

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

23/204

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
DIRECCION GENERAL DE ENSEÑANZA EN SALUD S.S.
INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

EL BENEFICIO DEL ISOSORBIDE EN AEROSOL EN LAS CRISIS HIPERTENSIVAS DEPENDE DE LA DONACION DE OXIDO NITRICO.

TESIS DE POSTGRADO

REALIZADA POR:

DR. SIGIFREDO LEYVA JIMENEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

ASESORES DE LA TESIS: DR. JOSE JUAN LOZANO NUEVO. DR. ALBERTO FRANCISCO RUBIO GUERRA.

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1999



TESIS CON FALSA DE ORIGEN

027/1713



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

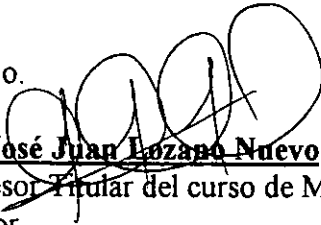
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**EL BENEFICIO DEL ISOSORBIDE EN
AEROSOL EN LAS CRISIS
HIPERTENSIVAS DEPENDE DE LA
DONACION DE ÓXIDO NÍTRICO.**

Vo.Bo.



Dr. José Juan Lozano Nuevo

Profesor Titular del curso de Medicina Interna
Asesor.



Vo.Bo.



Dr. Alberto F. Rubio Guerra

Jefe del Servicio de Medicina Interna.
Asesor.

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD DEL DISTRITO
FEDERAL
HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN

México D.F.



AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES: MANUELA Y NICOLAS

Por el apoyo brindado a lo largo de mi vida y de mi formación personal y profesional así como por su esfuerzo admirable para lograr sacar adelante no sólo a mi persona, sino una familia completa.

A MI ESPOSA LUZ MARIA:

Por la comprensión que ha tenido con mi profesión, por su amor inquebrantable y su apoyo incondicional a pesar de las dificultades inherentes a la vida.

A MI HIJA YUBITZA:

Por ser el inicio de una etapa maravillosa en mi existencia , mi tesoro más preciado, el motivo de seguir adelante a pesar de las dificultades que nos impone la vida.

**A MIS COMPADRES MAGDA Y ANTONIO Y SOBRINOS
PEPITO Y PAOLA.**

**Por el invaluable apoyo y la enseñanza sobre la vida a cuyas
circunstancias debemos amoldarnos, sin que nos amarguen
los contratiempos, sin que nos entristezcan los quebrantos.**

A MIS AMIGOS:

**Por la amistad que nos mantiene unidos a pesar del
tiempo y la distancia.**

PARA TI JUVENTUD.

“El hombre que desde joven camina con integridad, bienaventurados serán sus hijos después de él. El muchacho será medido por sus actos y de él se repetirá en los pueblos si su obra es limpia y recta. Porque virtudes y vicios empiezan a manifestarse precisamente cuando se entra a la juventud, es en el momento en que empezamos a darnos cuenta de nuestra existencia, es decir: que somos algo, de que representamos algo y que para algo venimos a la vida, es cuando el joven se vuelve desvergonzado y perverso, lépero y descarado, o bien sensato y justo, prudente y juicioso. Por eso pienso que, cuando nos demos cuenta de que somos algo y que para algo estamos en este mundo, debemos ver, mirar y reflexionar detenidamente sobre los vicios ajenos para comprender la asquerosidad de los mismos. Esto es en síntesis que debemos experimentar en cabeza ajena.”

Pepe Jile.

INDICE

TITULO.....	1
RESUMEN.....	2
SUMMARY.....	3
INTRODUCCION.....	4
OBJETIVO.....	9
JUSTIFICACION.....	10
HIPOTESIS.....	11
MATERIAL Y METODO.....	12
CRITERIOS.....	13
TIPO DE INVESTIGACION.....	16
RESULTADOS.....	18
DISCUSION.....	19
CONCLUSIONES.....	22
TABLAS.....	23
BIBLIOGRAFIA.....	25

***EL BENEFICIO DEL ISOSORBIDE EN
AEROSOL EN LAS CRISIS
HIPERTENSIVAS DEPENDE DE LA
DONACION DE ÓXIDO NÍTRICO.***

RESUMEN

EL BENEFICIO DEL ISOSORBIDE EN AEROSOL EN LAS CRISIS HIPERTENSIVAS DEPENDE DE LA DONACION DE OXIDO NITRICO. S. Leyva Jiménez. Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Ticomán S.S.P.D.F. México D.F.

