMIENTO.

Las catecolaminas se almacenan en vesículas para garantizar su descarga regulada; el almacenamiento en cuestión disminuye el metabolismo intraneural de estos transmisores, lo mismo que su fuga hacia el exterior de la célula. Los transportadores de monoaminas son relativamente promiscuos o pueden transportar, por ejemplo, dopamina, noradrenalina, adrenalina y serotonina.

Las catecolaminas se concentran en las terminaciones nerviosas simpáticas y la captación tisular desaparecerá después de la desnervación. El sistema de transporte de aminas a través de las membranas axoplasmáticas dependen del Na⁺, y lo bloquean de manera selectiva diversos fármacos, entre ellos la cocaína y antidepresores tricíclicos como la imipramina. Este transportador tiene gran afinidad por la noradrenalina, y afinidad un tanto más baja por la adrenalina. El proceso de captación neuronal se ha denominado captación 1. Se han identificado diversos transportadores de neurotransmisores altamente específicos por técnicas de purificación de proteínas o de clonación de la expresión. En realidad estos sistemas de transporte pueden considerarse como blancos (receptores) de fármacos específicos como la cocaína (transportador de dopamina) o la fluoxetina (transportador de serotonina).

Existe también un sistema extraneural de transporte de aminas, denominado captación 2, que manifiesta una afinidad baja por la noradrenalina, y un poco mayor por la adrenalina.

2.1.3.3 DESCARGA.

En la médula suprarrenal, el acontecimiento desencadenante es la liberación de ACh por las fibras preganglionares y su interacción con los receptores nicotínicos sobre las células cromafines para producir despolarización localizada; una etapa sucesiva es la entrada de Ca^{++} en estas células, que da por resultado expulsión del contenido granular por exocitosis y en el que se incluyen adrenalina, ATP, algunos péptidos neuroactivos o sus precursores, cromograninas y dopamín-beta-hidroxilasa.

Asimismo, la entrada del Ca^{++} desempeña una función esencial en el acoplamiento del impulso nervioso, la despolarización de la membrana y la abertura de los canales de Ca^{++} con compuerta de voltaje, con liberación de noradrenalina a niveles de las terminaciones nerviosas adrenérgicas. Las fibras adrenérgicas pueden conservar la excreción de noradrenalina durante períodos prolongados de estimulación sin agotar sus reservas, en tanto que no se trastornen la síntesis y captación del transmisor. Para satisfacer las demandas incrementadas de noradrenalina, entran en acción mecanismos reguladores que abarcan activación de la tirosínhidroxilasa y de la dopamín-beta-hidroxilasa.

2.1.3.4 ELIMINACIÓN DE LAS CATECOLAMINAS.

Las acciones de las catecolaminas terminan en:

- 1) recaptación de las mismas en las terminaciones nerviosas,
- 2) dilución por difusión hacia el exterior del surco del intersticio y captación en sitios extraneuronales, y
- 3) transformación metabólica.

Son dos enzimas las importantes en las etapas iniciales de la transformación metabólica de las catecolaminas: monoaminoxidasa (MAO) y catecol-O-metil transferasa (COMT). Sin embargo resulta evidente que se carece de una vía

enzimática poderosa, como la brindada por la AChE, en el sistema nervioso adrenérgico. La importancia de la recaptación neuronal de las catecolaminas se pone de manifiesto por las observaciones de que los inhibidores de este proceso (cocaína, imipramina) potencian los efectos del neurotransmisor; tienen poco efecto los inhibidores de la MAO y de la COMT. Sin embargo, el transmisor que se libera dentro de la terminación nerviosa es metabolizado por la MAO. La COMT, particularmente la del hígado, desempeña una función de primera importancia en el metabolismo de las catecolaminas endógenas circulantes y administradas. Tanto la MAO como la COMT están distribuidas con amplitud por todo el cuerpo, incluso el encéfalo; las concentraciones más altas de cada una se encuentran en el hígado y riñón. Sin embargo, hay muy poca COMT o ninguna en las neuronas adrenérgicas. Existen diferencias definidas en las ubicaciones citológicas de ambas enzimas; en tanto la MAO se relaciona principalmente con la superficie exterior de las mitocondrias, aún de las que están dentro de las terminaciones de las fibras adrenérgicas, la COMT se localiza sobre todo en el citoplasma. Estos factores tienen importancia tanto para identificar las vías metabólicas primarias que siguen las catecolaminas en diversas circunstancias, como para explicar los efectos de algunos fármacos.

Las mayores proporciones de adrenalina y noradrenalina que entran en la circulación desde la médula suprarrenal o después de administración, o que se liberan por exocitosis a partir de las fibras adrenérgicas, resultan metiladas por la COMT hasta metaadrenalina o normetaadrenalina, respectivamente.

Los inhibidores de la MAO pueden producir incremento en la concentración de noradrenalina, dopamina y 5-HT en el encéfalo y otros tejidos, fenómeno que conlleva diversas consecuencias farmacológicas. No se puede atribuir acción farmacológica alguna sobresaliente a la inhibición de la COMT.

2.1.3.5 CLASIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS.

Para comprender los efectos tan diversos de las catecolaminas y los agentes simpaticomiméticos relacionados debemos conocer la clasificación y las propiedades de los diferentes tipos de receptores adrenérgicos. Aunque relacionados desde el punto de vista estructural, son diferentes los receptores adrenérgicos que regulan los diversos procesos fisiológicos al controlar la síntesis o la descarga de cierta variedad de segundos mensajeros.

Ahlquist postuló por primera vez la existencia de más de un receptor adrenérgico, y propuso las designaciones alfa y beta.

Los receptores beta adrenérgicos se subclasificaron aún en beta₁ (por ejemplo los del miocárdio) y beta₂ (músculo liso y la mayor parte de los otros sitios) porque adrenalina y noradrenalina son, en esencia, equipotentes en los primeros sitios, en tanto que la adrenalina es 10 a 50 veces más potente que la noradrenalina en los últimos. Hace poco se aisló un gen humano que codifica un tercer receptor beta adrenérgico (designado beta₃). Como el receptor beta₃ es cerca de 10 veces más sensible a la noradrenalina que a la adrenalina, y relativamente resistente al bloqueo por antagonistas como el propranolol, puede mediar reacciones a las catecolaminas en sitios con características farmacológicas "atípicas" (por ejemplo tejido adiposo). Sin embargo no se ha dilucidado aún la función de este receptor en la regulación de la lipólisis en el ser humano.

En la actualidad se reconoce también heterogeneidad entre los receptores alfa adrenérgicos. La distinción inicial se basó en consideraciones funcionales y anatómicas cuando se percibió que la noradrenalina y otros agonistas alfa adrenérgicos podían inhibir en grado profundo la descarga de noradrenalina desde las neuronas. De hecho, cuando se estimulan nervios simpáticos en presencia de ciertos antagonistas alfa adrenérgicos, se incrementa en grado notable la cantidad de noradrenalina liberada por cada impulso nervioso. Este efecto inhibitor de

retroalimentación de la noradrenalina sobre su descarga desde las terminaciones nerviosas se encuentra mediado por receptores alfa que desde el punto de vista farmacológico son distintos de los receptores alfa posinápticos clásicos. De conformidad con lo anterior, estos receptores alfa presinápticos se designaron α_2 , en tanto que los receptores alfa excitadores posinápticos se designaron α_1 . Compuestos como la clonidina son agonistas más potentes a nivel de los receptores α_2 que de los α_1 ; en contraste, fenilefrina y metoxamina activan de manera selectiva los receptores α_2 posinápticos. Aunque hay pocas pruebas de que los receptores α_1 -adrenérgicos funcionen de manera presináptica en el sistema nervioso autónomo, hoy está claro que los receptores α_2 adrenérgicos se encuentran también en sitios posinápticos o no sinápticos en diversos tejidos.

-Receptores beta-adrenérgicos.

Los tres receptores beta comparten una identidad de secuencia de aminoácidos cercana a 60% dentro de los dominios supuestos de ampliación de la membrana, donde se encuentra el saco de fijación de ligandos para adrenalina y noradrenalina. Con base en los resultados de la mutagénesis dirigida hacia el sitio, se han identificado aminoácidos individuales en el receptor β_2 adrenérgico que interactúan con cada uno de los grupos funcionales sobre la molécula agonista de catecolamina.

Todos los receptores beta adrenérgicos estimulan a la adenilil ciclasa con interacción con la proteína G_s . La estimulación del receptor produce acumulación de cAMP, activación de la proteína quinasa dependiente del cAMP y trastorno de la función de gran número de proteínas celulares, como resultado de su fosforilación.

-Receptores alfa-adrenérgicos.

