

11261
ley

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

"CARACTERIZACION DEL FENOMENO DE REBOTE DE LA PRESION ARTERIAL AL
SUPRIMIR LA ADMINISTRACION REPETIDA DE DIVERSOS AGENTES
ANTIHIPERTENSIVOS EN LA RATA".

TESIS QUE PRESENTA EL MEDICO CIRUJANO JAIME ALBINO MORENO ROMERO
PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS BIOMEDICAS, AREA
FARMACOLOGIA.

ASESOR ACADEMICO: DR. ENRIQUE HONG CHONG

FALLA DE ORIGEN

CIUDAD UNIVERSITARIA, D. F., MARZO DE 1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCION	4
Determinantes directos de la presión arterial	4
Determinantes indirectos de la presión arterial	5
Arco reflejo barorreceptor	6
Regulación de la presión arterial	8
Hipertensión arterial	10
Tratamiento integral de la hipertensión arterial	11
Definición del rebote de la presión arterial	14
Evidencias clínicas del rebote de la presión arterial	15
Consenso actual del rebote de la presión arterial	19
Aspectos farmacológicos de la clonidina	20
Aspectos farmacológicos de la metildopa	22
Aspectos farmacológicos de la carbidopa	25
Aspectos farmacológicos del propranolol	25
Aspectos farmacológicos de la nitrendipina	28
Aspectos farmacológicos del indorrenato	29
OBJETIVOS	32
MÉTODOS	33
A.- Experimentos en ratas normotensas anestesiadas	33
B.- Experimentos con clonidina en ratas normotensas e hipertensas renales conscientes	34
C.- Experimentos con metildopa, propranolol, nitrendipina e indorrenato en ratas hipertensas renales conscientes	37

D.- Estudio de la taquicardia inducida por metildopa
en ratas hipertensas renales conscientes

38

RESULTADOS

40

DISCUSION

54

CONCLUSIONES

65

BIBLIOGRAFIA

67

RESUMEN

La interrupción de un tratamiento antihipertensivo puede producir, en algunas ocasiones, un aumento rápido (rebote) en la presión arterial originando en algunos casos una presión arterial mayor a la presión previa al tratamiento. Este fenómeno es frecuente al suprimir el tratamiento con clonidina, es menos frecuente con propranolol y ocasional con metildopa. Dicho rebote de la presión arterial se acompaña de estimulación del sistema simpático, cefalea, sudoración, temblor, taquicardia, ansiedad y aumento en las concentraciones plasmáticas de catecolaminas. Al parecer, se han desarrollado modelos experimentales en animales de laboratorio que reproducen el rebote observado en la clínica humana al suprimir la administración prolongada de antihipertensivos, ni se han realizado estudios clínicos comparativos con los medicamentos señalados. En este estudio se reproduce en la rata el fenómeno clínico de rebote de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, que se produce al suprimir la administración repetida de clonidina, propranolol o metildopa y algunos otros antihipertensivos novedosos como la nitrendipina o el indorrenato. En el primer grupo de experimentos, se trató a ratas Wistar normotensas con clonidina (1, 10 ó 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.p.) ó un volumen igual de solución salina al 0.9 %, dos veces al día durante tres días. La presión arterial media se registró en ratas anestesiadas directamente en la arteria carótida. Solamente en las ratas tratadas con clonidina a la dosis de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ se observó un incremento significativo en la presión arterial media 16 horas después de la última administración. En otra serie de experimentos se aplicó clonidina (10 ó 31 $\mu\text{g}/\text{kg}$, p.o.) ó el

mismo volumen de agua dos veces al día durante tres días tanto a ratas normotensas como a ratas hipertensas renales. La presión arterial sistólica se midió con un método esfigmomanométrico en la cola de los animales conscientes, antes y a diversos intervalos después de la primera y de la última dosis. En las ratas hipertensas renales tratadas con clonidina, pero no en las normotensas, se incrementó la presión arterial sistólica significativamente en relación al control entre las 14 y las 26 horas después de la última administración. En otros experimentos similares, se emplearon ratas hipertensas renales tratadas con metildopa (31 ó 100 mg/kg, p.o.), propranolol (10 ó 31 mg/kg, p.o.), nitrendipina (1 ó 3.1 mg/kg, p.o.) o indorrenato (5.6 ó 10 mg/kg, p.o.) así como un grupo testigo. La metildopa agudamente produjo hipotensión y taquicardia, aunque 30 horas después de la última administración, la presión arterial aumentó significativamente en uno de los dos experimentos realizados. El propranolol provocó una respuesta presora y bradicardia inicial y entre 60 y 68 horas después de la última administración, la presión arterial aumentó significativamente con respecto al control. En el caso de la nitrendipina y del indorrenato, no se observaron incrementos de la presión arterial. La taquicardia inducida por la metildopa en las ratas hipertensas renales, se inhibió al pretratarlas con carbidopa, al parecer porque la alfa-metilnoradrenalina (el metabolito activo de la metildopa) estimula el corazón e induce taquicardia. En conclusión, el modelo experimental de la rata hipertensa renal consciente permite reproducir el rebote de la presión arterial que ocurre en el humano hipertenso al ser suspendida la administración repetida

de clonidina, metildopa o propranolol. Dicho rebote podría estar relacionado directamente con los mecanismos antihipertensivos centrales mediados por los receptores alfa 2 o beta adrenérgicos, el indorrenato que estimula receptores serotoninicos centrales y la nitrendipina que inhibe la entrada de calcio y que carece de acciones adrenérgicas o antiadrenérgicas no producen rebote en la rata; y en caso de que sean empleados en la terapéutica humana probablemente no produzcan rebote. Por último, es posible que el rebote de la presión arterial que ocurre al suspender el tratamiento antihipertensivo con clonidina, constituya un efecto farmacológico que aparezca cuando los niveles de clonidina declinan hasta alcanzar una concentración crítica.

INTRODUCCION

Determinantes directos de la presión arterial

La presión arterial resulta de la fuerza que el corazón aplica a la sangre y que la desplaza a lo largo del árbol circulatorio y de la resistencia que ésta ofrece y por tanto es el producto del gasto cardíaco X la resistencia periférica total ($PA = G. C. \times R. P. T.$) definición que se deriva de principios hemodinámicos. al estudiar que la velocidad del flujo laminar de un líquido viscoso a través de un tubo cilíndrico distensible de cierto radio y longitud se relaciona con el gradiente de presión a lo largo de él, y con la resistencia que el líquido opone al flujo. Estos factores hemodinámicos con sus debidas aproximaciones se relacionan mediante la ecuación de Poiseuille (1), la cual aparece a continuación:

$$Q = \frac{\pi(P_1 - P_2)r^4}{8L\eta}$$

Q=	Vol. de líquido que fluye en la unidad de tiempo
P ₁ -P ₂ =	Gradiente de presión
r=	Radio
η=	Viscosidad
L=	Longitud

Esta fórmula de Poiseuille se puede simplificar haciendo una analogía directa a la primera ley de Ohm, relacionando corriente eléctrica (velocidad de flujo), voltaje (presión) y resistencia así:

$$Q = P_1 - P_2 / R; \text{ donde } R = 8L\eta / \pi r^4 \text{ y substituyendo: } P_1 - P_2 = Q(8L\eta / \pi r^4)$$

r=	Radio
P ₁ -P ₂ =	Gradiente de presión (Presión arterial)
Q=	Velocidad del flujo (Gasto cardíaco)
R=	Resistencia (Resistencia periférica total).

Otro de los factores determinantes directos de la presión arterial es la impedancia aórtica. El término impedancia se emplea para describir la resistencia al flujo fásico y se aplica

a la aorta, porque ésta recibe el volumen sistólico de eyección del ventrículo izquierdo. Debido a que el sistema arterial tiene distensibilidad y elasticidad limitadas, las condiciones de la pared aórtica son algunos de los factores determinantes de la presión arterial, así mismo, el flujo de la aorta y de los grandes vasos está gobernado importantemente por la resistencia que las arteriolas y los esfínteres precapilares ofrecen al flujo, razón por la cual el volumen arterial diastólico es un determinante directo más de la presión arterial (2).

Los factores mencionados hasta aquí, determinan directamente la presión arterial, pero a su vez, ésta es influenciada por los determinantes indirectos, que describiremos a continuación.

Determinantes indirectos de la presión arterial

El tono basal de los vasos sanguíneos se ejerce a través de un control local (3) debido a: la actividad miogénica inherente a marcapasos celulares, al aumento de la actividad espontánea de los músculos lisos por la distensión continua que ejerce la presión sanguínea y a la acción vasodilatadora de metabolitos tisulares (adenosina, ácido láctico) y de autacoides como las prostaglandinas o como la bradicinina (4).

La actividad del sistema nervioso autónomo como determinante indirecto, mantiene el control vascular a distancia por medio de las fibras vasoconstrictoras simpáticas.

La noradrenalina liberada por impulsos simpáticos en las terminaciones nerviosas periféricas, estimula el corazón provocando efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos. Tanto la presión arterial sistólica como la diastólica, tienden a

aumentar después de administrar el neurotransmisor (5).

El volumen del líquido extracelular y/o del almacén de sodio corporal son dos determinantes indirectos más de la presión arterial. De los 180 litros del filtrado renal alcanzan a llegar cerca de 20 litros a los túbulos distales y colectores y de este líquido gracias a la hormona antidiurética producida en el hipotálamo y secretada por la neurohipofisis 18.5 litros son reabsorbidos excretándose sólo 1.5 litros en la orina. El volumen plasmático se controla por medio de la ingestión y de la excreción de agua y sodio ya que es el catión principal del líquido extracelular (6). La mayoría se intercambia lenta y libremente de los almacenes óseos. Con un balance negativo de sodio el volumen plasmático disminuye y viceversa (7).

La participación del sistema renal renina-angiotensina-aldosterona se inicia con la formación de renina, y finalmente de angiotensina II que es un agente presor muy potente, siendo el estímulo principal para liberar aldosterona de la corteza suprarrenal, la cual provoca retención de sodio y agua y es capaz de aumentar la actividad del sistema nervioso simpático. Este eje renina-angiotensina-aldosterona forma parte de los mecanismos de control con retroalimentación que regulan la presión arterial y al balance de electrolitos (8).

Arco reflejo barorreceptor

El control fisiológico del sistema cardiovascular opera a través de respuestas reflejas formadas por una cadena neuronal multisináptica, cuyas vías aferentes y eferentes integran la información de los barorreceptores y de los quimiorreceptores

colocados en diversos sitios periféricos.

Los barorreceptores son sensores de la presión arterial que se encuentran en los senos carotídeos, en el arco de la aorta, en las aurículas (9) y en la bifurcación de la arteria pulmonar principal (10) que responden a deformaciones causadas por cambios de presión intravascular, originando impulsos nerviosos aferentes a través de los nervios craneales glossofaríngeo, vago y trigémino, hacia la primera estación de relevo situada en el núcleo del tracto solitario a nivel del bulbo raquídeo, entre el colículo facial y el obex y descubierto en 1870 por el grupo de Ludwig. Otras fibras aferentes alcanzan el tracto solitario haciendo relevo en la médula cervical entre C1 y C2 (11).

La mayoría de señales provenientes del centro vasomotor y que llegan al hipotálamo anterior o posterior (12) prosiguen hacia la corteza fronto-orbital, en tanto que las proyecciones glossofaríngeas principales llegan a la corteza temporal. Por otro lado, los impulsos quimiorreceptores hacen conexión con la circunvolución del cíngulo y regiones diencefálicas (13, 14).

Los impulsos provenientes de regiones cerebrales superiores, descienden a través de vías cortico-espinales que pasan por el hipotálamo o bien siguen un curso más caudal haciendo relevo en la protuberancia anular, en el bulbo raquídeo y en la médula espinal, y modulan la actividad de las neuronas barorreceptoras en el bulbo raquídeo y en la médula espinal, entre los segmentos T1 y L2 (área preganglionar simpática). Los axones de esas células tienen contactos sinápticos con células ganglionares simpáticas o ganglionares intramurales en el corazón y los lechos vasculares (11). Así se constituye la vía neuronal final en el

arco reflejo barorreceptor.