El isosorbide en aerosol ha demostrado su utilidad en las crisis hipertensivas, atribuyéndose su efecto a la donación de óxido nítrico (NO) en el endotelio vascular. Por otra parte en la insuficiencia renal crónica circula un potente inhibidor endógeno del propio NO (Dimetilarginina).

OBJETIVO: Evaluar el efecto del isosorbide en aerosol en pacientes con insuficiencia renal crónica y crisis hipertensiva.

MATERIAL Y METODO: Se evaluaron 18 pacientes con crisis hipertensiva (170/ 105 mmHg) e insuficiencia renal crónica a quienes se manejó con isosorbide en aerosol 3.75 mg dados en 3 dosis de 1.25 mg cada una, al inicio a los 3 y a los 5 minutos, evaluándose la respuesta de las cifras de tensión arterial al fármaco.

RESULTADOS: Ningún paciente modificó cifras de presión arterial, incluso aumentándose a 5 aplicaciones del medicamento, debiendo ser manejados con otro fármaco.

CONCLUSIONES: En este estudio el isosorbide en aerosol no fue eficaz para resolver las crisis hipertensivas en pacientes con insuficiencia renal crónica. Estos resultados refuerzan el papel del NO en el efecto antihipertensivo del isosorbide en ausencia de IRC. En el manejo de esta asociación de patologías deben utilizarse otros medicamentos.

SUMMARY

THE ISOSORBID SPRAY BENEFIT ON HYPERTENSIVE CRISIS DEPENDS OF NITRIC OXID DONATION. Leyva Jiménez S. Internal Medicine Service. Ticomán General Hospital, México D.F.

The isosorbid spray has demonstrated its utility on hypertensive crisis, ascribing its effect to the nitric oxid (NO) donation on vascular endotelium. On the other hand, in chronic renal failure circulates an powerful endogenous inhibitor of NO (dimethylarginin).

OBJETIVE: To evaluate the effect of isosorbid spray on patients cith hypertensive crisis and chronic renal failure.

METHOD AND MATERIALS: Eighteen patients with hypertensive crisis (170/105 mmHg) and chronic renal failure were treated with isosorbid spray 3.72 mg at 3 dosis of 1.25 mg each one, at 0, 3 and 5 minutes, we evaluated the response on blood pressure levels after starting the therapy.

RESULTS: No patients modified blood pressure levels, even when the drug was 5-fold increased, subsecuently they were managed with another medicine.

CONCLUSIONS: In these study isosorbid spray was not effective to resolve hypertensive crisis in patients with chronic renal failure. These results support the NO roll in isosorbid's antihypertensive effect. Other drugs must be used, to manager this association of entities.

INTRODUCCION

ANTECEDENTES:

El óxido nítrico (NO) es el antes llamado factor relajante del endotelio vascular, sintetizado a partir de la L -arginina para luego difundir hacia el músculo liso vascular, donde activa la guanilato ciclasa soluble, aumentando la guanosin 3'-5' monofosfato cíclico y disminuyendo el calcio intracelular, condicionando de esta forma una relajación muscular y por consiguiente una vasodilatación.

Al NO se le han atribuido acciones adicionales tales como protector de la mucosa gástrica por su efecto vasodilatador, a nivel de cerebro y glándulas suprarrenales mantiene una perfusión adecuada y modula la síntesis de catecolaminas y esteroides respectivamente, además al NO también se le han atribuido control sobre la agregación plaquetaria y regulación de la contractilidad cardíaca. Todas estas acciones son mediadas por la activación de la guanilato ciclasa soluble y el consecuente incremento en la concentración del guanosin monofosfato cíclico (GMPc) por lo que esta evidencia sugiere que algunas enfermedades se relacionan a defectos en la generación o acción del óxido nítrico (1,2).

La relajación dependiente del endotelio disminuye en los pacientes con hipertensión esencial por lo que se apoya que la disminución en la generación de NO contribuye a la hipertensión.