Se han clonado seis genes distintos de los receptores alfa adrenérgicos: tres genes α_1 (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}) y tres genes α_2 (α_{2A} , α_{2B} y α_{2C}). Todas las secuencias de aminoácidos deducidas se ajustan al paradigma bien establecido de los receptores acoplados con proteína G que abarcan la membrana. Dentro de los dominios de amplitud de la membrana, los tres receptores α_1 comparten una

identidad aproximada de 75% en cuanto a residuos aminoácidos, al igual que los tres receptores α_2 , pero los subtipos α_1 y α_2 no son más semejantes que lo que son los subtipos α y β (de 30 a 40%).

Una vez analizado el mecanismo de transmisión del sistema nervioso autónomo, podremos comprender mejor la acción de los mecanismos reguladores de la presión arterial.

2.2 MECANISMOS A CORTO PLAZO.

Se encuentran formados fundamentalmente por reflejos nerviosos u otras respuestas neurógenas. Podemos incluir aquí:

- a) Los mecanismos de retroalimentación constituídos por los barorreceptores;
- b) el mecanismo de los quimiorreceptores, y
- c) mecanismos de isquemia del SNC.

Todos ellos comienzan a actuar rápidamente, y son muy poderosos. En general producen vasoconstricción, incrementando secundariamente la frecuencia cardíaca, la contractilidad y proporcionando una mayor capacidad de bombeo, a la vez que contraen las arteriolas. Todas estas acciones ocurren prácticamente al mismo tiempo, tendiendo a incrementar la presión arterial hasta su nivel normal.

2.2.1 BARORRECEPTORES.

Los barorreceptores son terminaciones nerviosas ramificadas que están situadas en las paredes de las grandes arterias de la circulación mayor, y son estimuladas por la distensión.

Se localizan en gran número en las paredes de las arterias carótidas internas, por encima de la bifurcación, en los llamados senos carotídeos, y en las paredes del

cayado de la aorta. También los hay en algunas grandes arterias del tórax y la región cervical, pero en número mucho menor.

Las señales que envían los barorreceptores, al haber un incremento o descenso de la presión, llegan al tracto solitario de la zona bulbar del tronco del encéfalo. Los caminos que siguen las señales carotídeas son a través del nervio de Hering, hacia el glossofaríngeo que llega al bulbo. Los estímulos de los receptores aórticos llegan al mismo sitio a través de los nervios vagos.

Los barorreceptores reaccionan muy rápidamente con los cambios de presión enviando una serie de estímulos hacia el centro vasomotor. Estos estímulos son más numerosos durante la sístole que durante la diástole.

Una vez que las señales llegan al bulbo raquídeo, se producen señales secundarias que inhiben el centro vasoconstrictor y estimulan el centro vagal. Por consiguiente se presenta:

- 1) Vasodilatación de todo el sistema circulatorio periférico, para disminuir la resistencia.
- 2) Disminución de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de contracción.

Por otro lado, la caída de la presión tiene efectos opuestos y de manera refleja se produce incremento de la presión hasta valores normales.

Los barorreceptores sólo responden a cambios bruscos de aumento o disminución de la presión, y tienden a adaptarse al cabo de unos días a cualquier nivel de presión al que queden expuestos. Ante un cambio brusco de presión, los disparos son muy numerosos, pero van disminuyendo gradualmente, hasta que, al cabo de unos días, vuelven a un valor normal, siempre que no haya otra variación en los niveles de presión. Es por esto que la regulación por los barorreceptores no es efectiva a largo plazo.

2.2.2 QUIMIORRECEPTORES.

Los quimiorreceptores son células sensibles a la falta de oxígeno y a los excesos de anhídrido carbónico o hidrogeniones. Se localizan en algunos órganos pequeños de 1 a 2 mm. de tamaño: existen 2 cuerpos carotídeos que están en la bifurcación de las dos carótidas comunes, y varios cuerpos aórticos, adyacentes a la aorta.

Los quimiorreceptores transmiten sus impulsos por medio de fibras nerviosas que se unen a los nervios de Hering y al vago hacia el centro vasomotor.

Los cuerpos carotídeos y aórticos reciben una gran cantidad de sangre por medio de pequeñas arterias, de tal forma que los quimiorreceptores están en contacto estrecho con la sangre arterial. Siempre que la presión arterial baja a niveles críticos, y el flujo sanguíneo está disminuido, los quimiorreceptores son estimulados por la falta de oxígeno y el exceso de dióxido de carbono o iones hidrógeno, que no se eliminan por causa de la lenta circulación.

2.2.3 RESPUESTA ISQUÉMICA DEL SNC.

En condiciones normales, la mayor parte del control nervioso de la presión arterial está dada por los barorreceptores y los quimiorreceptores que se localizan en la circulación periférica, fuera del cerebro. Sin embargo, cuando el flujo sanguíneo en el cerebro mismo, incluyendo el centro vasomotor, está disminuido lo suficiente como para causar isquemia, las propias neuronas del centro vasomotor responden directamente y se estimulan elevando rápidamente la presión hasta un nivel máximo.

Este mecanismo de regulación de la presión es uno de los más poderosos del sistema simpático vasoconstrictor. Si la estimulación de este mecanismo es muy grande, puede llegar incluso a ocluir casi o totalmente algunos vasos periféricos, lo cual, si se prolonga por un espacio suficiente, podría provocar la muerte de los tejidos que se han quedado sin aporte sanguíneo, como en el caso de los riñones.

Como es de suponerse, por su naturaleza tan extrema, este mecanismo sólo se activa cuando el nivel de presión arterial es incompatible con la vida, es decir, cuando las cifras de presión caen por debajo de 60 mmHg, y alcanza su mayor estimulación con presiones de 15 a 20 mmHg

2.3 MECANISMOS A MEDIANO PLAZO.

Estos sistemas reguladores se activan pocos minutos después de una modificación aguda de la presión arterial, y están regidos por:

- a) La vasoconstricción inducida por el sistema renina-angiotensina;
- b) la liberación de la hormona antidiurética (vasopresina);
- c) liberación de catecolaminas (principalmente adrenalina y noradrenalina), y
- d) movimiento de líquidos a través de las paredes capilares.

Estos mecanismos, que se activan en cuestión de minutos u horas, pueden mantener su efecto incluso por días, en caso de necesidad. En este lapso el sistema nervioso puede haberse fatigado, siendo cada vez menos eficaz, por lo que estos mecanismos intermedios adquieren gran importancia.

2.3.1 SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA.

La renina es una enzima proteica que se libera en los riñones y ayuda a corregir los cambios de la presión arterial.

Se sintetiza y se almacena en las células yuxtaglomerulares en forma inactiva llamada prorenina. Al descender la presión arterial los riñones provocan la liberación de renina. Esta enzima actúa sobre una globulina llamada angiotensinógeno, que circula en el plasma, el cual libera la angiotensina I, esto sucede dentro de la pared del vaso sanguíneo o en la superficie del mismo. La angiotensina I da lugar a un péptido denominado angiotensina II. Esta conversión se lleva a cabo en los pulmones,

catalizada por la enzima de conversión de angiotensina (ECA) que se encuentra en el endotelio de los vasos pulmonares.

Durante su permanencia en sangre, la angiotensina II tiene dos efectos fundamentales que tienden a aumentar la presión sanguínea: la vasoconstricción y su capacidad para disminuir la eliminación renal de agua y sal.

En el primero, la constricción de los vasos renales sanguíneos disminuye el flujo renal. En consecuencia, se filtra menos líquido a nivel glomerular. Además, el paso lento de líquidos por los capilares peritubulares disminuye la presión en ese nivel y permite una reabsorción osmótica rápida. Ambos mecanismos provocan disminución de la formación de orina.

La angiotensina II, también estimula la liberación de aldosterona en las glándulas suprarrenales, la cual aumenta la reabsorción de sodio en los túbulos renales, y la retención de agua, e incrementa el volumen de líquido extracelular aumentando secundariamente la presión.

2.3.2 HORMONA ANTIDIURÉTICA O VASOPRESINA (ADH).

Se forma en el hipotálamo pero se distribuye por los axones nerviosos hasta la hipófisis posterior, de donde se secreta hacia la sangre. Su acción vasoconstrictora es incluso mayor que la de la angiotensina, sin embargo su mecanismo de regulación de la presión se basa principalmente en su capacidad para controlar la reabsorción de agua en los túbulos renales.

Funciona cuando un aumento de la osmolalidad (principalmente un exceso de sodio y los aniones que lo acompañan) estimula los receptores hipotalámicos, lo que induce la secreción de ADH por la hipófisis posterior. La vasopresina aumenta la permeabilidad al agua de las porciones terminales de los túbulos distales, los túbulos colectores corticales y los túbulos colectores medulares, determinando un aumento de la conservación de agua por los riñones.