Regulación de la presión arterial

Los mecanismos responsables de regular la presión arterial en condiciones normales o en emergencias en que disminuye o aumenta la presión arterial en forma súbita, actúan secuencialmente (15), se pueden dividir en los que funcionan en un lapso breve (de segundos a minutos) y los que inician una acción paulatina o a intervalos largos (horas, días o semanas).

La intervención de los barorreceptores durante una hemorragia que disminuya la presión arterial es rápida, dentro de los primeros 15 segundos se envían señales aferentes al centro vasomotor para tratar de corregir la presión, los quimiorreceptores inducen un mecanismo de retroalimentación también en los primeros segundos. El mecanismo de control de absorción de líquidos a través de los capilares se activa en minutos, así como el sistema vasoconstrictor renina-angiotensina en respuesta a la disminución del filtrado glomerular. La aldosterona se libera dentro de las primeras horas, provocando retención de sodio y agua con el fin de elevar la presión arterial.

En el caso contrario, cuando la presión arterial aumenta en forma repentina, la activación inmediata de los barorreceptores provoca vasodilatación venosa y arterial haciendo descender la presión arterial a valores por arriba del nivel previo al incremento de la presión arterial.

Estos sistemas corrigen sólo transitoriamente las anomalías de la presión arterial debido a que uno o más de

sus elementos se adaptan. Los barorreceptores mismos se fijan a niveles de presión nuevos o diferentes, este evento sucede cuando la presión arterial aumenta y los barorreceptores son estimulados poderosamente (16).

El mecanismo renal del control de la presión arterial, al parecer se efectúa a largo plazo y funciona a través del control del volumen sanguíneo, actuando sobre la diuresis y la natriuresis, de la siguiente manera: Si la presión arterial aumenta, ocurre una pérdida de cloruro de sodio y de agua en la orina que reduce el volumen del líquido extracelular, de este modo la presión media circulatoria, el retorno venoso y el gasto cardíaco disminuyen, estos eventos tenderán a normalizar la presión arterial. Ante una disminución de la presión arterial sucederá lo contrario.

Este mecanismo renal de control cuenta con un punto de ajuste entre la ingestión y la eliminación de sodio. Los niveles de presión arterial a largo plazo no se pueden cambiar a un nivel nuevo de presión sin modificar el punto de ajuste, ahora bien, si éste adquiere otro nivel, dentro de pocas horas o pocos días el nivel de presión a largo plazo también cambiará a un nuevo nivel (17).

Los factores que pueden modificar o alterar el punto de ajuste actúan individualmente o en combinación, y dentro de ellos tenemos las nefropatías, cambios en el coeficiente de filtración glomerular, constricción de alguna arteria renal, estimulación de los riñones por la aldosterona para causar reabsorción tubular de sodio, vasoconstricción de las arterias renales por medio de la vía simpática o de la noradrenalina, retención de agua por la

hormona antidiurética, y activación del mecanismo de la sed y del apetito de la sal para incrementar su ingestión (15). Por lo tanto, alguno(s) de estos factores alterará la regulación de la presión arterial, dando como resultado una entidad patológica llamada hipertensión arterial, la cual se describirá a continuación.

Hipertensión arterial

Los niveles de normotensión arterial son de 120/80+-10 mmHg, cuando estos niveles sobrepasan los 160/95 mmHg entonces se puede hablar de hipertensión arterial y se clasifica según la OMS tomando en cuenta la presión arterial diastólica, en leve si los valores fluctúan entre 95 y 104 mmHg, moderada de 105 a 114 mmHg y severa de 115 mmHg en adelante. Padece de hipertensión arterial leve entre el 65 y el 70% del total de pacientes hipertensos y los restantes tienen hipertensión arterial de moderada a severa.

En relación a los tipos de hipertensión se tiene la diastólica pura que se encuentra en niños o adultos jóvenes y es rara, siendo más frecuente la mixta en donde se eleva tanto la presión arterial sistólica como la diastólica. La hipertensión arterial sistólica pura se encuentra principalmente en los ancianos o en jóvenes con circulación hiperdinámica o coartación de la aorta (18).

Alrededor del 10% de la población de Estados Unidos de Norteamérica sufre de hipertensión arterial. Del total de hipertensos, entre el 80 y el 94% padecen de hipertensión arterial esencial o primaria en la cual se desconoce la

etiología, el rango de frecuencia depende de las condiciones en que se realizaron los estudios. En los casos restantes donde se conoce la causa, se denomina hipertensión arterial secundaria y es consecuencia de enfermedad renal crónica, algún padecimiento renovascular, aldosteronismo primario, coartación de la aorta, síndrome de Cushing o feocromocitoma, la prevalencia de estas causas guarda el orden en que se acaban de mencionar (19).

La etiología de la hipertensión arterial esencial se desconoce, pero se han postulado algunas teorías para tratar de explicarla, partiendo de que la presión arterial para elevarse tiene que aumentar el gasto cardíaco y/o la resistencia periférica total (20, 21).

Tratamiento integral de la hipertensión arterial

En la década pasada, diversas organizaciones médicas publicaron algunos criterios para la detección evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial (22), que sirvieron para la realización de varios ensayos clínicos (23, 24), incorporando en ellos más datos relacionados con el beneficio de tratar esta entidad patológica.

Anteriormente ya se había demostrado la efectividad de la terapia antihipertensiva, debido a un programa para el control de la hipertensión moderada y severa en los Estados Unidos de Norteamérica (25, 26), pero en vista de que la hipertensión leve ocupa el 65%, la junta del comité nacional sobre detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en 1980 (27) hizo hincapié en que la hipertensión a cualquier nivel desde la leve a la severa y a cualquier edad cuando es bien tratada reduce

la morbimortalidad cardiovascular.

En cuanto al tratamiento integral para disminuir efectivamente la presión arterial elevada, se sugirió una terapia dietética, con reducción de peso en pacientes particulares y dieta hiposódica.

Las razones que justifican la disminución de peso en los individuos hipertensos obesos se basan en que la frecuencia de mortalidad en ellos es alta. En que la reducción de peso en niños hipertensos obesos a menudo normaliza elevaciones severas de la presión arterial, y en adultos en estas condiciones la dieta redujo la hipertensión en 25/20 mmHg de presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente normalizándose el 75% de la población estudiada (28).

La dieta hiposódica se basa en los niveles de normotensión observados en tribus que habitan el norte de Brasil y el sur de Venezuela, estas poblaciones no emplean sal en sus alimentos (29). Estudios hemodinámicos sugieren que el desarrollo de la hipertensión arterial crónica es respuesta a un aumento sostenido en el volumen del líquido extracelular, el cual es mayor en quienes consumen sal que en los que no la consumen (30).

Otras medidas higiénico dietéticas en el tratamiento integral de la hipertensión arterial, son el ejercicio cínctico programado, y tratar de evitar las tensiones emocionales.

En el manejo farmacológico, los diuréticos del tipo de las tiazidas (31) son los medicamentos de primera elección en la mayoría de los casos de hipertensión arterial leve, en los cuales se prescribe la dosis efectiva mínima. En el caso de la hidroclorotiazida, más de 25 mgs por día dan pocos efectos

beneficios adicionales (32), lo mismo ocurre con dosis mayores de 50 mgs de clortalidona (33).

La hipopotasemia es el efecto colateral principal de estos medicamentos. Cuando los niveles de potasio sérico están por abajo de 3.5 mmol por litro se pueden presentar arritmias cardíacas, las cuales podrían prevenirse con el empleo de la dosis efectiva mínima de los diuréticos, con la reducción moderada en la ingesta de sal, el consumo de alimentos ricos en potasio, la administración de sales potásicas o el uso de agentes retenedores del ion como la amilorida o el triamtereno (34).

En una proporción menor de pacientes con taquicardia o cambios posturales de la presión arterial, los bloqueadores adrenérgicos beta dan buenos resultados (35, 36), pero en pacientes asmáticos o con algún cuadro de obstrucción respiratoria se administrará un bloqueador adrenérgico beta cardio selectivo. Además, los bloqueadores adrenérgicos beta están contraindicados cuando existe bloqueo cardíaco, bradicardia sinusal o insuficiencia cardíaca.

En el norte de Europa se recomienda que la hipertensión leve sea tratada con medidas higienico-dietéticas, y en el manejo farmacológico una gran proporción de Médicos trata a este tipo de pacientes con agentes bloqueadores adrenérgicos beta (37).

En los hipertensos que no responden favorablemente con las medidas anteriores, o que tienen hipertensión moderada o severa, además de los cuidados higienico-dietéticos se recomienda administrar diuréticos más bloqueadores adrenérgicos beta (38, 39) o diuréticos combinados con reserpina o con metildopa (40), o con clonidina (41).

Cuando los pacientes no mejoran con estos tratamientos se puede agregar hidralazina (42) o prazosina. Entre el propranolol y la hidralazina se lleva a cabo un antagonismo fisiológico, el cual es benéfico para los pacientes hipertensos. Por su parte, el propranolol produce bradicardia, disminución del gasto cardíaco y de la renina plasmática, aumento de la resistencia vascular periférica e inicialmente ningún cambio en la presión arterial, efectos que son antagonizados por la taquicardia, el aumento del gasto cardíaco y de la renina plasmática y por la vasodilatación directa ejercidos por la hidralazina.

La asociación de los medicamentos mencionados permite minimizar la dosis de cada uno de ellos, alcanzando un efecto terapéutico adecuado y disminuyendo la frecuencia de los efectos adversos.

Definición del rebote de la presión arterial

El fenómeno de rebote de la presión arterial ocurre en algunos pacientes hipertensos que han sido controlados con diversos antihipertensivos, y que al suspender repentinamente su tratamiento presentan un cuadro clínico manifestado por una elevación rápida de la presión arterial, que excede los niveles de hipertensión previos al tratamiento; el incremento de la presión arterial se acompaña de angustia, agitación, nerviosismo, cefalea, temblor, sudoración palpitaciones y aumento de las catecolaminas plasmáticas. Este síndrome sucede entre el primero y el cuarto día después de la suspensión del tratamiento antihipertensivo a base de clonidina, metildopa o propranolol principalmente, y se ha denominado fenómeno de rebote de la

presión arterial.

Evidencias clínicas del rebote de la presión arterial

Este fenómeno se ha estudiado sistemáticamente en varios países y por diversos investigadores clínicos. Dustan y colaboradores (43) estudiaron durante un periodo de 16 años 65 pacientes hipertensos tratados con hidralazina, bloqueadores ganglionares, reserpina, clorotiazida, guanetidina o metildopa. A estos pacientes se les retiró el tratamiento en forma súbita y en el 35% de ellos la presión arterial retornó a los valores originales sin tratamiento; en la mayor parte, representada por el 61.7% la presión arterial permaneció en los niveles obtenidos durante el tratamiento, sólo el 3.3% de los restantes volvió a la normalidad en un periodo de 10 años sin tratamiento antihipertensivo. Después de este reporte aparecieron otros que se mencionarán a continuación.

En primer término, se analizaron estudios sistemáticos de diferentes autores (44-49, 53-55, 59, 60), llevados a cabo en pacientes hipertensos esenciales o renovasculares que tenían como característica común el conocer su presión arterial original sin tratamiento y el haber recibido clonidina ya sea sola o simultáneamente a un diurético o un bloqueador adrenérgico beta.

En esta serie, se estudiaron seis grupos de pacientes (44-49) que ingresaron en diversos hospitales con el propósito común de suspender su tratamiento de clonidina, y observar si después de esta supresión aparecían uno o más de los signos y síntomas que componen el cuadro clínico del fenómeno de rebote de la presión arterial. En 49 de los 204 pacientes en estudio, se

observó incremento de la presión arterial que alcanzó los niveles previos al tratamiento o incluso los sobrepasó de 12 a 24 horas después de la última dosis de clonidina y se acompañó de cefalea, agitación, angustia, taquicardia, sudoración y temblor.