La hipertensión arterial (HA) es la enfermedad crónica más

frecuente en el mundo y es uno de los factores de riesgo cardiovascular primarios que puede afectar prácticamente a todos los órganos de la economía (3,4). Se asocia con mucha frecuencia con insuficiencia renal crónica (IRC) en la cual el riñón asume un papel importante en la fisiopatogenia de la misma ya que puede ser condicionante del desarrollo de la hipertensión, propiciar que la hipertensión se mantenga o se agrave o bien ser el órgano blanco produciéndose en su estructura histológica daño a las arteriolas aferentes y eferentes, así como al glomérulo, iniciando el paciente con proteinuria en grado variable y hematuria microscópica que evolucionan paulatinamente a la insuficiencia renal crónica (5,6).

Las crisis hipertensivas son la complicación aguda más frecuente de la hipertensión arterial esencial, las cuales pueden ocurrir en el curso de cualquier enfermedad hipertensiva y poner en peligro la vida del paciente, lo que incluye a los pacientes con daño renal crónico, en ellos la misma insuficiencia renal es un factor más de hipertensión, situación que requiere reducción inmediata de la presión sanguínea no necesariamente a rangos normales; sin embargo, rara vez son la primera manifestación reconocida de la hipertensión arterial (7,8). El manejo con dosis insuficientes de medicamentos, la suspensión brusca del mismo o apego deficiente por parte del paciente, son factores que predisponen al desarrollo de una crisis hipertensiva. Las emergencias hipertensivas son tratadas inicialmente con la administración de un agente parenteral apropiado, pudiendo asociar agentes orales que contribuyen a una reducción rápida de la presión sanguínea, sin definirse totalmente la utilidad de la administración sublingual de la nifedipina o el captopril (7,9), o más aún desaconsejándose a la nifedipina por el riesgo potencial de robo coronario.

INSUFICIENCIA RENAL E HIPERTENSION.

La insuficiencia renal progresiva es una consecuencia común de la hipertensión sostenida, particularmente en personas de raza negra que padecen nefroesclerosis con más frecuencia que los de raza blanca con grados similares de hipertensión, el 50% aproximadamente de los pacientes con insuficiencia renal terminal que requieren diálisis son resultado de la misma hipertensión. El desarrollo de la insuficiencia renal tiende a agravar la hipertensión y puede provocarla por primera vez; aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia renal padecen hipertensión, lo que inicia un ciclo vicioso de daño renal que provoca hipertensión y a su vez mayor daño renal. El control de la ingestión y excreción de sodio es más importante a medida que empeora la función renal. Cuando la función renal está cerca del final generalmente es necesaria la diálisis para controlar la presión arterial, en algunos pacientes la respuesta es dramática ya que si no se había podido controlar la presión arterial con 3 ó 4 medicamentos puede controlarse posteriormente con dosis pequeñas de uno o dos medicamentos, sin embargo hay pacientes en los que la presión arterial seguirá siendo un problema a pesar de la diálisis o en los períodos entre procedimientos dialíticos (10).

HIPERTENSION SECUNDARIA RENAL.

Las enfermedades vasculares y parenquimatosas renales son las causas más comunes de la hipertensión secundaria -

particularmente en niños y ancianos. Un porcentaje considerable de pacientes que inician con hipertensión primaria desarrollan nefrosclerosis y terminan con IRC; a medida que la función renal se deteriora, la hipertensión se vuelve más frecuente, en estos pacientes tal vez no sea posible separar la causa del efecto, pero la función renal es normal en la mayoría de los pacientes con hipertensión primaria cuya presión arterial está bien controlada, en tanto que la alteración renal es prominente, inclusive sin hipertensión significativa en la mayoría con una causa renal. La presión arterial tiende a elevarse a medida que la función renal se pierde, principalmente por la incapacidad de los riñones dañados para excretar sodio y agua, en algunos la hipersecreción de renina es la responsable y puede estar involucrada la ausencia de hormonas vasopresoras renales normales.

URGENCIA HIPERTENSIVA.

Este término incluye varios síndromes hipertensivos, los cuales por las cifras de tensión arterial, la presencia de indicadores de riesgo o por la existencia de daño agudo a órgano de choque atribuido a la hipertensión arterial, requieren tratamiento en un lapso de una a 24 horas. Estos pacientes requieren de un control de las cifras de tensión arterial ante la posibilidad de desarrollar daño agudo sobre el órgano de choque en un tiempo no precisado.

URGENCIA HIPERTENSIVA MENOR.

Es una condición clínica caracterizada por elevación súbita o sostenida de la tensión arterial diastólica y/o de la sistólica,

manifestaciones menores de daño agudo a órgano de choque atribuidas al descontrol hipertensivo y/o presencia de indicadores clínicos de riesgo mayor.