La reabsorción de agua con pérdida de sodio y otros solutos, produce un cambio en la osmolalidad, corrigiendo la concentración excesiva de líquido extracelular. Por lo contrario, si la concentración no es suficiente, se forma menos ADH y la orina elimina el exceso de agua, con lo cuál se concéntran los líquidos corporales hasta normalizarse.

2.3.3 REGULACIÓN DEL RIEGO SANGUÍNEO POR LOS TEJIDOS.

Cada tejido del organismo tiene la capacidad de regular su propio flujo sanguíneo, con base en sus necesidades de aporte de oxígeno, provisión de nutrientes, extracción de elementos de deshecho.

El flujo sanguíneo hacia cada tejido suele estar regulado al nivel mínimo que satisface sus necesidades, ni más ni menos. Esta manera tan precisa de regulación evita que algún tejido sufra carencias nutricionales, pero también conserva el mínimo esfuerzo para el corazón.

En este sistema juegan un papel importante los esfínteres capilares, que son los que regulan el paso de la sangre y los nutrientes a los tejidos.

Para todo esto el organismo cuenta con toda una gama de sustancias (adrenelina y noradrenalina, angiotensina, vasopresina y otros agentes vasodilatadores) que ayudan a la regulación de la presión y el flujo sanguíneo, que se activan durante situaciones especiales como el ejercicio, alarma o secreción de algunas otras sustancias por parte de los tejidos, que generan una respuesta refleja en el sistema de regulación de la presión arterial.

2.4 MECANISMOS A LARGO PLAZO.

Están dados por el papel del riñón en el control de líquidos y electrolitos.

En algunas ocasiones, este mecanismo puede funcionar por tiempo indefinido, normalizando la presión siempre que la eliminación de agua y sal por los riñones sea normal.

Así pues, la regulación de la presión arterial comienza con las medidas necesarias para mantener la vida, en las que el SNC desempeña un factor fundamental; continúa con los sistemas intermedios de regulación y, finalmente, se estabiliza a largo plazo gracias al mecanismo riñón-líquidos corporales.

Todos estos mecanismos están íntimamente ligados y van interaccionando para su buen funcionamiento.

2.4.1 SISTEMA RIÑÓN LÍQUIDOS CORPORALES.

Este sistema resulta a la par de simple y eficaz: un exceso de líquido extracelular en el organismo, aumenta la presión arterial. Esto tiene un efecto directo sobre los riñones que aumentan la excreción renal de líquidos y se normaliza la presión.

En el ser humano, un ligero aumento de la presión arterial puede duplicar la diuresis (diuresis de presión) y también la pérdida de sodio (natriuresis de presión).

El mecanismo global por el que el aumento de volumen incrementa la presión arterial es:

- 1-aumento de líquido extracelular que,
- 2-aumenta el volumen sanguíneo y, a su vez,
- 3-eleva la presión media de llenado circulatorio,
- 4-aumentando el retorno venoso de sangre hacia el corazón y,
- 5-aumenta el gasto cardíaco y
- 6-la presión arterial.

-El cloruro de sodio y sus efectos.

El cloruro de sodio (NaCl) tiene un papel fundamental en la regulación de la presión arterial, pues no se elimina tan rápidamente como el agua. A medida que la sal se acumula en el organismo, tiende a aumentar el volumen extracelular por dos mecanismos:

- 1) Incrementa la osmolalidad de los líquidos corporales, lo cuál estimula el “centro de la sed”.
- 2) El aumento de la osmolalidad también estimula el hipotálamo y a la hipófisis posterior para secretar hormona antidiurética. Gracias a todo esto, el riñón absorbe grandes cantidades de agua, disminuyendo el volumen de orina y aumentando el volumen de líquido extracelular.

3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

3.1 GENERALIDADES.

Se considera hipertensión a una elevación anormal crónica de la presión arterial media por encima del límite aceptado como normal. Habitualmente se considera que la presión arterial media es elevada cuando es mayor de 100mmHg, lo que suele ocurrir cuando la presión arterial diastólica es superior a 90mmHg y la sistólica superior a 135-140mmHg.

La hipertensión arterial se clasifica en:

- a) Hipertensión primaria o esencial o idiopática.
- b) Hipertensión secundaria
 - renal -neurógena
 - endócrina
- c) Hipertensión maligna.

3.2 HIPERTENSIÓN ESENCIAL.

Se dice que cerca del 90% de las personas que padecen hipertensión, sufren de hipertensión "esencial". Esto significa simplemente que no se conocen las causas que la originan.

Algunas características de la hipertensión esencial grave son las siguientes:

- 1) La presión arterial media se incrementa en un 40 a 60 %.
- 2) El flujo sanguíneo renal disminuye durante las etapas tardías a cerca de la mitad de lo normal.
- 3) La resistencia al flujo sanguíneo por los riñones disminuye 3 ó 4 veces.
- 4) A pesar de la gran disminución del flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular suele estar muy próxima a lo normal. El motivo es que la presión arterial elevada

sigue produciendo una filtración suficiente de líquido por los glomérulos hacia los túbulos renales.

5) El gasto cardíaco es prácticamente normal.

6) La resistencia periférica total está incrementada en un 40 a 60%, aproximadamente lo mismo que la presión arterial.

Un hallazgo importante en los pacientes de hipertensión esencial, es que los riñones no excretarán cantidades suficientes de sal y agua, a menos que la presión arterial sea elevada. Esto parece deberse a la disminución del flujo sanguíneo cuando la presión se lleva a niveles normales de manera artificial.

3.3 EFECTOS DE LA HIPERTENSIÓN.

Después de un período latente, asintomático, aparecen las manifestaciones clínicas que reflejan el cuadro patológico causante del estado hipertensivo. Los efectos que ejerce el avance de la lesión vascular sobre los sistemas cardíaco, renal y nervioso central, son los más notorios y a menudo son los causantes de la enfermedad sintomática y la muerte.

3.3.1 EFECTOS CARDIACOS.

La compensación cardíaca por la carga de trabajo excesivo impuesto por la elevación de la presión sistémica, al principio está sostenida por la presencia de hipertrofia ventricular izquierda. Sin embargo, poco a poco esta función disminuye, se dilata y aparece la insuficiencia cardíaca.

La hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo reduce la cavidad y disminuye su distensibilidad, lo que dificulta su llenado desde la aurícula y determina una contracción más enérgica de ésta cámara auxiliar.

Por su parte, la circulación coronaria no se desarrolla paralelamente a esta hipertrofia, lo que va determinando una disminución en el aporte de oxígeno y la presencia consecuente de angina de pecho.

La mayoría de las muertes por hipertensión, se deben a infarto del miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva.

3.3.2 EFECTOS NEUROLÓGICOS.

Pueden consistir en lesiones en el SNC y en la retina.

En pacientes con hipertensión es frecuente la disfunción del SNC. La cefaleas occipitales, más frecuentes por la mañana, son uno de los síntomas más notables de la hipertensión. También pueden observarse mareos, inestabilidad, vértigo, tinnitus, alteraciones visuales, o síncope, pero las manifestaciones más graves se deben a oclusión vascular, hemorragia o encefalopatías.

El infarto cerebral es secundario a la mayor aterosclerosis observada en los pacientes hipertensos. La hemorragia cerebral es consecuencia de la elevación de la presión arterial y del desarrollo de microaneurismas vasculares (aneurismas de Charcot-Bouchard).

La mayor parte de las hemorragias intracerebrales hipertensivas evolucionan en unos cuantos minutos, aunque pueden ser 30 ó 60 minutos o más.

En cuanto a los problemas retinianos encontramos que a medida que aumenta la gravedad de la hipertensión, aparece espasmo focal y estrechamiento progresivo general de las arteriolas, así como la aparición de hemorragias, exudados y papiledema. Estas lesiones pueden producir escotomas, visión borrosa y aún ceguera.

Estas manifestaciones brindan un campo excelente para el estudio del desarrollo de la hipertensión, pues las arteriolas y arterias de la retina son las únicas que pueden ser examinadas directamente. Existe, pues, una clasificación de los cambios retinianos

en la hipertensión que proporciona un excelente medio de evaluación. Es la clasificación de Keith-Wagener-Barker.⁽¹⁵⁾

Clasificación de la retinopatía hipertensiva.

Grado	Arteriolas				
	Estrecha- miento general. Relación AV*	Espasmo focal +	Hemorragias	Exudados	Edema de papila
Normal	3:4	1:1	0	0	0
Grado I	1:2	1:1	0	0	0
Grado II	1:3	2:3	0	0	0
Grado III	1:4	1:3	+	+	0
Grado IV	Cordones finos fibrosos	Obliteración del flujo distal	+	+	+

*Relación entre el diámetro arteriolar y venoso.