En otros tres trabajos (50-52) con 28 pacientes hipertensos, en los que no se conocieron los valores de la presión arterial previos al tratamiento, y que fueron controlados exclusivamente con clonidina, se observó en 20 de los 28 pacientes entre 8 y 24 horas después de la última administración un aumento significativo de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca que requirió medidas de urgencia para disminuirla.

Este fenómeno se ha observado cuando los pacientes suspenden espontáneamente la ingestión de clonidina, o los Médicos han disminuido su administración gradualmente para sustituirla por otro antihipertensivo o retirarla del tratamiento. En cinco pacientes hipertensos en estas condiciones (53-55) en los que se conocía su presión arterial antes del tratamiento, en el transcurso de los dos días que siguieron a la interrupción de la administración de clonidina, se presentó el rebote, y su presión arterial diastólica fluctuó entre 140 y 185 mmHg lo que hizo necesaria la intervención médica de urgencia y aún así uno de los pacientes murió (55).

En forma similar a la anterior, tres pacientes hipertensos (56-58) tratados con clonidina pero sin el dato de su presión arterial previa al tratamiento, suspendieron su medicación antihipertensiva y entre 16 y 22 horas después de la supresión la presión arterial diastólica tuvo un rango entre 120 y 160 mmHg, a pesar del tratamiento de urgencia, un paciente falleció (56).

Hasta aquí hemos descrito los casos de la literatura que relacionan la presencia del rebote de la presión arterial con la supresión de la clonidina.

En 1978 se realizó un estudio con 85 pacientes hipertensos tratados con metildopa (47). Al suspender el tratamiento en 11 de los 85 pacientes aumentó la presión arterial diastólica a valores por lo menos 15 mmHg por arriba de los niveles previos al tratamiento. En estos pacientes se trató de contrarrestar la elevación de la presión arterial inducida por la supresión del tratamiento con metildopa con la administración de diversos antihipertensivos. Además, uno de 15 pacientes tratados con betanidina y uno de nueve controlados con guanadrel presentaron el rebote de la hipertensión, mientras que en ninguno de los seis que suspendieron la guanetidina se observó un brusco incremento de la presión arterial.

Por otra parte, en otros seis pacientes hipertensos tratados también con metildopa (51) en los que se aplicó el mismo protocolo de investigación, no se observaron signos del rebote de la presión arterial, aunque en estos pacientes no se reportó la presión arterial antes de iniciar el tratamiento.

En contraste a lo anterior, dos pacientes (59, 60) con hipertensión arterial leve o moderada que recibieron desde el principio metildopa exclusivamente, decidieron no tomar su medicamento en respuesta al buen control. Alrededor del segundo día después de la última dosis del antihipertensivo, su presión arterial fué de 300/240 en un paciente y de 300/170 mmHg en el otro, junto con signos de insuficiencia cardíaca izquierda, retinopatía hipertensiva grado IV, cefalea, náuseas, nerviosismo,

agitación y nistagmus en uno de ellos.

Un cuadro clínico parecido al anterior se describió en otros dos pacientes hipertensos tratados, uno con metildopa más ciclopentiazida (61), y el otro con metildopa, clonidina e hidroclorotiazida (62); el rasgo común de estos pacientes fue que suspendieron su tratamiento, uno porque se le practicó cirugía y el otro debido al buen control de su hipertensión. Cerca del segundo día después de la supresión, ameritaron medidas de urgencia para disminuir su presión arterial diastólica de 160 mmHg, en estos dos reportes no se contó con el dato de la presión arterial sin tratamiento.

En lo que se refiere a la supresión de los agentes bloqueadores adrenérgicos beta, en un grupo de 15 pacientes hipertensos tratados exclusivamente con 240 mg por día de propranolol (63) se suprimió abruptamente el medicamento en nueve de los pacientes y en los seis restantes se retiró en forma gradual. Después de la supresión se midió la presión arterial media, las catecolaminas plasmáticas y la sensibilidad adrenérgica beta. De lo anterior resultó que entre el 4o. y el 6o. día después de la interrupción súbita del propranolol se detectaron aumentos significativos ($p < 0.05$) en la presión arterial en seis de los nueve pacientes al compararlos contra el último valor estable durante el tratamiento. En la supresión gradual no se encontraron diferencias significativas.

En seis de siete pacientes hipertensos tratados con bloqueadores adrenérgicos beta (52), hubo aumentos significativos de la presión arterial al discontinuar la medicación. El incremento promedio de la presión arterial sistólica y la

diastólica en los seis pacientes fue de 17 y de 13 mmHg, respectivamente. En este grupo también se desconocieron las cifras tensionales previas al tratamiento.

En dos estudios sistematicos más (64, 65) con cinco y nueve pacientes hipertensos respectivamente, controlados con propranolol, no se reportaron los valores individuales de la presión arterial previos al tratamiento; sólomente la media de las cifras tensionales de cada grupo de pacientes obtenida en el periodo control. Alrededor del 4o. día después de la supresión del propranolol, la media de la presión arterial sistólica y diastólica del primer grupo (64) aumento de 131 a 153 y de 88 a 100 mmHg, respectivamente. En el otro estudio (65) los incrementos fueron minimos (de 140/87 a 157/95 mmHg) y descendieron en forma espontanea entre el 5o. y el 10o. día.

Por último, se tiene el caso de un paciente hipertenso (66) tratado con metoprolol, sin el dato de su presión arterial previa al tratamiento y que por tener cifras tensionales de 110/70 mmHg y frecuencia cardiaca de 70 latidos por minuto, suspendió su medicación. La presión arterial aumentó hasta 140/100 mmHg, acompañandose de palpitaciones y ansiedad.

Hasta aquí hemos descrito reportes de la literatura a nivel de experimentación clinica en personas hipertensas en relación al fenómeno que nos ocupa, así como los casos individuales del rebote de la presión arterial en enfermos hipertensos que por alguna razón particular suspendieron su terapia antihipertensiva.

Consenso actual del rebote en la presión arterial

Al parecer no existen trabajos clinicos sistematicos en los

que se hayan incluido pacientes hipertensos tratados con clonidina, metildopa o propranolol, en un estudio comparativo con el fin de comprobar si estos medicamentos comparten el fenómeno de rebote de la presión arterial después de su interrupción, conociendo el valor de la presión arterial de los pacientes antes de haber recibido tratamiento.

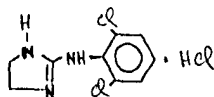
El consenso general más aceptado, es que la clonidina al ser suprimida presenta frecuentemente el rebote de la presión arterial, mientras que el propranolol y la metildopa se relacionan con mucho menor frecuencia a este síndrome de supresión.

Se han elaborado estudios en animales de laboratorio normotensos (67-71) o hipertensos (72-75) suprimiendo el tratamiento repetido con clonidina, obteniendo resultados controversiales de tal supresión en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca y volumen. Se ha realizado un estudio comparativo en las mismas condiciones. Por esta razón, en el trabajo presente se decidió tratar de caracterizar el fenómeno de rebote de la presión arterial en la rata al suprimir la administración repetida de clonidina, metildopa, propranolol y de algunos antihipertensivos novedosos.

En seguida se mencionaran aspectos importantes de los fármacos que se emplearon en la elaboración de este trabajo.

Aspectos farmacológicos de la clonidina

La clonidina, cuyo nombre químico es clorhidrato de 2-(2,6-Dicloroanilino)-2 imidazolina. Se sintetizó en 1962 y actual-



mente se emplea como antihipertensivo.

En un principio fué probada preclínicamente como un descongestionante nasal por sus propiedades vasoconstrictoras. Durante la fase clínica un paciente recibió una dosis mayor a la indicada produciéndole bradicardia, hipotensión y sedación (76). Posteriormente se corroboraron esos efectos y además se observó un aumento inicial en la presión arterial, secundario a vasoconstricción por activación directa de los receptores adrenérgicos alfa periféricos.

Se propuso que el efecto hipotensor, se debía a una acción en el sistema nervioso central, debido a que al administrar dosis muy pequeñas de clonidina en la arteria vertebral izquierda o por vía intracisternal en gatos anestesiados, disminuía la presión arterial, mientras que esta dosis por vía intravenosa no la afectaba (77).

La administración de *o*-hidroxidopamina intracisternalmente reduce el contenido de noradrenalina del tallo cerebral, esta maniobra no disminuyó la acción antihipertensiva y bradicardizante de dosis pequeñas de clonidina aplicadas por la misma vía o por dosis intravenosas mayores (78, 79). De la misma manera se conservó el efecto hipotensor en gatos pretratados con reserpina y alfa-metil-p-tirosina, pero se antagonizó con fentolamina (80).

Los resultados previos descartaron la participación de un efecto presináptico o simpaticomimético indirecto (81) y apoyaron la hipótesis de que los receptores alfa 2 postsinápticos centrales al ser estimulados por la clonidina (82, 83) inhiben la actividad nerviosa simpática a nivel del núcleo del tracto

solitario (84), con la consecuente disminución del tono simpático y vasodilatación periférica. Estos hechos se refuerzan con estudios en donde se administran agonistas y antagonistas marcados (85).

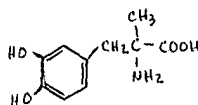
La bradicardia inducida por la clonidina se ha revertido después de vagotomía bilateral, denervación del seno carotídeo o atropinización (86, 87), sugiriendo que la bradicardia podría deberse a un aumento de la actividad vagal.

La clonidina se absorbe completamente por vía oral, 0.3 mg muestran una biodisponibilidad aproximada del 75% y sus concentraciones máximas plasmáticas se alcanzan en una hora. Su distribución corresponde a modelos de dos o tres compartimentos (88), uniéndose el 30% a las proteínas plasmáticas. La vida media en el hombre con función renal normal fluctúa entre 7 y 18 horas (89). La clonidina, pero no sus metabolitos hidrofílicos, atraviesa la barrera hemato-encefálica y se acumula dentro del cerebro. Los metabolitos más importantes son la p-hidroxiclondina y la diclorofenilguanidina que se excretan a través del riñón (90).

Dentro de sus efectos colaterales produce sedación, cefalea, fatiga, mareo, sequedad de la boca y rebote de la presión arterial (91).

Aspectos farmacológicos de la metildopa

Metildopa es el nombre genérico de la L-alfa-metil-3,4 dihidroxifenil-alanina. Su capacidad de inhibir a la DOPA descarboxilasa y consecuentemente de inhibir la síntesis de



catecolaminas, llevó a probarla clínicamente y a introducirla en el tratamiento de la hipertensión arterial desde 1960. Al estudiar su metabolismo se vio que mediante descarboxilación se convierte en alfa-metildopamina y por beta-hidroxilación se transforma en alfa-metilnoradrenalina.

La administración de 20 mg/kg de metildopa a través de la arteria vertebral izquierda de gatos anestesiados disminuyó gradualmente la presión arterial. Este efecto no se detectó después de aplicar la misma cantidad del compuesto por vía intravenosa, ni al infundir el d-isómero de metildopa a la misma dosis en la arteria vertebral izquierda. Estos resultados llevaron a postular al sistema nervioso central como el sitio de acción de la metildopa (92).

Posteriormente se obtuvieron evidencias de que la acción hipotensora de la metildopa era mediada a través del metabolito alfa-metilnoradrenalina a nivel central (93), porque el RO-4-4602 (Benserazida), un inhibidor de la DOFA descarboxilasa que atraviesa la barrera hematoencefálica, suprimió su efecto hipotensor, mientras que la carbidopa (MK-485) otro inhibidor de la DOFA descarboxilasa que actúa preferentemente en la periferia y no a nivel central (94), no bloqueó el efecto hipotensor de la metildopa.