URGENCIA HIPERTENSIVA MAYOR

Esta condición clínica se caracteriza por elevación súbita o sostenida de la TA diastólica y/o sistólica y manifestaciones mayores de daño a órgano de choque atribuido al descontrol hipertensivo.(7, 8,11)

OBJETIVO

Evaluar el efecto del isosorbide en aerosol en pacientes con insuficiencia renal crónica y crisis hipertensiva.

JUSTIFICACIÓN:

Se han utilizado donadores de óxido nítrico para el control de crisis hipertensivas, con resultados halagadores ya que no presentan efectos colaterales importantes como en el caso de la nifedipina de acción rápida, por lo que consideramos que la utilización de este manejo en pacientes con insuficiencia renal crónica y crisis hipertensiva es adecuado como tratamiento agudo.

HIPOTESIS:

El dinitrato de isosorbide en aerosol, administrado por vía sublingual, controla de manera eficaz y rápida, las crisis hipertensivas en sujetos con insuficiencia renal crónica.

HIPOTESIS ALTERNA:

El dinitrato de isosorbide en aerosol, administrado por vía sublingual, no produce cambios en las cifras de tensión arterial en pacientes con insuficiencia renal crónica y crisis hipertensiva.

MATERIAL Y MÉTODO

Se evaluarán 30 pacientes con crisis hipertensiva (170/ 105 mmHg) e insuficiencia renal crónica a quienes se manejará con isosorbide en aerosol 3.75 mg dados en 3 dosis de 1.25 mg cada una, al inicio a los 3 y a los 5 minutos, evaluándose la respuesta de las cifras de tensión arterial al fármaco.

CRITERIOS

CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes con insuficiencia renal crónica y crisis hipertensiva (diastólica > 100 mg), de cualquier sexo y edad.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

Pacientes que presentes sintomatología de daño a órgano blanco.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes que cursen con sintomatología urémica.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

30 pacientes insuficientes renales en fase terminal que presenten crisis hipertensivas sin sintomatología de daño a órgano blanco los cuales serán tratados con isosorbide aerosol por vía sublingual con un máximo de 3 dosis con intervalo de 0 , 3 y 5 minutos.

TIEMPO DE ESTUDIO:

El estudio se llevó a cabo en el Hospital General de Ticomán ubicado en calle Plan de San Luis s/n en un período de julio a septiembre 1996 a personas que tuvieron criterios de inclusión se les dió el manejo estipulado en el apartado de material y método.

TIPO DE INVESTIGACION

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Experimental.

Transversal.

Descriptivo.

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:

Edad _____

Sexo _____

TA inicial _____

1ª dosis: TA _____

2ª dosis: TA _____

3ª dosis: TA _____

RESULTADOS

Ningún paciente modificó cifras de presión arterial, incluso aumentándose a 5 aplicaciones del medicamento, debiéndose aplicar otra terapéutica para el control de las cifras tensionales de estos pacientes.

DISCUSION

La insuficiencia renal crónica puede definirse como la reducción permanente y significativa de la filtración glomerular (FG), en la etapa final de la IRC se presentan múltiples síntomas que traducen la afección a diferentes órganos y sistemas, entre ellas la misma hipertensión arterial. (6).

La hipertensión por su parte produce daño a nivel renal, específicamente en arteriolas eferentes, aferentes y glomérulo que lleva al paciente a la insuficiencia renal crónica(5). La presencia de crisis hipertensivas en pacientes con insuficiencia renal muchas veces son de difícil control con las medidas convencionales y en ocasiones a pesar de intalarse un tratamiento dialítico, persiste el problema hipertensivo.

Sabemos que el óxido nítrico tiene utilidad en el tratamiento de crisis hipertensivas en sujetos sin compromiso de la función renal y que no tiene efectos cardiovasculares adversos como la nifedipina de acción rápida, por lo que el uso de un donador de óxido nítrico para el manejo de la crisis hipertensiva en sujetos con IRC parecería estar indicado, sabiendo que el mismo óxido nítrico juega un papel importante en la función del riñón, tanto para la regulación hemodinámica como para la función excretora. (1,5,12).

En nuestro estudio no se presentó dicha respuesta al uso de isosorbide como donador de óxido nítrico, por lo que se debió dar manejo con otros antihipertensivos, debiendo suspenderse el estudio al no obtenerse una respuesta favorable para evitar poner en riesgo a los pacientes.