+Relación entre los diámetros de la región del espasmo y la arteria proximal.

Tomado de Harrison, *Principios de Medicina Interna*. Pag 1291, Interamericana, 1994.

3.3.3 EFECTOS RENALES.

Las lesiones de las arterias aferentes y eferentes y de los capilares glomerulares, son las lesiones vasculares renales más comunes, y dan por resultado una velocidad de filtración glomerular disminuída, y disfunción tubular. La proteinuria y la hematuria microscópica se deben a lesiones glomerulares.

Estas lesiones pueden provocar necrosis en estos órganos con la consecuente insuficiencia y la muerte.

3.4 TRATAMIENTO.

La presión arterial es el producto del gasto cardíaco y la resistencia periférica. Los fármacos disminuyen la presión mediante efectos sobre cualquiera de estos dos elementos. El método habitual para tratar pacientes con hipertensión es proporcionar tratamiento no farmacológico como estrategia inicial. Es decir, en primer lugar se recomienda un cambio en el estilo de vida y la dieta.^(4,18)

“Cuando este estilo de vida diferente se combinó con bajas dosis de medicamentos antihipertensivos, resultó una palpable reducción dela presión sanguínea”.⁽¹⁰⁾

Una vez que la terapia farmacológica se instituye, el médico cuenta con un gran número de opciones divididas en 6 grandes grupos, que pueden clasificarse según sus sitios o mecanismos de acción.^(4,6,10,14,18)

En general, los medicamentos disminuyen el gasto cardíaco al inhibir la contractilidad miocárdica o reducir la presión de llenado ventricular. También reducen la resistencia periférica al actuar sobre el músculo liso para generar relajación de los vasos de resistencia, o al interferir con la actividad de los sistemas que producen constricción.⁽¹⁴⁾

Estos 6 grupos se dividen de la siguiente forma:

- Diuréticos
- Simpaticolíticos
- Vasodilatadores
- Bloqueadores de los canales de calcio
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- Antagonistas de los receptores de angiotensina II.^(4,6,14,18)

Entre todas estas opciones, los investigadores, en general, recomiendan el uso de diuréticos en adición con beta-bloqueadores (si no están contraindicados).^(4,6,10,18)

En un informe reciente del Comité Nacional Conjunto de EEUU para la Detección, Evaluación y Tratamiento de la Presión Arterial Elevada (JNC-V por sus siglas en inglés) se recomienda como terapia inicial.^(8,11)

“Los diuréticos y los beta-bloqueadores son los únicos que se han usado en ensayos clínicos controlados de larga duración y que han demostrado reducir la morbimortalidad”.⁽¹¹⁾

Sin embargo, el JNC-V advierte que la elección de estos fármacos se aconseja “a menos que estén contraindicados o sean inaceptables, o a menos que haya indicaciones especiales para otros agentes”.^(4,6,18)

“La hipertensión coexiste frecuentemente con otras patologías que requieren que el uso de fármacos sea útil, no ya para reducir la presión arterial, sino también para mejorar o no agravar la enfermedad concomitante”.⁽⁴⁾

Ante todo esto, los bloqueadores de los canales de calcio y los inhibidores de la ECA “se han ido haciendo más populares”.⁽¹⁸⁾

3.5 BETA-BLOQUEADORES.

La acción divergente de las catecolaminas en tejidos similares ha sido causa de innumerables teorías, que convergieron en la hipótesis de Ahlquist de que los efectos de las catecolaminas eran mediados por los receptores alfa y beta adrenérgicos. Ahlquist probó una serie de catecolaminas sobre una larga variedad de órganos y sistemas en diferentes especies. En 1948 publicó un artículo: "Estudio de los receptores adrenotrópicos". En él expuso que "existen 2 tipos de receptores adrenérgicos que se distinguen por su sensibilidad relativa a una serie de aminas simpatomiméticas, estructuralmente muy próximas a la epinefrina. El receptor alfa se asocia a la mayor parte de las funciones excitadoras (vasoconstricción, estimulación del útero, de la uretra y del músculo dilatador de la pupila) y a una función inhibitoria importante (relajación intestinal). El receptor beta está asociado a la mayor parte de las funciones inhibitorias (vasodilatación, inhibición del útero y de la musculatura bronquial) y a una función excitadora (estimulación cardiaca)".⁽²⁰⁾

Con este concepto los investigadores empezaron a estudiar los aspectos fundamentales de los receptores autonómicos, utilizando compuestos agonistas y antagonistas.

El primer agente antagonista para receptores beta fue el dicloro- isoproterenol (1958 Slater).⁽²⁰⁾ Pero este compuesto es un agonista parcial, lo cuál impedía su aplicación clínica segura. "En perros vagotomizados, la inyección intravenosa de dicloro-isoprenalina producía, al contrario, un aumento discreto de la fuerza contráctil y de la frecuencia cardiaca durante más de una hora, así como una caída transitoria de la presión arterial de una duración inferior a 15 minutos".⁽²⁰⁾

Black y Stephenson, en un estudio publicado en el "Lancet" describían las propiedades del pronetalol (Alderín). A pesar de sus efectos favorables en fibrilación y taquicardia y su eficacia en el tratamiento de la angina de pecho, el pronetalol tenía

una vida media muy corta y su penetración en el SNC se acompañaba de efectos secundarios desagradables no específicos.

Surge entonces el propranolol (Inderal), que era 10 veces más activo que el pronetolol. "Esto prometía el poder utilizarlo en clínica en dosis mucho más bajas induciendo una reducción de la incidencia de efectos secundarios neurológicos".⁽²⁰⁾

El propranolol es un antagonista beta-adrenérgico desprovisto de actividad agonista, y es considerado el prototipo contra el que se comparan los otros antagonistas beta. El desarrollo posterior de las investigaciones de estos fármacos dió lugar a compuestos con diferentes propiedades:

- afinidad por los receptores beta₁ o beta₂,
- actividad simpatomimética intrínseca (efecto agonista parcial),
- bloqueo de los receptores alfa-adrenérgicos
- diferencias en la solubilidad en lípidos o agua,
- capacidad para inducir vasodilatación,
- propiedades farmacocinéticas generales.

Todas estas características son de gran importancia en la elección del fármaco para un paciente determinado.

El propranolol tiene afinidad por los receptores beta₁ y beta₂, por lo que es una antagonista no selectivo, pero también carece de actividad agonista (es antagonista puro).

Otros compuestos como el metoprolol y el atenolol tienen afinidad mayor por los receptores beta₁ que por los beta₂, por lo que se llaman selectivos, aunque esta selectividad no es completa, pues puede perderse en dosis elevadas.⁽¹⁸⁾ Diversos bloqueadores beta (pindolol, acebutolol) activan a los receptores beta en parte, en ausencia de catecolaminas.

Una actividad simpatomimética importante sería contraproducente con respecto a la reacción deseada de un antagonista beta; sin embargo, una actividad leve podría beneficiar previniendo, por ejemplo, la bradicardia profunda.

Existen otros beta-bloqueadores que también actúan sobre los receptores alfa, como el labetalol y carvedilol. El celiprolol es un fármaco antagonista beta₁ y agonista beta₂, lo que promueve la vasodilatación.

3.5.1 CLASIFICACIÓN.

Los beta-bloqueadores pueden dividirse como ya se mencionó anteriormente en: no selectivos, selectivos, mixtos (alfa y beta) y de acuerdo a la presencia o ausencia de actividad simpaticomimética intrínseca.

-Antagonistas no selectivos.

-Propranolol. En vista de la amplia experiencia con el propranolol, se ha convertido en un fármaco útil como prototipo. El propranolol interactúa con igual afinidad con los receptores beta₁ y beta₂, carece de actividad simpaticomimética intrínseca y no bloquea los receptores alfa-adrenérgicos.

El propranolol es muy lipófilo y se absorbe casi por completo por la vía oral. Sin embargo, una parte del fármaco se metaboliza en el hígado durante su primer paso por la circulación porta; en promedio, sólo llega a la circulación general una proporción de 25% aproximadamente. Además, existe gran variación entre los individuos en la depuración pregeneral del propranolol por el hígado; esto contribuye a la enorme variabilidad de las concentraciones plasmáticas (aprox. 20 veces) después de la administración oral del fármaco, y contribuye a la gran variedad de dosis en términos de eficacia clínica. El grado de extracción hepática del propranolol disminuye al incrementar la dosis. Se puede aumentar la biodisponibilidad del propranolol mediante ingestión concomitante de alimentos y durante la administración prolongada del fármaco.