Al seguir estudiando la acción principal de la metildopa se perfundió parte del tercero y del cuarto ventrículo de gatos con alfa-metildopa, alfa-metildopamina o alfa-metilnoradrenalina, obteniendo el mayor efecto hipotensor con alfa-metilnoradrenalina y revirtiéndose este efecto con los bloqueadores adrenérgicos alfa yohimbina y fentolamina (95, 96). Estos hechos han servido

de fundamento para considerar que el efecto antihipertensivo de la metildopa se ejerce a través de la alfa-metilnoradrenalina, que estimula los receptores adrenérgicos alfa centrales en el núcleo del tracto solitario (97), con lo que se inhibe el tono simpático eferente y se reduce la presión arterial.

Se absorbe entre el 24 y el 74% de la metildopa administrada oralmente, sólo alrededor del 10% de la dosis se convierte en alfa-metildopamina y posteriormente en alfa-metilnoradrenalina (98). Las concentraciones máximas plasmáticas se alcanzan entre tres y seis horas después de una dosis oral. Su eliminación del plasma es bifásica, la primera fase rápida se lleva a cabo aproximadamente en dos horas, eliminándose el 95%, la segunda fase es lenta con una vida media de 7 a 16 horas (99).

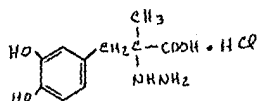
Produce como efectos adversos, sedación, fiebre, y reacciones hepatotóxicas. Durante las primeras semanas del tratamiento (100) puede aparecer necrosis hepática periportal, debido a reacciones alérgicas causadas probablemente por metabolitos de la metildopa, y que puede progresar a necrosis hepática submasiva aguda (101) e insuficiencia hepática (102). La frecuencia con que se presentan tales efectos es baja.

Las alteraciones hematológicas más comunes provocadas por la metildopa son: anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia (103).

En algunos pacientes la administración de metildopa produce galactorrea, asociada a niveles plasmáticos elevados de prolactina (104). Se han reportado casos esporádicos de rebote de la hipertensión arterial.

Aspectos farmacológicos de la carbidopa

La carbidopa, ácido alfa-hidrazino-alfa-metil-beta-(3,4-dihidroxifenil) propiónico mono hidrato, cuya clave es MK-485. Es un análogo hidrazínico de la alfa-metildopa.



Se ha demostrado mediante diversos métodos que la carbidopa inhibe la decarboxilación de diversos aminoácidos como: L-dopa, L-fenilalanina, L-tirosina, L-alfa-metildopa y DL-5-hidroxitriptofano en tejidos periféricos.

No altera la decarboxilación del ácido glutámico in vivo, debido a que este proceso se realiza en el cerebro y la carbidopa no tiene fácil acceso a este órgano.

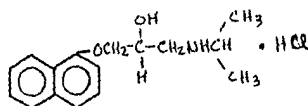
La carbidopa inhibe a la DOPA decarboxilasa principalmente debido a su parecido estructural con el sustrato, impidiendo así la conversión de la metildopa en alfa-metildopamina y alfa-metilnoradrenalina.

Se absorbe mucho mejor por vía intraperitoneal que por vía oral. Su concentración mayor se observa en el riñón, mientras que en el cerebro su concentración es mínima (105).

También se ha observado que la carbidopa inhibe importantemente la acumulación de alfa-metildopamina en el corazón (106).

Aspectos farmacológicos del propranolol

El propranolol, recibe el nombre químico de clorhidrato de 1-(Isopropil-amino)-3-(1-naftiloxi)-2-propanol.



Es un bloqueador adrenérgico beta no selectivo, indicado en la terapia antihipertensiva y de las arritmias cardiacas, y en la profilaxis de los ataques anginosos de la miocardiopatía isquémica coronaria.

En la clinica se emplea como racemato y su actividad especifica para antagonizar los efectos mediados por los receptores adrenérgicos beta 1 y beta 2 radica en el isomero (-) (107). El bloqueo es probablemente de naturaleza competitiva como puede inferirse por la similitud de su estructura quimica con la del agonista adrenérgico beta isoprenalina.

Las consecuencias hemodinámicas tempranas del antagonismo sobre los receptores adrenérgicos beta, son: bradicardia y disminucion del gasto cardiaco (108), sin cambios rápidos en la presión arterial. Esta disociación puede implicar un incremento agudo en la resistencia periférica total debido a la activación del reflejo barorreceptor (109). La reducción del gasto cardiaco en forma aguda y cronica al parecer se debe al bloqueo directo de los receptores adrenérgicos beta 1 cardiacos.

La presión arterial que no muestra cambios al principio, tiende a disminuir en respuesta al tratamiento crónico de propranolol, al parecer porque la activación inicial del reflejo barorreceptor disminuye progresivamente, adaptandose y llevando las resistencias periféricas totales a los valores previos al tratamiento (110).

No se conoce el mecanismo de acción antihipertensivo del propranolol pero se han propuesto las siguientes hipótesis:

- 1.- Reducción de la actividad nerviosa simpática mediada por el sistema nervioso central

2.- Un efecto presináptico en la unión neuroefectora adrenérgica

3.- Adaptación del reflejo barorreceptor

4.- Disminución del gasto cardíaco debido a la reducción del trabajo del corazón

5.- Un efecto inhibitorio sobre la liberación de renina

6.- Disminución de la información nerviosa simpática hacia el sistema nervioso central, del corazón con menor capacidad de responder debido al bloqueo de sus receptores adrenérgicos beta 1 (111).

El propranolol se absorbe rápida y completamente por vía oral, sus niveles plasmáticos máximos se alcanzan entre 90 y 120 minutos después de su administración, su vida media plasmática es de 3 a 6 horas (112). Se distribuye rápidamente, las concentraciones mayores se encuentran en pulmón, hígado y cerebro. Su volumen de distribución es de 185 litros al determinar el propranolol en sangre total, debido a que entre el 90 y el 95 % se une a las proteínas plasmáticas (113). Sus metabolitos principales son N-diisopropil propranolol y 4-hidroxi propranolol que es activo. La excreción principal se lleva a cabo a través de la orina (114).

Algunos de sus efectos colaterales se deben a sus acciones farmacológicas por bloqueo de los receptores adrenérgicos beta que participan en forma primordial en la homeostasis. Otros efectos indeseables son inespecíficos.

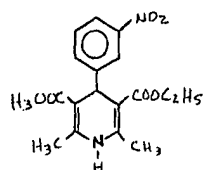
Los pacientes se quejan principalmente de enfriamiento de las extremidades, pudiendo llegar a producirse el fenómeno de Raynaud (alteraciones vasoespásticas dolorosas); refieren fatiga,

e indigestión con náusea y flatulencia. Es menor la frecuencia de diarrea, insomnio, sueños vividos, parestesias, ataxia, mareo, claudicación, depresión y bradicardia (35, 36).

Al suprimir súbitamente la administración de propranolol como antianginoso, puede aparecer dolor torácico e infarto del miocardio; se han reportado casos de muerte con frecuencia menor al 5 % (115, 116). En algunos casos ocurre un rebote de la hipertensión arterial al suprimirse bruscamente el tratamiento.

Aspectos farmacológicos de la nitrendipina

La nitrendipina, cuyo nombre químico es el de 1,4-Dihidro-2-6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-acido piridin carboxílico, 3-etil-5-metil éster, la cual también posee el número Bay e 5009. Es un análogo de la nifedipina, el cual fue sintetizado recientemente y se deriva de la 1,4-dihidropiridina (117).



La nitrendipina relaja el músculo liso vascular al inhibir la entrada de calcio al interior de las células. La inhibición de la fosfodiesterasa no parece jugar un papel importante en la vasodilatación y no tiene actividad adrenolítica (118).

Reduce en ratas tanto la hipertensión arterial espontánea, la renal como la producida por DOCA. En perros reduce también la hipertensión de origen renal. En el animal íntegro reduce la resistencia vascular periférica e incrementa por vía refleja la frecuencia y el gasto cardíacos, sin modificar el volumen por latido. En las arterias coronarias se observa un incremento considerable del flujo sanguíneo, cuya magnitud depende de la dosis administrada. Los flujos mesentérico, cerebral y cutáneo

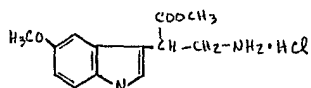
también aumentan pero en menor grado que el coronario (119).

La nitrendipina es 20 veces más potente en su acción antihipertensiva y produce menor taquicardia que la hidralazina. La nitrendipina tiene una latencia y duración del efecto antihipertensivo mayor que el de la nifedipina (121).

Se ha visto que la nitrendipina marcada se une en forma reversible a sitios saturables de las membranas cardiacas. Se ha postulado que tales sitios de unión constituyen receptores estereo-selectivos (122).

Aspectos farmacológicos del indorrenato

El indorrenato o clorhidrato de la 5-metoxitriptamina, beta-metilcarboxilato, también conocida como TR3369, es un derivado triptaminico con cuali-



dades antihipertensivas mediadas al parecer por estimulación de un tipo especial de receptores serotoninicos centrales (122).

La aplicación intracerebroventricular de serotonina (5-HT) disminuye la presión arterial de perros anestesiados, pero aplicada sistemicamente no produce tal efecto (123). Sin embargo, al administrar por vía intravenosa el precursor de la 5-HT, el 5-hidroxitriptofano, la presión arterial desciende. Este efecto hipotensor desaparece con la administración previa de benserazida, y persiste a pesar del pretratamiento con carbidopa (124). Estos resultados situaron el efecto hipotensor del 5-HTP a nivel del sistema nervioso central (125), que al parecer ocurre por disminución del tono simpático eferente (126). Por otro lado, al depletar la serotonina central con administraciones

intracisternales o intraperitoneales repetidas de paraclorofenilalanina, la presión arterial sistólica de ratas conscientes aumentó (127). Las evidencias que se acaban de mencionar involucran a la 5-HT en la regulación de la presión arterial.

El efecto hipotensor de la 5-HT no se bloquea con metisergida (un bloqueador efectivo de los receptores serotoninicos periféricos), pero sí con tolazolina y con quipazina (122), sugiriendo que la disminución del tono simpático podría mediarse a través de la estimulación de receptores serotoninicos centrales, los cuales son diferentes de los periféricos y de otros receptores centrales cuya estimulación resulta en efectos psicotomiméticos.

La observación de los hechos descritos hasta aquí, proporcionó la idea para buscar un compuesto derivado de la triptamina, capaz de estimular selectivamente los receptores serotoninicos centrales que regulan la presión arterial, y que fuera efectivo después de su administración oral.

Así de entre un grupo de derivados triptaminicos se seleccionó al indorrenato, el cual disminuyó significativamente la presión arterial de ratas hipertensas por DOCA o hipertensas renales, así como la de perros hipertensos renales (128, 129).

El indorrenato no antagonizó las respuestas de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca a noradrenalina, yoduro de dimetilfenilpiperazinio o tiramina, pero sí disminuyó las respuestas a la oclusión carotídea bilateral descartando un antagonismo adrenergico alfa o beta, y apoyando su acción en el sistema nervioso central (130, 131).

Las respuestas de la membrana nictitante de gatos a la estimulación simpática pre-ganglionar, no se modificaron con el TR3369 y excluyeron su papel como bloqueador ganglionar o neuronal. En otros experimentos el flujo sanguíneo femoral de perros no aumentó, y sólo se observó una disminución pequeña en el flujo femoral después de dosis altas de indorrenato aplicadas por vía intraarterial. lo cual excluye un efecto vasodilatador directo (128).

Al parecer, los receptores centrales estimulados por el indorrenato son receptores serotoninicos. Esta postulación se derivó del siguiente experimento: la hipotensión producida por la administración de TR3369 (0.010 mg/kg por minuto durante 5 minutos) no se modificó con el pretratamiento por vía intracerebroventricular de yohimbina, de fentolamina, ni de metisergida, pero se antagonizó en forma parcial por quipazina y completamente por tolazolina (132). Estos hallazgos son muy semejantes a los observados con la serotonina (133) y apoyan importantemente el mecanismo antihipertensivo central del indorrenato.

OBJETIVOS

1. El desarrollo de 1 modelo experimental adecuado que reproduzca el fenómeno de rebote de la presión arterial observado en la clínica.

2. Caracterizar en la rata el rebote de la presión arterial producido por cada uno de los fármacos siguientes: clonidina, metildopa y propranolol.