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

Patrick Vallance y cols. Describe la evidencia in vitro e in vivo de que la síntesis de NO puede ser inhibida por un compuesto endógeno, que en el humano se encuentra a nivel plasmático y más de 10 mg se excretan por orina en 24 horas, y que en los pacientes con falla renal crónica en etapa terminal las concentraciones de este inhibidor se elevan lo suficiente para inhibir la síntesis de NO. La dimetil-arginina es el inhibidor endógeno de la síntesis de NO, contribuye así a la hipertensión y disfunción inmune asociada a la IRC.(2,13)

En la Universidad Forvie en Cambridge, A.R. Ness propone un efecto protector de la vitamina C sobre enfermedades cardiovasculares, proponiendo la hipótesis de que la vitamina C disminuye la presión sanguínea, encontrando en su población estudiada una asociación persistente entre presión sanguínea baja y la ingesta de vitamina C, sin embargo es un estudio que no fue controlado adecuadamente ya que incluía otros factores dietéticos, a pesar de ello se debe tomar en cuenta esta postura para investigaciones futuras.(14)

El primer Concenso Mexicano de Hipertensión en el capítulo de Urgencias Hipertensivas, hace alusión al tratamiento de las crisis hipertensivas enumerando las drogas intravenosas y por vía oral y refiriendo las condiciones especiales en las cuales deben ser usados, llamando la atención que no toma en cuenta las crisis hipertensivas en el paciente insuficiente renal, ya que especialmente en este tipo de pacientes, el tratamiento a veces es poco efectivo.(11)

En la Universidad de Osaka, Koji Yokokawa y cols determinan niveles de óxido nítrico en pacientes insuficientes renales que presentaron cuadros de hipotensión durante la hemodiálisis, encontrando niveles marcadamente incrementados, sin embargo no se presenta en los pacientes insuficientes renales que no presentan hipotensión, por lo que lo atribuyen a la misma hemodiálisis, aspecto que no se ha documentado en los pacientes con diálisis peritoneal, que también llegan a normalizar sus cifras de TA durante la diálisis, aunque probablemente en estos pacientes, la disminución de las cifras de tensión arterial dependa de la depleción del volumen, que en los insuficientes renales es la base fisiopatológica más importante de la hipertensión, si bien estudios en animales de experimentación sugieren que el NO y las prostaglandinas juegan un papel esencial en la modulación de la respuesta renal a la angiotensina II. (15,16)

Por otro lado el factor de necrosis tumoral α (TNF α) presente en muchos estados patológicos en forma incrementada, se ha demostrado que inhibe selectivamente la liberación mediada por el receptor del NO sin afectar la liberación basal del mismo y que sumado al efecto inhibitorio de la dimetilarginina sobre la sintetasa del óxido nítrico en los pacientes con insuficiencia renal, pueden ser factores importantes de la hipertensión(13, 17).

CONCLUSIONES

El uso del isosorbide en aerosol en pacientes con insuficiencia renal y crisis hipertensiva parece no ser de utilidad para el control de las cifras tensionales ya que en nuestro estudio en ningún paciente se modificaron, debiendo emplearse otra terapéutica.

Las crisis hipertensivas del insuficiente renal han sido poco atendidas, ya que no se encuentra en la literatura mundial un manejo específico y adecuado para este tipo de pacientes, que considere los aspectos fisiopatológicos de la hipertensión de este grupo especial, por lo que queda abierta la propuesta para investigaciones futuras.

TABLAS

INDICADORES CLINICOS DE RIESGO EN LA URGENCIA HIPERTENSIVA

- 1.- Antecedente de: Cardiopatía isquémica
Enfermedad vascular cerebral reciente
Riñón único
Aneurisma de la aorta
aneurisma cerebral
daño miocárdico
- 2.- Uso de anticoagulantes o diátesis hemorrágica

FACTORES PREDISPONENTES DE LA URGENCIA HIPERTENSIVA

Suspensión de antihipertensivos
Hipertensión renovascular
Eclampsia
Glomerulonefritis aguda
Feocromocitoma
Traumatismo craneoencefálico
Tumores secretores de renina
Enfermedad renal parenquimatosa
Vasculitis
Esclerosis sistémica progresiva
Lupus eritematoso sistémico
Drogas: anticonceptivos, antidepresivos
tricíclicos, simpaticomiméticos, antiinflamatorios no
esteroideos, ergonovínicos.