El propranolol tiene un gran volumen de distribución y entra con facilidad en el SNC. Casi 90% del fármaco en la circulación se encuentra fijo a proteínas plasmáticas. Se metaboliza de manera extensa, y la mayor parte de los metabolitos

aparecen en la orina. Un producto del metabolismo hepático es el 4-hidroxiopropranolol, que tiene alguna actividad antagonista beta-adrenérgica.

Los enantiómeros del propranolol y otros bloqueadores beta son las formas activas del fármaco. Parte del enantiómero del propranolol se capta en las terminaciones nerviosas simpáticas y se descarga cuando se produce estimulación nerviosa simpática.

-Cardioselectividad.

La cardioselectividad no es cardioespecificidad, porque los fármacos de este grupo también ejercen una cierta acción en los receptores beta₂, aunque mucho menor. Esta cardioselectividad sugiere que el efecto del fármaco será importante a nivel corazón, pero prácticamente nulo a nivel periferia.

Estos beta-bloqueadores producen menos efecto en la resistencia de vías aéreas que los no selectivos. (De gran importancia en el tratamiento de asma).

Muchos investigadores han demostrado que en algunos efectos, no hay diferencia significativa entre estos dos medicamentos, sin embargo, las pequeñas discrepancias en algunos padecimientos, como el caso del paciente diabético, hacen de los bloqueadores selectivos la opción más viable.⁽⁶⁾

-Metoprolol. Es un antagonista adrenérgico beta₁-selectivo carente de actividad simpaticomimética intrínseca.

El metoprolol se absorbe casi por completo por la vía oral, pero su biodisponibilidad es relativamente baja (casi de 40%) a causa del metabolismo de primer paso. Las concentraciones plasmáticas del fármaco varían con amplitud (hasta 17 veces), quizá por diferencias de origen genético en la tasa de metabolismo. El metoprolol se metaboliza en grado extenso por acción del sistema de monooxigenasa hepática y sólo se recupera en cambios de la orina 10% del fármaco administrado. La vida media del metoprolol es de 3 a 4 horas.

-Bloqueadores mixtos.

El primer fármaco de este tipo fué el labetalol, que fué dotado de una actividad bloqueadora alfa asociada al bloqueo beta. Posteriormente, se han desarrollado muchos otros antihipertensivos híbridos. Consisten, en esencia, en bloqueadores beta (selectivos o no) con una acción vasodilatadora asociada.

El carvedilol es el fármaco más difundido de este grupo. La acción vasodilatadora del carvedilol se basa en el bloqueo de los receptores alfa₁.

-Acción simpatomimética intrínseca.

Estos fármacos bloqueadores también promueven la vasodilatación. Entre los más representativos está el celiprolol que estimula los receptores beta₂ mientras bloquea los beta₁, tiene además otro efecto vasodilatador no dilucidado.

“El uso de fármacos mixtos o híbridos se ha sugerido por varias razones:

- a) su acción farmacológica les haría más adecuados desde el punto de vista fisiopatológico en la hipertensión arterial, al poseer un mayor efecto en la reducción de las resistencias periféricas;
- b) podrían tener un efecto más favorable sobre la isquemia miocárdica, atribuido a la reducción de la poscarga asociada a la vasodilatación. Se ha descrito también la limitación experimental del área de necrosis bajo carvedilol, atribuída no sólo a menor poscarga sino también a una posible prevención de la sobrecarga celular de calcio por bloqueo de los receptores alfa₁ miocárdicos o a un efecto asociado de bloqueo de los canales de calcio;
- c) menor depresión del inotropismo ventricular o, incluso, en el caso del celiprolol, incremento ligero del mismo por un mecanismo no aclarado; y
- d) menor tasa de efectos indeseables, al ser algunos de estos (como la vasoconstricción) debidos al bloqueo de los receptores beta₂ por los bloqueadores beta clásicos y por el contrario, ser dichos receptores estimulados por fármacos como el celiprolol.”⁽²⁰⁾

-Solubilidad en lípidos.

El atenolol y el nadolol son los menos liposolubles de los beta bloqueadores. Esto se manifiesta en dos ventajas clínicas importantes: 1) en razón de que se escapan a la inactivación hepática, permanecen como fármacos activos en el plasma por mucho más tiempo, permitiendo que se administre una sola dosis al día; y 2) dado que no penetran en el cerebro con facilidad, causan menos efectos secundarios sobre el SNC. Sin embargo, con las altas dosis utilizadas en el tratamiento de la hipertensión, la administración una vez al día es eficaz en la mayoría, si no es que en todos los beta-bloqueadores. No se han publicado estudios comparativos controlados a cerca de los efectos secundarios sobre el SNC, pero en vista de la tasa elevada de depresión con el propranolol, esto podría ser una importante ventaja de los fármacos menos liposolubles.

3.5.2 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

El bloqueo de los receptores beta tiene poco efecto en el corazón normal del individuo en reposo, pero ejerce efectos profundos cuando domina el control simpático del corazón, como sucede durante el ejercicio o el estrés.

-Aparato cardiovascular.

Los principales efectos terapéuticos de los antagonistas beta-adrenérgicos, se ejercen en el aparato cardiovascular. Lógicamente el efecto será distinto en sujetos normales y en sujetos con enfermedad cardiovascular como hipertensión o isquemia miocárdica.⁽⁶⁾

Como las catecolaminas tienen acciones cronotrópicas e inotrópicas positivas, ^(21,26) los antagonistas beta-adrenérgicos disminuyen la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica.⁽²⁴⁾

Cuando se activa el sistema nervioso simpático, como sucede durante el ejercicio y el estrés, los antagonistas beta-adrenérgicos atenúan el incremento esperado de la

frecuencia cardiaca. La administración de antagonistas beta a corto plazo, disminuye el gasto cardiaco; la resistencia periférica aumenta a consecuencia del bloqueo de los receptores beta₂ vasculares y de los efectos simpáticos compensadores que activan a los receptores alfa-adrenérgicos vasculares. Sin embargo, con el empleo a largo plazo de los antagonistas beta, la resistencia periférica total retorna a valores iniciales.

Los antagonistas beta tienen un efecto importante en el ritmo y el automatismo cardiacos. Los antagonistas beta reducen el ritmo sinusal, disminuyen el ritmo espontáneo de despolarización de los marcapasos ectópicos, vuelven lenta la conducción en las aurículas y en el nodo AV e incrementan el período refractario funcional del nodo AV.^(11,14)

Los efectos cardiovasculares de los agonistas beta-adrenérgicos son más evidentes durante el ejercicio dinámico. En presencia de bloqueo de los receptores beta, se atenúan los incrementos de la frecuencia cardiaca y de la contractilidad miocárdica inducida por el ejercicio. Sin embargo, el aumento del gasto cardiaco así inducido se ve menos afectado, gracias a un aumento del volumen de contracción. Los efectos de los antagonistas beta durante el ejercicio son análogos, en cierto grado, a los cambios que se producen con el envejecimiento normal.⁽²⁶⁾ En ancianos sanos, los incrementos de la frecuencia cardiaca inducidos por las catecolaminas son menores que en personas jóvenes. Sin embargo, el aumento del gasto cardiaco en los ancianos puede preservarse mediante un aumento de volumen por contracción durante el ejercicio. Los bloqueadores beta tienden a disminuir la capacidad de trabajo, como se ha visto por sus efectos en el esfuerzo físico intenso y constante a corto plazo o más prolongado.

Los agentes beta₁ selectivos pueden alterar en menor grado el rendimiento durante el ejercicio que los antagonistas no selectivos. El bloqueo de los receptores beta puede atenuar la activación del metabolismo de la glucosa y la lipólisis que inducen las catecolaminas.⁽¹⁷⁾

El flujo sanguíneo arterial coronario se incrementa durante el ejercicio o el estrés para satisfacer las demandas metabólicas del corazón. Al aumentar la frecuencia cardiaca, contractilidad y presión diastólica, las catecolaminas incrementan la demanda miocárdica de oxígeno. Los antagonistas beta disminuyen los efectos de dichas hormonas en los aspectos determinantes del consumo miocárdico de oxígeno.

-Actividad antihipertensora.

Los antagonistas beta-adrenérgicos no producen reducción de la presión arterial en pacientes normotensos. Sin embargo, si la disminuyen en sujetos hipertensos. No se sabe a ciencia cierta cuál es el mecanismo que provoca este efecto. La descarga de renina desde el aparato yuxtglomerular recibe el estímulo simpático, y los antagonistas beta bloquean este efecto. Sin embargo no es tan clara la relación entre este fenómeno y la disminución de la presión arterial.