3. Determinar si antihipertensivos de síntesis reciente presentan el fenómeno de rebote de la presión arterial.

4.- Establecer si hay similitud entre los datos experimentales de laboratorio y los descritos clínicamente.

MÉTODOS

Los experimentos que se realizaron tuvieron como objetivo observar los efectos de la supresión del tratamiento repetido con clonidina, metildopa, propranolol, nitrendipina o indorrenato sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca de los siguientes grupos de animales:

A.- Experimentos en ratas normotensas anestesiadas

Se usaron ratas Wistar machos normotensos, de apariencia sanos con pesos corporales de 210 a 290 gramos. Las ratas fueron distribuidas entre los diferentes grupos en forma aleatoria en todos los experimentos. Estos animales fueron inyectados por vía intraperitoneal con 0.1 ml de solución salina isotónica al 0.9% por 100 gramos de peso corporal o con 0.001, 0.01, o 0.1 mg/kg de clonidina disuelta en solución salina, dos veces al día durante tres días; se emplearon ocho ratas por dosis. Se midió la presión arterial media y la frecuencia cardíaca a las 8, 16 o 24 horas después de la aplicación de la última dosis a las ratas control y a las tratadas con clonidina.

Para registrar la presión arterial los animales fueron anestesiados con pentobarbital sodico (35 mg/kg, i.p.). El animal fue fijado en decubito supino sobre una mesa para rata, se le practicó una incisión en la piel en la línea media anterior del cuello, y se visualizaron las glándulas salivales submaxilares; éstas se rechazaron hacia los lados para descubrir los haces musculares esternohioides, que se separaron longitudinalmente en el punto medio, y por debajo de ellos se localizó la tráquea; se practicó una traqueotomía y se introdujo

un catéter de polietileno PE-205 con el fin de mantener las vías aéreas permeables. En un plano más profundo, junto al músculo omohioideo se encuentra la arteria carótida que se localizó por disección. Después de calibrar el sistema de registro (transductor de presión Statham P23 Dc) conectado a un poligrafo Grass Modelo 7C, se canuló la arteria carotida con un cateter de polietileno PE-50 conteniendo heparina en su interior, y se conecto al transductor de presión para registrar la presión arterial media y la frecuencia cardiaca durante 15 minutos en cada rata.

La presión arterial media es el promedio de presiones a través de todo el circuito cardiaco y es el equivalente a la presión diastólica (80 ± 10 mmHg) mas un tercio de la presión del pulso (40 mmHg), su valor numerico es de 93 ± 10 mmHg.

En cada registro se hicieron tres lecturas de la presión arterial media y de la frecuencia cardiaca con intervalos de 5 minutos para luego obtener un promedio de esos valores. Cada experimento de esta serie se termino sacrificando a los animales.

Se comparo el promedio de la presión arterial media o de la frecuencia cardiaca de cada grupo que recibió clonidina con el promedio de su grupo control (cada grupo tratado con clonidina tuvo su propio grupo control), y se aplicó la prueba t de Student-Fisher para evaluar la significancia estadística de las diferencias observadas (134).

E.- Experimentos con clonidina en ratas normotensas e hipertensas renales conscientes

Para obtener los animales hipertensos se provocó una

perinefritis experimental (135), a ratas hembras normales clínicamente sanas de cinco semanas de edad o de 70 a 80 gramos de peso corporal. Se les anestesió con eter etílico y después de rasurar la región lumbar izquierda se expuso el riñón a través de una incisión cutánea y la disección de las capas musculares. La cápsula renal se extirpo por tracción digital y se colocó con hilo de algodón una ligadura en el riñón en forma de 8, con una tensión suficiente para deformar el riñón, sin cortar o lesionar el tejido, luego se colocó el riñón en su lugar y se suturó por planos. Al efectuar la ligadura se debe tener cuidado de no dañar o comprimir los vasos o el uretero que emergen del hilio renal. Dos semanas después usando la misma técnica se retiró el riñón derecho. Con este procedimiento, cuatro semanas después de la nefrectomía derecha, un 70 % de las ratas operadas (que tienen 11 semanas de edad) tienen una presión arterial sistólica superior a 160 mmHg (cifra límite para considerar hipertenso a un animal).

La técnica esfigmomanométrica para el registro de la presión arterial sistólica y de la frecuencia cardíaca según el método de Friedman y Freed modificado (136), requiere que las ratas sean colocadas alrededor de una hora en jaulas especiales con capacidad máxima para ocho animales, en donde se puede mantener la temperatura entre 36 y 37 grados centígrados mediante una fuente de calor conectada a un termostato, con el fin de que la arteria caudal de la cola de la rata se dilate. Posteriormente, el animal se traslada a un sujetador individual que le restringe los movimientos, y se pasa la cola de la rata a través de un cilindro (3 cm de largo y 1.5 cm de diámetro), recubierto de hule látex, con una fotocelda integrada que detecta cambios de

intensidad luminosa y al cual se le aplica presión mediante una bomba de aire. La fotocelda y la bomba están conectadas a un electro esfigmomanómetro PE-300 de Narco Bio-systems Inc., Houston Texas. Si se aplica al cilindro presión mayor de 200 mmHg la arteria caudal se ocluye, y al desinsuflar el cilindro de latex la presión disminuye paulatinamente y la fotocelda capta el momento en que la circulación vuelve a fluir (presión arterial sistólica) por el cambio en la coloración de la arteria. Este evento se registra en un polígrafo Modelo 7C de Grass previamente calibrado y conectado al sistema esfigmomanométrico. De este modo se mide la presión arterial sistólica. La frecuencia cardíaca se obtiene contando el número de latidos inscritos, en función de la velocidad del papel de registro.

Los animales normotensos e hipertensos conscientes que participan en cualquier experimento, son entrenados previamente en varias sesiones, debido a que al ser colocados en el sujetador individual sin entrenamiento, se inquietan y se mueven demasiado, ésta situación puede modificar su presión arterial y frecuencia cardíaca. La fotocelda se coloca siempre a la misma distancia de la base de la cola del animal para obtener resultados reproducibles (137).

En esta segunda parte, se realizaron experimentos con ratas Wistar hembras normotensas e hipertensas renales con pesos de 200 a 275 gramos y de 160 a 250 gramos, respectivamente. Se prepararon en grupos de seis ratas cada uno y después de haber estado en el sistema de calentamiento se les midió la presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca en condiciones basales sin tratamiento; enseguida se administró a las ratas de

cada grupo clonidina (0.010 o 0.031 mg/kg) por vía oral, disuelta en agua (1 ml/100 g de peso corporal). Los grupos testigo recibieron agua solamente. Una, dos y cuatro horas después de la administración inicial, se efectuaron los registros para evaluar el efecto agudo de los compuestos administrados sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca. El tratamiento se continuó dos veces al día, durante tres días, al cabo de los cuales se evaluaron nuevamente las variables en estudio (presión arterial y frecuencia cardíaca) entre 14 y 26 horas después de la última dosis, con intervalos de tres horas. Es conveniente aclarar que estos experimentos se efectuaron primero en los animales normotensos y posteriormente en los hipertensos.

En este caso los datos se analizaron con la prueba de Dunnett, debido a que se comparó la presión arterial media del único grupo testigo con la de dos grupos tratados con dosis diferentes de clonidina, antes y después de la dosis inicial y en el periodo de supresión del tratamiento. Se escogió una $p=0.05$ como límite de significancia estadística (132). Esta prueba sirve para realizar comparaciones múltiples con el grupo testigo.

C.- Experimentos con metildopa, propranolol, nitrendipina e indorrenato en ratas hipertensas renales conscientes

En este experimento se emplearon solamente ratas hipertensas renales a diferencia del anterior donde se hizo el estudio comparativo entre animales normotensos e hipertensos. Se valoró la presión arterial sistólica indirecta y la frecuencia cardíaca en los animales conscientes igual que en el experimento anterior, antes y a diversos intervalos después de la primera y de la

última administración del tratamiento repetido con metildopa (31 o 100 mg/kg n=8) propranolol (10 o 31 mg/kg n=7) nitrendipina (1 o 3.1 mg/kg n=7) o indorrenato (5.6 o 10 mg/kg n=6). A la vez se trató con el vehículo un grupo control por experimento. Los resultados también se analizaron con la prueba de Dunnett.

D.- Estudio de la taquicardia inducida por metildopa en ratas hipertensas renales conscientes

Debido a que en los animales tratados con metildopa se observó taquicardia después de la dosis inicial, se estudió la relación de dosis-respuesta en cuatro grupos de 10 ratas hipertensas renales. Antes de iniciar el tratamiento se midió la presión arterial y la frecuencia cardíaca; luego fueron tratadas por vía oral con metildopa (3.1, 10, 31 o 100 mg/kg disuelta en agua). Se hicieron registros de las variables en estudio, una, dos, cuatro y seis horas después de la administración del fármaco. En una primera fase se estudiaron cinco ratas por grupo y por dosis y cinco más en una segunda fase completándose un total de 10 ratas por dosis.

La valoración estadística, se efectuó inicialmente con un análisis de variancia paramétrico de dos rutas (139), que nos permite valorar si existen cambios debidos al tratamiento; cuando la probabilidad de que las diferencias observadas sean debidas al azar resulta ser menor a 0.05 se interpreta como un cambio producido por el tratamiento. En este caso, el grupo que mostró diferencias estadísticamente significativas se somete a la prueba de Dunnett (138), donde las diferencias estadísticamente significativas tuvieron una $p < 0.05$.

En otro experimento se evaluó el efecto del pretratamiento con carbidopa sobre la presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca en ratas hipertensas renales tratadas con metildopa. En esta valoración los grupos fueron de siete ratas y se obtuvo un registro de las variables en estudio en condiciones basales sin tratamiento. Después se le administró a un grupo carbidopa a razón de 100 mg/kg por vía intraperitoneal y 30 minutos después 1 ml de agua por 100 g de peso oralmente; otro de los grupos recibió la misma dosis de carbidopa y 30 minutos después fue tratado con metildopa (31 mg/kg por vía oral). Al grupo restante solamente se le aplicó la misma dosis de metildopa al tiempo que se le administró ésta al grupo anterior. Tres horas después se realizó una nueva aplicación de una dosis igual de carbidopa a los dos primeros grupos. Ambas sustancias se administraron disueltas en agua. Los registros de las variables en estudio se efectuaron una, dos, cuatro y seis horas después de dar la metildopa, o en su caso el agua. En el tratamiento estadístico también se empleó el análisis de variancia de dos rutas y la prueba de Dunnett.

Este diseño se repitió posteriormente en otro experimento con ratas hipertensas renales, excepto que la dosis de carbidopa (31 mg/kg) y la de metildopa (10 mg/kg) fueron menores.

RESULTADOS

En los experimentos efectuados en la primera parte de este estudio con ratas Wistar normotensas que fueron tratadas con aplicaciones repetidas de clonidina o de solución salina, se observó un incremento estadísticamente significativo de la presión arterial media, interpretado como rebote de la presión arterial, el cual se detectó 16 horas después de la administración de la última dosis, en el grupo que recibió la

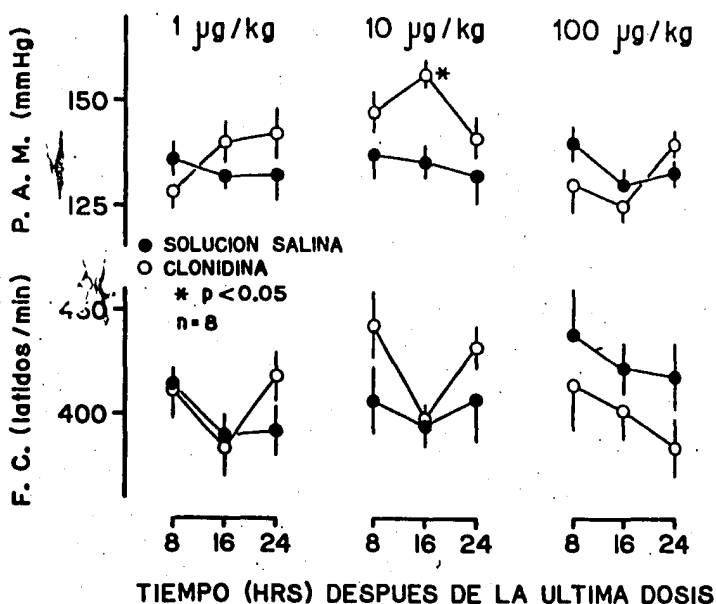


Fig. 1. Efecto de la interrupción del tratamiento sostenido con clonidina sobre la presión arterial media y la frecuencia cardíaca de ratas normotensas anestesiadas. Cada grupo de ratas recibió solución salina o clonidina por vía i.p., dos veces al día durante tres días. La presión arterial del grupo tratado con la dosis intermedia de clonidina fue mayor que la de su control 16 horas después de aplicar la última dosis. La frecuencia cardíaca no mostró cambios importantes. Los símbolos representan la media de la presión y de la frecuencia de cada grupo, las líneas verticales los errores estándar de la media y el asterisco diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en la prueba t de Student-Fisher.