MANIFESTACIONES MENORES DE DAÑO EN ORGANO DE CHOQUE

- 1.- Sistema nervioso central: Cefalea
acúfenos
fosfenos
mareo
confusión
disfasia
- 2.- Corazón: Tercer ruido
estertores basales
Rx de tórax con *HVCP I-II
- 3.- Riñón: Proteinuria

*Hipertensión venocapilar pulmonar.

MANIFESTACIONES MAYORES DE DAÑO A ORGANO BLANCO

- 1.- Sistema nervioso central: encefalopatía hipertensiva
hemorragia cerebral
edema de papila
hemorragia retiniana
retinopatía III-IV.
- 2.- Cardiovasculares: Infarto agudo del miocardio
Edema agudo pulmonar clínico
Angina
Isquemia miocárdica aguda en el ECG
Rx de tórax con HVCP III-IV
- 3.- Riñón: Insuficiencia renal aguda.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Moncada S.MD. Higgs A. M.Sc. The L-Arginine-nitric oxide pathway, *The New England Journal of Medicine*. 1993, 329: 2002-2011.
- 2.- Vargas AG. Rubio GAF. Lozano NJJ. El óxido nítrico: más que un factor relajante endotelial. *Revista de la Asociación de Medicina Interna de México*. 1996 Abril-junio 12 (2) 110-116.
- 3.- Carranza MJ. Chávez PS. Chávez CF. Hipertensión esencial enfermedad subdiagnosticada pero ¿ también sobrestimada?. *Revista de la Asociación de Medicina Interna de México*. 1995 11 (1): 37-40.
- 4.- The Joint National Committee fifth Report. Hypertension: Steps Forward and Steps Backward. *Arch Intern Med*. 1993 jun 25:149-152.
- 5.- Figueroa CG. Recordando al enemigo silencioso : la hipertensión arterial. *Revista de la Asociación de Medicina Interna de México*. 1995 Abril-Junio 11(2):79-82.
- 6.- Moreno OMV. Rubio GAF. Rodríguez LL. Causas de insuficiencia renal crónica. Hospital General de Ticomán. S.S., 1988-1994. *Revista de la Asociación de Medicina Interna de México*. 1996 Julio-Sept 12 (3):159-162.
- 7.- Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med*. 1993; 153: 154-183.
- 8.- San Roman-Buenfil JM. Crisis hipertensiva. En Rubio AF *Temas de Medicina Interna. Hipertensión arterial*. México Interamericana 1995. Pags 137-157.
- 9.- Parra CJZ. Cervantes EJJ. Uribe LA. Efecto antihipertensivo del carvedilol comparado con el captopril en pacientes con hipertensión arterial. *Revista de la Asociación de Medicina Interna de México*. 1995 Octubre-Diciembre, 11(4) : 153-159.
- 10.- Norman M Kaplan. Tratamiento de crisis hipertensivas. De *Tratamiento de la hipertensión.. EMIS*. Sexta Edición. 1995: 179-183.
- 11.- Sánchez DCJ. Abundes VA. Bojorges BR. Urgencias hipertensivas. *Revista Mexicana de Cardiología*. 1995 , 6(spl): S31-S35.
- 12.- Vargas AG. Rubio GAF. Rodríguez LL. Estudio comparativo en eficacia y riesgos entre nifedipina y captopril sublinguales para el manejo de las crisis hipertensivas. *Rev. Fac.Med. UNAM*. 1997 40(1):13-16.
- 13.- Vallance P. Leone A. Calver A. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339: 572-575.
- 14.- Ness AR. Chee D. Elliott P. Vitamin C and blood pressure - an overview. *J. Of Hum Hypertens*. 1997, 11: 343-350.
- 15.- Yokokawa K. MD. Mankus R. MD. Saklayen MG. MD. Increased Nitric Oxide Production in Patients with Hypotension during Hemodialysis. *Ann of Intern Med*. 1995, 123:35-37.
- 16.- Yoshida M. Kikukawa M. Hias H. Modulation by nitric oxide and prostaglandin of the renal vascular response to angiotensin II (3-8) . *Br J of Pharm*. 1996, 117: 885-890.
- 17.- Xie J. Wang Y. Lippson H. Tumor Necrosis Factor Inhibits Stimulated but Not Basal Release of Nitric Oxide. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148: 627-636.