Los receptores beta presinápticos potencian la descarga de noradrenalina desde las neuronas simpáticas, pero no está clara la importancia de la descarga disminuída de noradrenalina para los efectos antihipertensivos de los antagonistas beta-adrenérgicos. Aunque no es común esperar que los bloqueadores beta reduzcan la contractilidad del músculo liso vascular, la administración prolongada de estos fármacos en pacientes hipertensos acaba por producir disminución de la resistencia vascular periférica. No se ha identificado el mecanismo de tan importante efecto, pero esta reducción retrasada de la resistencia periférica ante un decremento persistente del gasto cardiaco parece explicar gran parte de los efectos antihipertensivos de estos fármacos.

3.5.3 EFECTOS METABÓLICOS.

Los antagonistas beta modifican el metabolismo de carbohidratos y lípidos. Las catecolaminas promueven la glucogenólisis y movilizan la glucosa por reacción a la hipoglucemia. Los bloqueadores beta no selectivos pueden afectar de manera adversa la recuperación de la hipoglucemia en los diabéticos dependientes de insulina. Deben

emplearse antagonistas beta-adrenérgicos con gran precaución en los pacientes con diabetes lábil. Es preferible un compuesto beta₁-selectivo, puesto que estos fármacos no retrasan tanto la recuperación de la hipoglucemia. Todos los bloqueadores beta enmascaran la taquicardia que se observa de manera característica en caso de hipoglucemia, lo cual niega al sujeto un signo importante de advertencia.

Los receptores beta median la activación de la lipasa sensible a las hormonas en las células grasas, lo cual da por resultado descarga de ácidos grasos libres en la circulación. Este incremento del flujo de ácidos grasos es una fuente energética importante para el músculo en ejercicio. Los antagonistas beta pueden atenuar la descarga de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo.

Los agonistas beta disminuyen la concentración plasmática de K⁺ al promover la captación del ion, de manera predominante hacia el interior del músculo estriado. El ejercicio incrementa la salida de K⁺ desde el músculo estriado. Las catecolaminas tienden a amortiguar el incremento de K⁺ al aumentar su entrada al músculo. Los agentes de bloqueo beta anulan este efecto amortiguador. El incremento notable en la concentración de adrenalina que se produce en caso de estrés puede generar hipopotasemia que predispondría a las arritmias cardíacas.

3.5.4 APLICACIONES TERAPÉUTICAS.

Los antagonistas beta adrenérgicos se utilizan ampliamente para tratar la hipertensión y la angina. En muchos sujetos se emplean también para tratar las arritmias supraventriculares y ventriculares.

Se ha dedicado gran atención al empleo de los antagonistas beta para tratar el infarto agudo del miocárdio y prevenir las recurrencias en pacientes que sobreviven a un primer ataque. En diversas pruebas se ha demostrado que la administración intravenosa de antagonistas beta-adrenérgicos, como metoprolol o atenolol, durante las fases incipientes del infarto agudo del miocárdio puede disminuir la mortalidad en

casi 10%. No se ha dilucidado el mecanismo preciso, pero los efectos favorables de los antagonistas beta pueden originarse de la disminución de la demanda miocárdica de oxígeno, redistribución del flujo sanguíneo miocárdico, reducción de la concentración de ácidos grasos libres en el plasma, y de los efectos antiarrítmicos. En estudios sobre la prevención secundaria se ha demostrado que propranolol, metoprolol, atenolol y timolol disminuyen la tasa de mortalidad cuando el fármaco se inicia dentro de las primeras semanas del infarto del miocárdio.

3.5.5 EFECTOS ADVERSOS.

Los efectos adversos más frecuentes de los antagonistas beta-adrenérgicos son consecuencias farmacológicas del bloqueo de los receptores beta; son infrecuentes las reacciones adversas graves no relacionadas con el bloqueo de los receptores beta.

-Aparato cardiovascular.

Los antagonistas beta-adrenérgicos inducen insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes sensibles, puesto que el sistema nervioso simpático ofrece un apoyo crucial para la función cardíaca en muchos individuos que tienen trastornos de la función miocárdica. El bloqueo beta puede generar o exacerbar la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca compensada, infarto agudo del miocárdio o cardiomegalia. No se sabe si los antagonistas beta que poseen actividad simpaticomimética intrínseca o propiedades vasodilatadoras periféricas son más seguros en estos casos. Sin embargo, se ha puesto interés en el empleo de los antagonistas beta-adrenérgicos para tratar la insuficiencia cardíaca en sujetos determinados.

La bradicardia es una reacción normal al bloqueo beta; sin embargo, en pacientes con defectos parciales o completos de la conducción aurículo-ventricular, los antagonistas beta pueden producir bradiarritmias que ponen en peligro la vida. Se requiere precaución particular en sujetos que están tomando otros fármacos, como

verapamil o diversos antiarrítmicos que pueden trastornar la función sinodal o la conducción auriculoventricular.

La interrupción repentina de la administración de antagonistas beta después de tratamiento prolongado puede agravar la angina e incrementar el riesgo de muerte repentina. No está claro el mecanismo subyacente, pero está bien establecido que se produce incremento de la sensibilidad a los agonistas beta en los pacientes que se han sometido a tratamiento prolongado con algunos antagonistas beta-adrenérgicos después de interrumpir de manera repentina la administración del bloqueador. Este incremento de la sensibilidad se puede atenuar mediante disminución progresiva de la dosis del bloqueador beta durante varias semanas, antes de interrumpirlo por completo. No se conocen estrategias óptimas para interrumpir la administración de bloqueadores beta, pero es prudente disminuir la dosis de manera gradual y restringir el ejercicio durante este período.

Se han reportado, también, algunos casos de crisis hipertensivas causadas por catecolaminas endógenas o exógenas (fármacos simpaticomiméticos).⁽²²⁾

Se ha recomendado también la vigilancia en pacientes con feocromocitoma, pues el bloqueo beta podría provocar una crisis por mediación de las catecolaminas secretadas por el tumor. Se aconseja, entonces, un bloqueo alfa previo, para evitar estas reacciones.⁽²⁾

4. CRISIS HIPERTENSIVAS.

Varias situaciones clínicas requieren reducción rápida de la presión arterial. Estas pueden separarse en urgencias extremas, que exijan reducción inmediata de la presión arterial (en el lapso de una hora), y urgencias que pueden ser tratadas más lentamente. Por desgracia, en algunas situaciones clasificadas como de urgencia extrema, puede haber isquemia tisular si la reducción en la presión es demasiado rápida, mientras que alguna urgencia no extrema puede causar daño a los tejidos si la presión arterial es disminuída con mucha lentitud. Por tanto, en la práctica deben tratarse todos los pacientes con presiones diastólicas mayores de 130 torr, sea con fármacos parenterales de acción rápida, sea con medicamentos ingeribles de acción más lenta.

La crisis hipertensiva es una situación de verdadera urgencia extrema, pues la presión arterial es tan elevada que hay amenaza de daño vascular inmediato. Una presión media mayor de 150 torr es suficiente para producir lesión vascular en pocas horas.

Este síndrome normalmente se asocia con pacientes con hipertensión subyacente, aunque puede presentarse en un individuo anteriormente normotenso.

Clínicamente el síndrome se reconoce por una retinopatía progresiva (espasmo arteriolar, hemorragias, exudados, papiledema), encefalopatías, deterioro de la función renal con proteinuria y hematuria, y frecuentemente anemia hemolítica microangiopática.

Los pacientes con un estado de hipertensión prolongada están más capacitados para tolerar una elevación aguda de la TA que los pacientes anteriormente normotensos.

Así pues, esta hipertensión también llamada "maligna" o "acelerada", puede ser una complicación de la hipertensión aguda o crónica de prácticamente cualquier etiología, aunque su aparición clínica más frecuente es en pacientes con hipertensión esencial, que han interrumpido el tratamiento farmacológico.

La encefalopatía que suele ir de la mano de la crisis hipertensiva, se puede reconocer por una fuerte cefalea, irritabilidad, náuseas, vómito y alteraciones en el estado mental que van desde la confusión y desorientación, hasta el coma. Los signos de focalidad neurológica pueden ser transitorios e incluir parálisis de los pares craneales, hemiparesias, afasia, asimetría de reflejos y alteraciones visuales (desde visión borrosa hasta ceguera transitoria). También pueden presentarse signos de hiperirritabilidad neuromuscular (contracciones focales, movimientos mioclónicos). La encefalopatía no tratada puede progresar a estupor, coma, crisis convulsivas y muerte en horas. La disminución de la presión permite que desaparezcan estos síntomas.

4.1 FISIOPATOLOGÍA.

Cuando la presión arterial se eleva y permanece por arriba de un nivel crítico, se desencadenan varios procesos con efectos locales y sistémicos que provocan mayores aumentos en la presión y daño vascular.