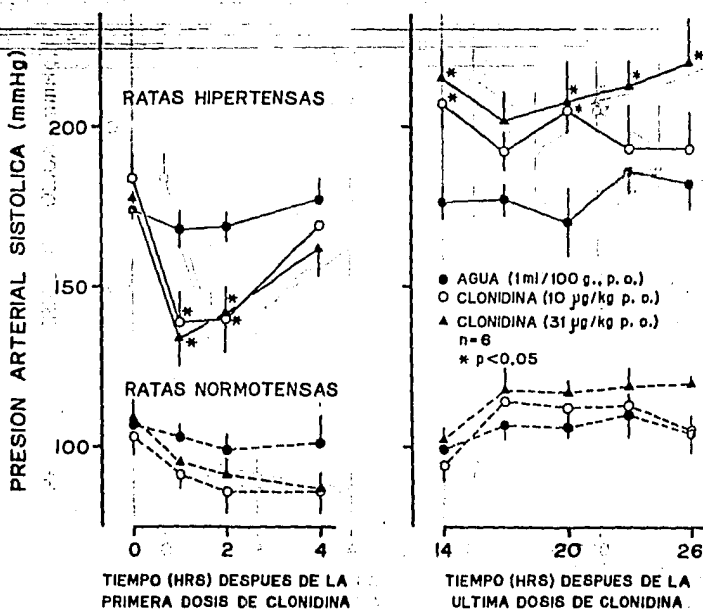


Fig. 2. Efecto de la supresion del tratamiento sostenido con clonidina sobre la presión arterial sistólica de ratas normotensas e hipertensas renales conscientes. Cada grupo de animales recibió agua o clonidina por vía oral dos veces al día durante tres días. A la izquierda se aprecia el efecto antihipertensivo en las ratas hipertensas e hipotensor en las normotensas. A la derecha se observa el rebote de la presión arterial entre 14 y 26 horas después de la última dosis, solo en los grupos hipertensos que recibieron clonidina. Los símbolos representan el promedio de cada grupo, las líneas verticales los errores estándar de la media y los asteriscos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) según la prueba de Dunnett.

dosis intermedia de clonidina (10 µg/kg). Los cambios observados en la presión arterial, en los grupos tratados con las otras dosis no fueron estadísticamente significativos como se puede apreciar en la figura número uno. La frecuencia cardíaca tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo testigo en ningún intervalo después de aplicar la última dosis de clonidina.

En la figura dos se muestran los promedios de la presión arterial sistólica indirecta de ratas normotensas e hipertensas renales. En los animales hipertensos tratados con clonidina se nota con ambas dosis un efecto antihipertensivo agudo y significativo en las dos horas que siguieron a la dosis inicial, mientras que los normotensos mostraron solo un ligero efecto hipotensor. En los grupos control correspondientes no se observaron cambios apreciables en la presión arterial.

Los dos grupos de ratas hipertensas tratadas con clonidina

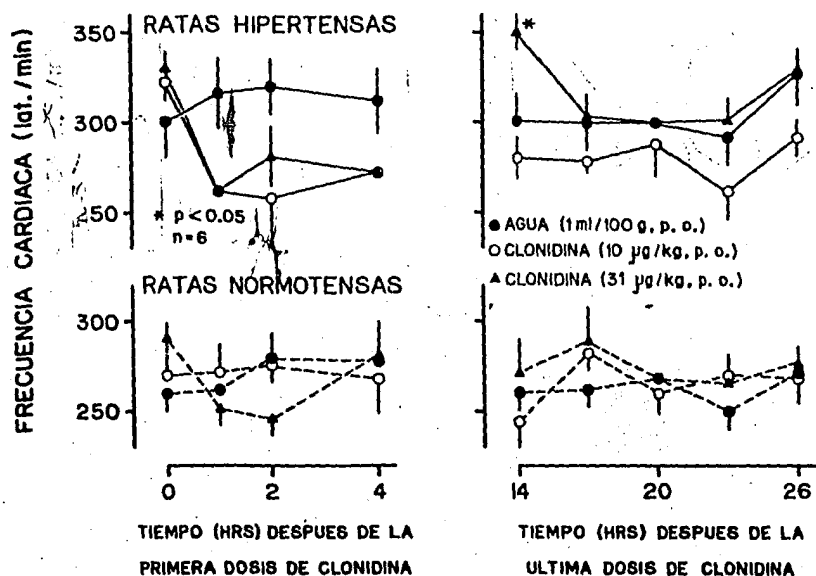


Fig. 3. Efecto de la supresion del tratamiento sostenido con clonidina sobre la frecuencia cardiaca de ratas normotensas e hipertensas renales conscientes. Cada grupo de animales recibio agua o clonidina dos veces al dia durante tres dias. A la izquierda despues de la primera dosis no se aprecian cambios significativos y a la derecha se observa taquicardia en los animales hipertensos 14 horas despues de la interrupcion de la dosis mayor de clonidina. Los simbolos representan el valor promedio de cada grupo, las lineas verticales los errores estandar de la media y el asterisco diferencias estadisticamente significativas ($p < 0.05$) al aplicar la prueba de Dunnett.

mostraron aumentos de la presión arterial estadísticamente significativos en las horas 14 y 20 después de la aplicación de la última dosis, persistiendo en la hora 23 y 26 solamente en el grupo tratado con (31 μ g/kg). En las normotensas tratadas con clonidina no se observaron incrementos significativos de la presión arterial sistólica después de la dosis final.

La frecuencia cardíaca de estos grupos de animales se encuentra representada en la figura tres. La clonidina agudamente produjo disminuciones de la frecuencia cardíaca tanto en las ratas hipertensas como en las normotensas. Catorce horas después de la última administración, se observó taquicardia en el grupo hipertenso tratado con la dosis de 0.031 mg/kg de clonidina, los demás grupos de animales no mostraron diferencias significativas con respecto al grupo control.

Los resultados en las ratas hipertensas renales tratadas con metildopa, se muestran en la figura cuatro, donde se ve el efecto antihipertensivo obtenido en forma aguda después de las dosis iniciales; en este intervalo, la dosis de 100 mg/kg produjo aumento estadísticamente significativo de la frecuencia cardíaca (22 %) en la primera hora, efecto que se atenuó paulatinamente. Las observaciones realizadas durante el período de supresión de la metildopa indicaron un efecto antihipertensivo residual y significativo entre las 14 y 20 horas después de la última administración, con una tendencia hacia la recuperación de los valores originales. En la frecuencia cardíaca no se detectaron evidencias de cambios significativos en relación al grupo control. En vista de que el efecto antihipertensivo de la metildopa está aún en el proceso de desaparición a las 26 horas

despues de la ultima administracion, se decidio repetir el experimento explorando un periodo mayor.

La figura cinco muestra en forma similar a la anterior, el efecto antihipertensivo despues de la primera administracion de metildopa y taquicardia importante en los grupos tratados con

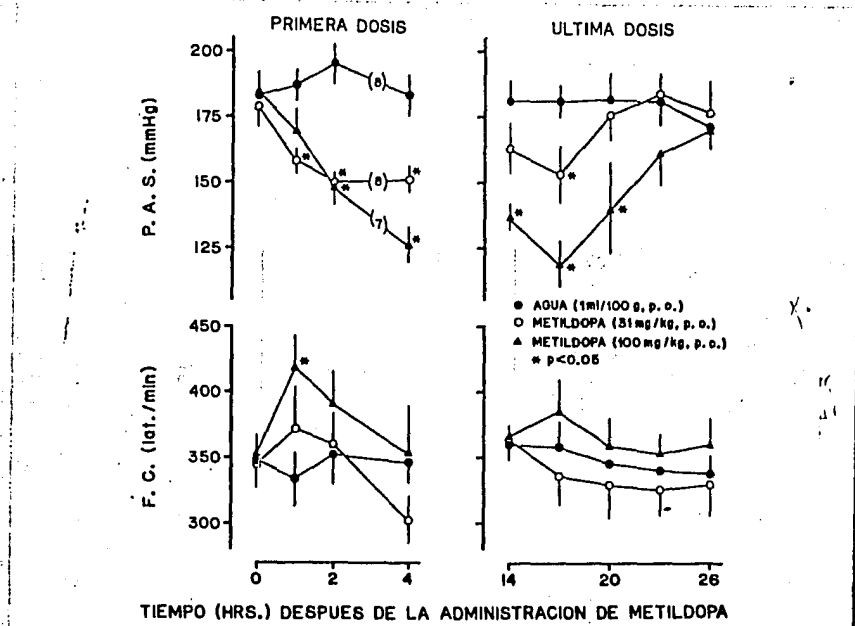


Fig. 4. Efecto de la suspension del tratamiento sostenido con metildopa sobre la presion arterial sistolica y la frecuencia cardiaca de ratas hipertensas renales conscientes. Cada grupo de animales recibo agua o metildopa dos veces el dia durante tres dias. A la izquierda se muestra el efecto antihipertensivo agudo y taquicardia con la dosis mayor. A la derecha la presion arterial despues de la ultima dosis tiende a recuperarse, mientras que en la frecuencia cardiaca no hay cambios significativos. Los simbolos representan el promedio de cada grupo, las lineas verticales los errores estandar de la media y los asteriscos diferencias estadisticamente significativas ($p < 0.05$) mediante la prueba de Dunnett.

metildopa; estas variables no sufrieron cambios significativos en ninguna de las dos fases en el grupo testigo. Entre 14 y 70 horas despues de la ultima dosis, la presion arterial sistolica de los

animales tratados con la dosis mayor de metildopa se elevó desde la hora 22, siendo el efecto hipertensivo estadísticamente significativo en la hora 30. La frecuencia cardiaca en la hora 30 también mostró un incremento estadísticamente significativo con la dosis mayor (100 mg/kg) pero a diferencia de la presión arterial hubo además incrementos en las horas 14, 18 y 38.

El efecto de la administración única de metildopa a dosis diferentes se puede ver en la figura seis. La presión arterial sistólica de las ratas hipertensas renales descendió

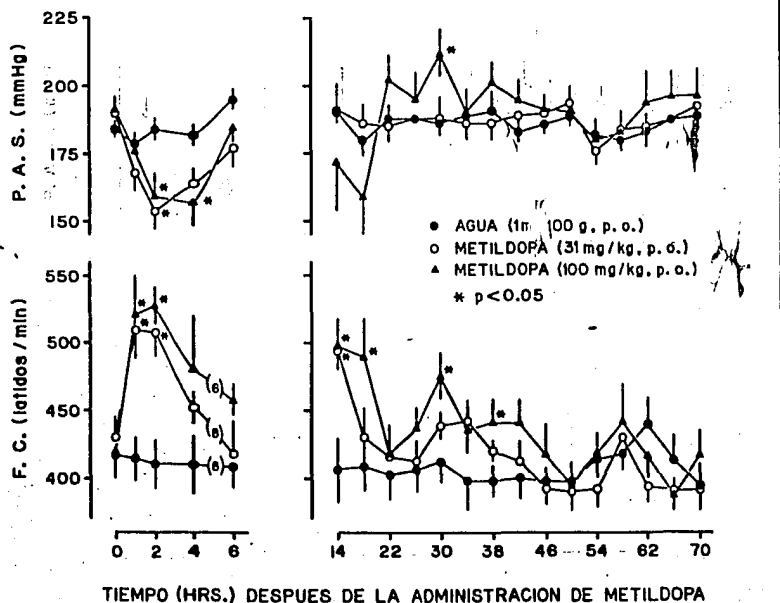


Fig. 5. Efecto de la interrupción del tratamiento sostenido con metildopa sobre la presión arterial sistólica y la frecuencia cardiaca en ratas hipertensas renales conscientes. Cada grupo recibió agua o metildopa dos veces al día durante tres días. A la izquierda se muestra el efecto antihipertensivo agudo acompañado de taquicardia. A la derecha se observan los cambios en la presión arterial consecutivos a la supresión del tratamiento. Los símbolos son la media de cada grupo, las líneas verticales sus errores estándar y los asteriscos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) al analizarse mediante la prueba de Dunnett.

proporcionalmente a la dosis administrada; con las dosis mayores el efecto antihipertensivo persistió aun a las seis horas. La frecuencia cardiaca despues de dar la administracion de metildopa (10, 31 o 100 mg/kg) aumento dentro de las primeras dos horas en relacion con la dosis administrada. La dosis menor no provoco cambios importantes.

El tratamiento inicial de un grupo de ratas hipertensas renales con carbidopa y con metildopa por via oral, disminuyo rápida e importantemente la presion arterial sistolica; este

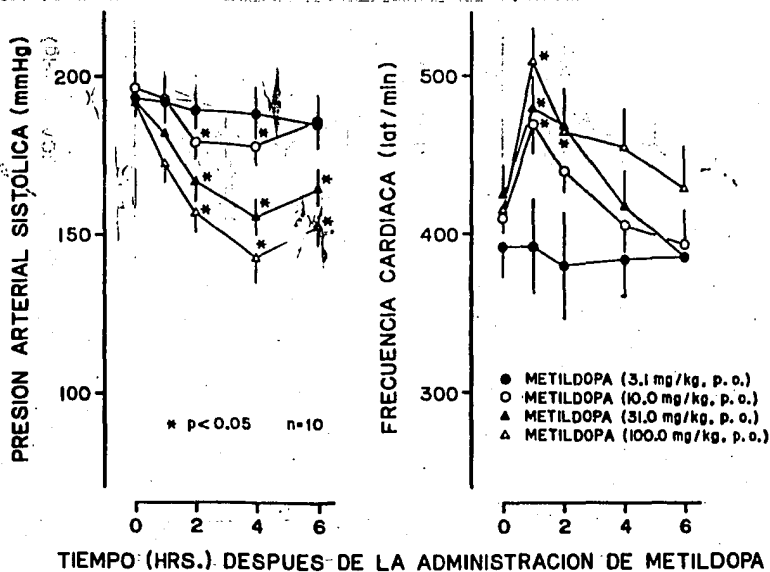


Fig. 6. Efecto de la administracion unica de metildopa a dosis diferentes sobre la presion arterial sistolica y la frecuencia cardiaca en ratas hipertensas renales conscientes. El efecto antihipertensivo se muestra a la izquierda, en donde los descensos de la presion arterial guardaron relacion con la dosis administrada. A la derecha con excepcion de la dosis menor, las demas aumentan la frecuencia cardiaca. Los simbolos corresponden a la media de los grupos, las lineas verticales a sus errores estandar y los asteriscos indican diferencias estadisticamente significativas ($p < 0.05$) al aplicar un análisis de variancia parametrico de dos rutas y la prueba de Dunnett.

descenso se mantuvo durante las seis horas de observación. En los animales que recibieron metildopa únicamente, el efecto antihipertensivo fue el habitual y menor en los tratados con carbidopa sola. Por otro lado, el grupo que recibió carbidopa más metildopa, presentó un descenso marcado de la frecuencia cardíaca

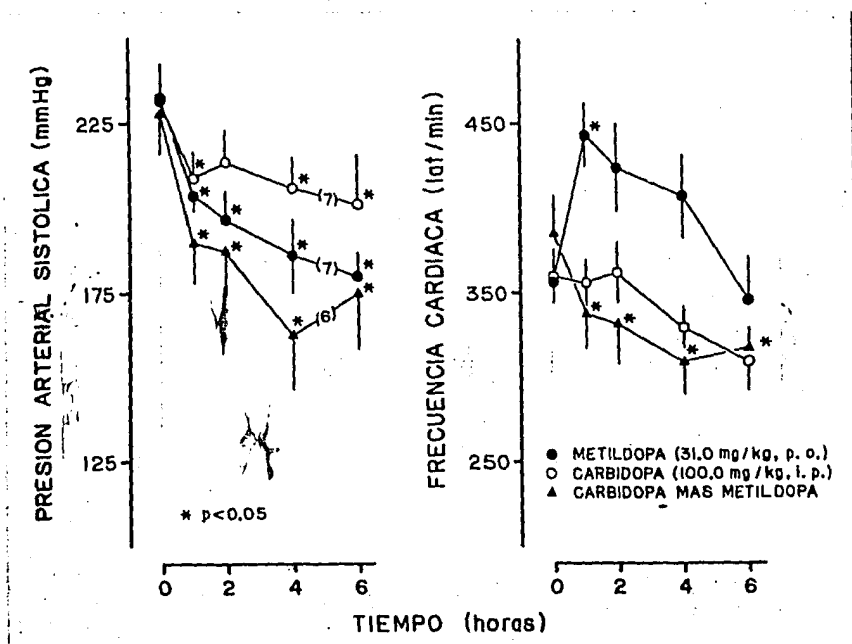


Fig. 7. Efecto del tratamiento previo con carbidopa sobre la presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca de ratas hipertensas renales conscientes tratadas con metildopa. A la izquierda se muestran los efectos en la presión arterial sistólica y a la derecha en la frecuencia cardíaca. En los tres grupos se aprecia un efecto antihipertensivo, taquicardia en las ratas que recibieron únicamente metildopa, bradicardia en las tratadas con carbidopa más metildopa y cambios leves en el otro grupo. Los símbolos representan el promedio de cada grupo, las líneas verticales los errores estándar de la media y los asteriscos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) al emplear un análisis de variancia paramétrico de dos rutas y la prueba de Dunnett.

y el efecto contrario en los animales a los que se les administró metildopa exclusivamente. Los que recibieron solo carbidopa, no

mostraron cambios importantes de su frecuencia cardiaca. Los resultados se muestran en la figura siete.

Los datos de un experimento semejante al anterior pero con dosis menores se presenta en la figura ocho. La presión arterial sistólica de ratas hipertensas renales tratadas primeramente con carbidopa y luego con metildopa, disminuyó en las cuatro horas que siguieron a la administración para recuperarse en la hora seis. La hipotensión que se observó en las ratas que recibieron

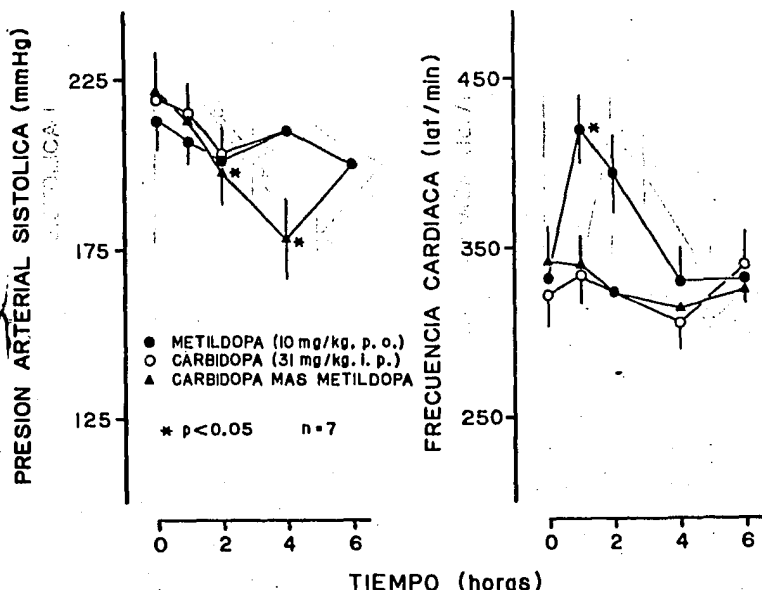


Fig. 8. Efecto del tratamiento previo con carbidopa sobre la presión arterial sistólica y la frecuencia cardiaca de ratas hipertensas renales conscientes tratadas con metildopa. A la izquierda se muestra el efecto antihipertensivo del grupo tratado con carbidopa mas metildopa, en los otros grupos no se observan cambios importantes. La frecuencia cardiaca representada del lado derecho se eleva importante después de metildopa, en tanto que en el grupo pretratado con carbidopa no asciende, al igual que en el grupo que recibió exclusivamente carbidopa. Los símbolos son la media de cada grupo, las líneas verticales sus errores estandar y los asteriscos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) al aplicar un análisis de variancia paramétrico de dos rutas y la prueba de Dunnett.

por separado estas dosis menores de metildopa o carbidopa. fue

discreta y estadísticamente no significativa. La frecuencia cardíaca sufrió una elevación notable en las primeras dos horas después de la aplicación de metildopa sola. en cambio los grupos tratados con carbidopa sola o metildopa mas carbidopa no mostraron cambios importantes en la frecuencia cardíaca durante el periodo en estudio.

La presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca de las ratas hipertensas renales que fueron tratadas repetidamente con propranolol, se muestra en la figura nueve (A, B, C y D). La presión arterial y la frecuencia cardíaca en animales sin tratamiento se muestran en la figura 9 A y se obtuvieron en los tres días previos al inicio del experimento.

En la figura 9 B se muestra que en los grupos tratados con 10 o 31 mg/kg de propranolol después de la dosis inicial se elevó la presión arterial, siendo este efecto estadísticamente significativo ($p < 0.05$). Además se observó una bradicardia moderada.

Después de la última administración se observó nuevamente el incremento en la presión arterial que fue disminuyendo progresivamente; en este periodo la frecuencia cardíaca disminuyó aun mas, lo sucedido en ese octavo día de tratamiento se indica en la figura 9 C. En esta fase de estudio la presión arterial sistólica aumentó progresivamente entre las 60 y las 68 horas después de la última administración. siendo la elevación de la presión arterial estadísticamente significativa en los grupos tratados con el bloqueador adrenergico beta; entre las 68 y las 80 horas la presión arterial disminuyó progresivamente hasta los

valores iniciales. La frecuencia cardiaca no presento variaciones importantes; estos resultados se señalan en la figura 9 D.