La hipertensión maligna se asocia con una vasculitis necrotizante difusa, trombosis arteriolar, y depósitos de fibrina en las paredes arteriolas. La necrosis fibrinoide ha sido observada en las arteriolas cerebrales, retina, riñón y otros órganos. Se suman alteraciones vasculares como hialinización, hipertrófia de la médula y arteriosclerosis; estas últimas alteraciones están relacionadas probablemente con la hipertensión crónica, más que con la elevación aguda y severa de la TA en la crisis hipertensiva.

En pacientes con encefalopatía hipertensiva, también se han observado un cierto número de cambios en el parénquima celular. Los más característicos son los focos microscópicos de infarto y hemorragias petequiales, y son, presumiblemente, secundarios a la lesión vascular. Dos procesos diferentes pero generalmente simultáneos participan en la patogenia de la encefalopatía hipertensiva. Uno es funcional y corresponde a la dilatación de las arteriolas cerebrales, lo que propicia un

riego cerebral excesivo que provoca encefalopatía hipertensiva. El otro proceso es estructural y corresponde al daño agudo de la pared arteriolar, lo que da por resultado aumento en la permeabilidad. Los dos tipos de alteraciones son consecuencia de la elevación en la presión arterial, y pueden presentarse sin la participación aparente de la renina-angiotensina ni de otros mecanismos hormonales.

En estudios realizados en animales por Strandgaard y col. se aclaró el mecanismo de la encefalopatía. Primero midieron el calibre de las arteriolas de la piamadre, sobre la corteza cerebral de gatos cuyas presiones arteriales fueron modificadas ampliamente por la administración en venoclisis de vasodilatadores o de angiotensina II. Al disminuir la presión se dilataron las arteriolas; al subir, se constriñeron. De esta manera, se mantuvo un riego cerebral constante por medio de la regulación que depende de los nervios simpáticos cerebrales. Sin embargo, cuando la presión arterial media sobrepasó los 180 torr, los vasos intensamente constreñidos no pudieron soportar más la presión y se dilataron de improviso. Esto se inició de una manera irregular, primero en áreas con menor tono muscular y luego en forma diseminada provocando vasodilatación generalizada. Este "rebosamiento" de riego cerebral, hace muy intensa la circulación en este órgano con presión de riego muy alta, lo que provoca salida de líquido al tejido perivascular con edema cerebral y síndrome de encefalopatía hipertensiva.

En personas previamente normotensas, cuyos vasos no se han alterado por la exposición a la presión arterial elevada, el rebosamiento se presenta con una presión arterial media de 120 torr; en hipertensos el rebosamiento sucede con cifras de 180 torr.

4.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Los síntomas y signos de las crisis hipertensivas son aparatosos, sin embargo, algunos pacientes se muestran más o menos asintomáticos, a pesar de las presiones notablemente elevadas y del daño orgánico extenso.

Cuando la presión es tan alta como para provocar encefalopatía o hipertensión maligna, se presentan las siguientes modificaciones clínicas:

- 1) insuficiencia renal con hiperazoemia, proteína y eritrocitos en la orina; puede presentarse insuficiencia renal oligúrica aguda.
- 2) Valores elevados de la presión arterial renal, por la isquemia intrarrenal diseminada, lo que da por resultado aldosteronismo secundario, manifestado por hipocalemia. Aunque no sean elementos causantes, las elevaciones secundarias de renina y aldosterona exacerban el cuadro hipertensivo.
- 3) Anemia hemolítica microangiopática con fragmentación de eritrocitos y coagulación intravascular.
- 4) El tamaño y la función cardíacas pueden no ser anormales en quienes experimentan súbitamente hipertensión maligna.

En caso de que los pacientes no reciban tratamiento, mueren rápidamente por daño cerebral o, en forma más gradual, por daño renal.

4.3 TRATAMIENTO.

La velocidad y el nivel a los cuales la TA debería reducirse en pacientes con hipertensión maligna, es una conclusión basada más en el juicio clínico, que en el hecho científico. La encefalopatía hipertensiva es una urgencia grave, que requiere hospitalización y una rápida reducción de la TA. Aún así, existen riesgos inherentes a una terapia excesivamente agresiva, y al riesgo de normalizar la TA en pocos minutos, debe contrapesarse el riesgo de un accidente cardiovascular, en el mismo

período de tiempo. Una caída rápida de la TA, por debajo del límite inferior de autorregulación, puede precipitar una isquemia cerebral, o incluso un infarto. Además de las complicaciones potenciales de la disminución del flujo sanguíneo cerebral, la caída brusca de la TA puede precipitar una disminución transitoria de la función renal (que a veces requiere diálisis), y en pacientes con enfermedad coronaria, una insuficiencia aguda coronaria.

En consecuencia, en ausencia de encefalopatía o algún otro evento catastrófico (por ejemplo edema pulmonar, aneurisma disecante de la aorta), es preferible bajar la TA en horas más que en minutos.⁽¹²⁾

La reducción en la tolerancia a las caídas agudas de la TA en los pacientes hipertensos, está más probablemente relacionada con el hecho de que el límite autorregulador inferior de la TA está situado a un nivel más alto en los pacientes hipertensos.

Empíricamente, algunos autores recomiendan, en pacientes con encefalopatía hipertensiva, bajar la TA rápidamente mediante fármacos parenterales, pero no a niveles de normotensión en ancianos o en pacientes con historia de hipertensión crónica. Después de que el paciente se haya estabilizado, está indicada una reducción más gradual de la TA con medicamentos vía oral.

Fármacos más comunes para el tratamiento de crisis hipertensivas ^(17,25)

<i>Fármaco</i>	<i>Dosificación</i>	<i>Inicio de acción</i>	<i>Efectos adversos</i>
Vasodilatadores			
Nitroprusiato de sodio	0.5-10µg/Kg/min venoclisis	en instantánea	Náusea, vómito, contracciones musculares, sudación
Nitroglicerina	5-100µg/min venoclisis	en 2-5 min	Bradicardia, vómito, taquicardia, cefalea, methemoglobinemia
Diazóxido	50-100mg/bolo repetido o 15-30mg/min por venoclisis	IV, 2-4 min	Nausea, hipotensión, taquicardia, dolor en el pecho
Inhibidores de los receptores adrenérgicos			
Fentolamina	5-15mg IV	1-2 min	Taquicardia, enrojecimiento cutáneo
Labetalol	20-80mg bolo IV cada 10 min 2mg/min venoclisis	5-10 min	Vómito, hipotensión postural, nauseas, mareo
Nifedipina	10-20mg (las dosis sublingual y bucal pueden repetirse c/5-15 min)	Sublingual 5-10 min Bucal 5-10 min Oral 15-20 min	Cefalea, taquicardia, hipotensión, mareo, rubor facial
Cionidina	0.1-0.2mg, luego de 0.05 a 0.1mg c/hr, hasta 0.7	30-60 min	Sedación, resequead oral. Debe evitarse en bloqueo AV de 2º o 3º grado, bradicardia

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

5. CONCLUSIONES.

Los fármacos beta-bloqueadores han sido, por mucho tiempo, de primera elección en el tratamiento de la hipertensión arterial y en algunos otros padecimientos (enfermedad coronaria, migraña, posinfarto del miocárdio). Sin embargo, su utilización ha ido decayendo por la introducción de nuevos medicamentos, (calcioantagonistas, alfabloqueantes, inhibidores de la ECA) que parecen tener menores efectos colaterales indeseables. Aún así, los beta-bloqueadores siguen utilizándose con gran éxito y frecuencia.

Ahora bien, las enfermedades cardiacas son cada vez más frecuentes en nuestra sociedad por causa del estrés en que vivimos; además de algunos otros factores como: mala alimentación, sedentarismo y otros. Por lo tanto, resulta frecuente que en el consultorio dental nos encontremos con pacientes que padecen alguna afección cardíaca y, en consecuencia, están recibiendo tratamiento con diversos medicamentos, entre ellos los beta-bloqueadores.

Como ya hemos analizado a lo largo de este trabajo, aunado al beneficio que se obtiene con este tipo de tratamiento, encontramos algunos efectos adversos, que requieren una especial atención para evitar alguna complicación imprevista.

Aunque no son frecuentes, las crisis hipertensivas, en pacientes tratados con beta-bloqueadores, están reportadas en la literatura médica.

Resulta difícil imaginar que un paciente que está recibiendo un medicamento antihipertensor, presente repentinamente un cuadro hipertensivo severo. Sin embargo, después de revisar los diversos mecanismos de regulación de la presión arterial, ya no parece tan extraño.

Los bloqueadores beta, solamente actúan sobre receptores específicos de este subtipo y, permiten que el control simpático sólo haga efecto sobre los receptores alfa (salvo que los bloqueadores tengan efecto sobre ambos [labetalol y carvedilol]).

De esta manera, las catecolaminas y algunos fármacos simpaticomiméticos, pueden actuar sobre los receptores alfa y provocar las reacciones a las que están sujetos los diversos órganos por la estimulación de estos receptores (vasoconstricción periférica, estimulación del músculo dilatador de la pupila).

Algunas investigaciones han mostrado que una infiltración intravenosa de adrenalina, normalmente provoca taquicardia y un mínimo cambio en la presión arterial media. Pero esta misma inyección en pacientes que están recibiendo propranolol provoca una respuesta hipertensiva prolongada y bradicardia reactiva.⁽²²⁾ Este fenómeno también puede presentarse por causa de la adrenalina endógena.

Los beta-bloqueadores actúan sobre los receptores del músculo liso vascular que provocan vasodilatación. Al bloquearlos, quedan los receptores alfa sin oposición. Ya se describió que la estimulación alfa en vasos periféricos provoca constricción, con el consecuente incremento de la resistencia y elevación de la presión arterial.

Si a todo esto agregamos catecolaminas medulares como respuesta al estrés que implica la atención dental, tendremos una concentración sanguínea de adrenalina muy elevada..

Después de este análisis, podemos expresar las siguientes recomendaciones:

-Se debe tener cuidado en la elección del anestésico local. Un anestésico sin vasoconstrictor será siempre más recomendable, o un vasoconstrictor sin acción simpaticomimética.

-El estrés debe minimizarse para evitar una elevación de adrenalina endógena: citas cortas, por la mañana; puede recurrirse (si se considera pertinente) a la sedación consciente.

-Se debe evitar el hilo retractor que contenga adrenalina.

-Se debe tomar la presión arterial antes y aproximadamente 5 min. después de la administración del anestésico local, para determinar si hay respuesta sistémica.

-En caso de crisis hipertensiva, administrar inmediatamente un fármaco antihipertensivo de corta duración (alfa-bloqueador; la nitroglicerina sublingual puede ser una alternativa no parenteral).

-En algunos casos es conveniente administrar glucagon para aumentar el número de receptores beta y lograr la vasodilatación.

-No debe suspenderse bruscamente el tratamiento con bloqueadores beta, pues existe el riesgo de isquemia aguda del miocárdio o una bradicardia reactiva.

Por último, debemos considerar que los bloqueadores no-selectivos (propranolol) son los que pueden provocar estas complicaciones más fácilmente, puesto que los bloqueadores selectivos (metoprolol) no actúan sobre los receptores periféricos. Sin embargo, no debemos olvidar que la selectividad puede perderse en dosis elevadas, por lo que una buena historia clínica, que nos revele estos datos, nos será de gran utilidad.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Albanesi F, Francisco M. Hipertrofia Ventricular Esquerda e Risco Cardiovascular. Análise Crítica do Emprego dos Diuréticos e dos Betabloqueadores Adrenérgicos. Arq. Bras. Cardiol 1996, 65: 549-554.
- 2.- Braunwald Eugene, et. al. Tratado de cardiología. México, DF. Interamericana, 1990. Pags. 927-949.
- 3.- Brown Burnell R Jr. Anestesia y el paciente con enfermedad cardíaca. México, DF. El manual moderno, 1983. Pags. 89-99.
- 4.- Castro Alfonso, Muñiz Javier, Juane Rafael. Controversias en el tratamiento de la hipertensión arterial. Rev. Esp. Cardiol. 1995, 48 [supl 4]: 72-80.
- 5.- Chung David C. Anaesthesia in Patients with Ischaemic Heart Disease. Londres, Edward Arnold Ltd, 1982. Pags. 122-132.
- 6.- Ferreira Montero I J, Ferreira Aguar Ana I. Diuréticos y betabloqueantes como primera opción en el tratamiento de la hipertensión arterial. Rev. Esp. Cardiol. 1995, 48 [supl 4]: 66-71.
- 7.- Freitas João, Puig Jorge, Campos Julio, et. al. Síncope vasovagal maligna: Um caso de assistolia prolongada induzida pelo teste de "tilt" e agravada pela terapêutica com bloqueador beta. (caso clínico e revisão diagnóstica, fisiopatológica e terapêutica). Rev. Port. Genst Jacques, Kuchel Otto, Hamt Paul, Cantin Paul. Cardiol. 1993, 12(9): 745-751.
- 8.- Hypertension: Physiopatology and treatment. Nueva York, Mc Graw Hill, 1983. Pags. 1186-1194.
- 9.- Ganong William F. Fisiología Médica. México, DF. El manual moderno, 1994. Pags. 239-246.
- 10.- Grimm Richard H Jr, Flack John M, Grandits Gregory A. et. al. Long-term Effects on Plasma Lipids of Diet and Drugs to Treat Hypertension. JAMA 1996, 275:1549-1556.

- 11.- Groh William J, Gibson Kevin J, McAnulty John, Maylie James G. Beta-Adrenergic Blocking Property of *dl*-Sotalol Maintains Class III Efficacy in Guinea Pig Ventricular Muscle After Isoproterenol. *Circulation* 1995, 91: 262-264.
- 12.- Guthrie Gordon P, Kotchen Theodore A. Hipertensión y cerebro. Barcelona, España. Espaxs, 1985. Pags. 209-217.
- 13.- Guyton Arthur C. Tratado de Fisiología Médica. México, DF. Interamericana, 1992. Cap. 9,10,14-21,60.
- 14.- Hardman Joel G, Limbird Lee E, Molinoff Perry B, Ruddon Raymond W, Goodman Gilman Alfred. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. México DF. Interamericana, 1996. Cap. 6,9,10,31,33.
- 15.- Isselbacher Kurt J, Braunwald Eugene, Wilson Jean D, Martin Joseph B, Fauci Anthony S, Kasper Dennis L. Principios de Medicina Interna de Harrison. México, DF. Interamericana, 1994. Pags. 1286-1303.
- 16.- Jacobsen Tage N, Converse Richard L Jr, Victor Ronald G. Contrasting Effects of Propranolol on Sympathetic Nerve Activity and Vascular Resistance During Orthostatic Stress. *Circulation* 1992, 85: 1072-1076.
- 17.- Jensen Michael D, Cryer Philip E, Jhonson C Michael, Murray Michael J. Effects of epinephrine on regional free fatty acid and energy metabolism in men and women. *Am. J. Physiol.* 1996, 270 (Endocrinol. Metab. 33): E259-E264.
- 18.- Kaplan Norman N, Gifford Ray W Jr. Choice of Inicial Therapy for Hypertension. *JAMA* 1996, 275: 1577-1580.
- 19.- Krzesinski J M, Rorive G. Hypertension Arterielle et Resistances Vasculaires. *Rev. Med. Liege* 1995, 50:9: 365-372.
- 20.- Kulbertus H. Les Beta-Bloquants. *Rev. Med. Liege* 1996, 51:1:19-23.
- 21.- Lindqvist Madeleine, Kahan Thomas, Melchor Anders, Bie Peters, Hjemdahl Paul. Forearm vasodilator mechanisms during mental stress; possible roles of epinephrine and ANP. *Am. J. Physiol.* 1996, 270 (Endocinol. Metab. 33): E393-E399.

- 22.- Mito Ronald S, Yagiela John A. Hypertensive response to levonordefrin in a patient receiving propranolol: report of case. *JADA* 1988, 116: 55-57.
- 23.- Newton Gary E, Parker John D. Acute Effects of Beta₁-Selective and Nonselective Beta-Adrenérgic Receptor Blockade on Cardiac Sympathetic Activity in Congestive Heart Failure. *Circulation* 1996, 94: 353-358.
- 24.- Permanyer Miralda G, Sanz Girgas E. Vigencia actual de los "viejos" fármacos: bloqueadores beta. *Rev. Esp. Cardiol.* 1994, 47:9: 616-624.
- 25.- Rodicio JL, Romero JL et. al. Tratado de hipertensión. Barcelona, España. Salvat, 1986. Pags. 421-474.
- 26.- Sato Naoki, Kiuchi Kaname, Shen YouFang, Vamer Stephen F, Vatner Dorothy E. Adrenergic responsiveness is reduced, while baseline cardiac function is preserved in old adult conscious monkeys. *Am J. Physiol.* 1995, 269 (Heart Circ. Physiol. 28): H1664-H1671.
- 27.- Zubirán S. Manual de terapéutica médica y procedimientos de emergencia. México, DF. Interamericana, 1994. Pags. 67-74