La nitrendipina a las dosis de 1 o 3.1 mg/kg aplicada a ratas hipertensas renales provoco un descenso importante de la presión arterial sistolica en las cuatro horas siguientes a la administración inicial, para luego tender hacia los valores basales. El efecto agudo de este compuesto sobre la frecuencia cardiaca fue un aumento inicial discreto, seguido de bradicardia

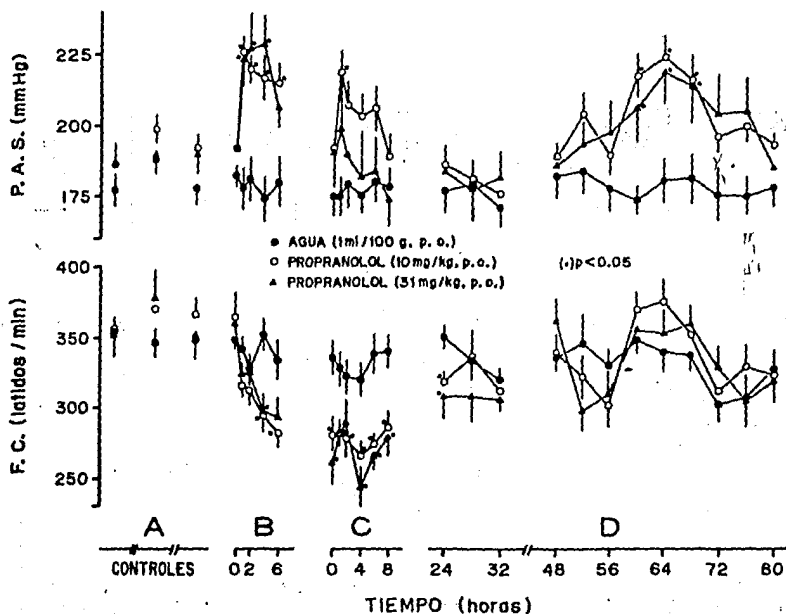


Fig. 9. Efecto de la supresion del tratamiento sostenido con propranolol sobre la presión arterial sistolica y la frecuencia cardiaca de ratas hipertensas renales conscientes. Cada grupo de animales recibió agua o propranolol dos veces al día durante ocho días. A.- Controles sin tratamiento. B.- Efecto presor y bradicardia obtenidos después de la dosis inicial. C.- Efecto de una dosis después de ocho días de tratamiento. D.- Rebote de la presión arterial entre 60 y 68 horas después de la última dosis. Los símbolos equivalen a la media de cada grupo, las líneas verticales son sus errores estándar y los puntos (.) diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) al emplear la prueba de Dunnett.

leve. Tanto los valores control de la presión arterial como los de la frecuencia cardiaca se mantuvieron sin cambios importantes después de la primera y de la última administración. La presión arterial sistólica después de la supresión del medicamento, no mostró aumentos en los grupos tratados con la nitrendipina, por el contrario, con la dosis mayor se observó hipotensión que fue estadísticamente significativa en algunos intervalos. La frecuencia cardiaca de los animales tratados con ambas dosis de

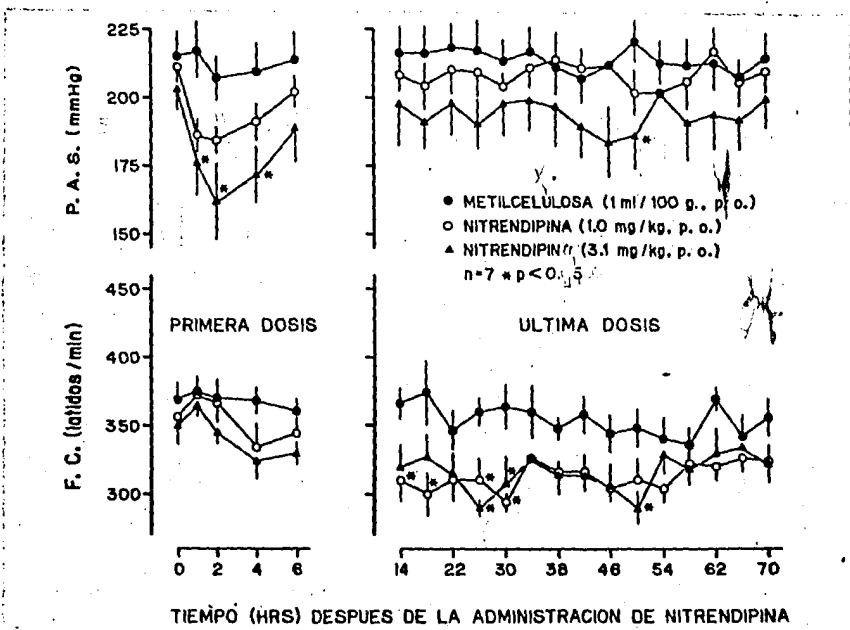


Fig. 10. Efecto de la interrupción del tratamiento sostenido con nitrendipina sobre la presión arterial sistólica y la frecuencia cardiaca de ratas hipertensas renales conscientes. A la izquierda se aprecia un efecto antihipertensivo importante y aumento inicial discreto de la frecuencia cardiaca seguido de bradicardia leve. A la derecha no se observan signos de rebote de la presión arterial. Por el contrario, los parámetros permanecieron por debajo de los del grupo control. Los símbolos corresponden al promedio de cada grupo de ratas y las líneas verticales a sus errores estándar. Los asteriscos representan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) al aplicar la prueba de Dunnett.

nitrendipina tendio a permanecer por debajo de los valores de control. Estos resultados pueden apreciarse en la figura diez.

Con la administracion de indorrenato (5.6 o 10 mg/kg) se observo una disminucion estadisticamente significativa ($p < 0.05$) promedio de 30% en la presion arterial y de 15% en la frecuencia cardiaca despues de la administracion inicial, mientras que despues de la ultima administracion no se observaron diferencias estadisticamente significativas en estos animales con respecto al

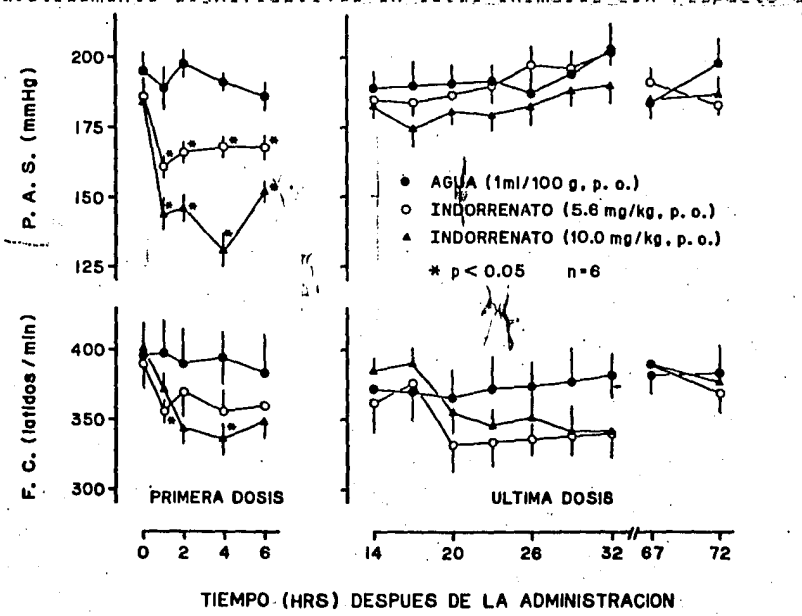


Fig. 11. Efecto de la supresion del tratamiento sostenido con indorrenato sobre la presion arterial sistolica y la frecuencia cardiaca de ratas hipertensas renales conscientes. A la izquierda se aprecia un efecto antihipertensivo sostenido y bradicardia moderada despues de la dosis inicial. A la derecha no se observan signos de rebote de la presion arterial en ninguna de las variables estudiadas, en vista de que no existen variaciones significativas entre los grupos. Los simbolos son el promedio de cada grupo de ratas, las lineas verticales sus errores estándar y los asteriscos diferencias estadisticamente significativas ($p < 0.05$) al aplicar la prueba de Dunnett.

grupo control; asimismo, este grupo control no mostro cambios

importantes de su presión arterial y frecuencia cardíaca durante el desarrollo del experimento (véase la figura once).

X
X
X

DISCUSION

Es conveniente aclarar, si el término rebote de la presión arterial esta bien aplicado. Comenzaremos por dar el significado de las palabras que se emplean con mayor frecuencia en la literatura pertinente:

"REBOUND" resalto; recuperación; rebote; rechazo; botar.

"OVERSHOOT" pasar de la raya; pasar el blanco; ir más alla de; exceder; pasar rapidamente por encima; llegar más alla del término señalado.

Según estos significados el término apropiado sería "overshoot". Ahora bien, Reid y cols. (45) dicen al respecto lo siguiente: Mientras el nivel de presión arterial durante la supresión de clonidina no exceda el valor que existia antes de haberse iniciado el tratamiento, es más adecuado hablar de rebote (rebound) de la presión arterial más que de exceso (overshoot). Unos autores emplean el término "overshoot" (45, 48, 50, 53) y otros más "rebound" (47, 52, 54, 55, 58-61) pese a que en sus investigaciones observaron que la presión arterial al suprimir el tratamiento antihipertensivo excedió los niveles originales sin tratamiento. Todos coinciden en que el incremento de la presión arterial ocurre rapidamente, ya sea que sólo regrese o sobrepase los valores originales previos al tratamiento. Por lo tanto, para hablar con propiedad se tendría que decir: La presión arterial que excede el nivel de hipertensión previo al tratamiento. En esta tesis vamos a llamar rebote de la presión arterial al incremento de la presión arterial inducido por la supresión del tratamiento antihipertensivo.

La supresión del tratamiento sostenido con clonidina, en

ratas normotensas anestesiadas, mostró que 16 horas después de haber interrumpido el tratamiento a base de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, la presión arterial media ascendió alrededor de 20 mmHg con respecto al grupo control, mientras que la frecuencia cardíaca no se alteró. Llama la atención el incremento de la presión arterial sólo con la dosis intermedia de clonidina; nosotros proponemos que este rebote de la presión arterial que ocurre al suspender el tratamiento antihipertensivo con clonidina, constituye un efecto farmacológico que aparece cuando los niveles de clonidina alcanzan un rango de concentraciones críticas, en base a que en experimentos previos se observó una potenciación de la respuesta contractil inducida por estímulos eléctricos de venas safenas de perro aisladas e incubadas con una concentración baja de clonidina. Lo mismo se observó al lavar lentamente las preparaciones sometidas a concentraciones altas. El efecto opuesto (la disminución de la respuesta en forma similar a lo descrito por otros autores), se observó cuando las venas estuvieron en contacto con una concentración 100 veces más alta a la que produjo la potenciación. Este efecto probablemente es mediado a través de receptores adrenérgicos alfa 2, ya que la potenciación fue parcialmente antagonizada por fenotolamina y completamente bloqueada por yohimbina (140).

El estudio comparativo en ratas normotensas e hipertensas renales, tratadas también por varios días con clonidina, pero efectuando la detección de la presión arterial sistólica y de la frecuencia cardíaca mediante un método esfigmomanométrico indirecto con los animales conscientes, permitió valorar el efecto agudo de la clonidina además de su efecto al interrumpir

el tratamiento repetido.

Al suprimir la clonidina en las ratas normotensas anestesiadas se observó un incremento moderado de la presión arterial que fué muy marcado en las hipertensas conscientes, el cual no ocurrió en las normotensas conscientes, pese a que las dosis de clonidina fueron muy parecidas, este efecto podría deberse a que en los animales anestesiados con pentobarbital se ha observado un incremento del tono simpático (141), mientras que en los normotensos conscientes el tono simpático permanece normal. Al parecer, el tono simpático aumentado facilitaría el rebote de la presión arterial; partiendo de esta premisa, se sabe que las ratas hipertensas renales tienen el tono simpático aumentado, esto podría explicar por que se incrementó la presión arterial en esos animales.

El análisis de estos datos permitió descartar a los animales normotensos anestesiados o conscientes en lo sucesivo, debido a que los efectos de la clonidina sobre su presión arterial sistólica y su frecuencia cardiaca fueron bastante modestos, y además porque no mostraron el fenómeno de rebote, lo cual si se observó en el caso de las ratas hipertensas renales. Además, el método indirecto para medir la presión arterial en las ratas conscientes, es confiable, siempre y cuando se tomen las precauciones necesarias (entrenar a los animales previamente en varias sesiones y colocar la fotocelda siempre a la misma distancia de la base de la cola del animal) con lo que se obtienen valores bastante estables.

Al suprimir la metildopa, tanto la presión arterial como la frecuencia cardiaca no sufrieron incrementos estadísticamente

significativos en relación al grupo control.

En el experimento en que se prolongaron las observaciones hasta 70 horas después de suprimir el tratamiento con metildopa la presión arterial fué ascendiendo progresivamente hasta alcanzar un aumento estadísticamente significativo en la hora 30, para luego descender hacia los valores del control, en la frecuencia cardíaca se detectaron incrementos significativos en diversos periodos incluyendo el de la hora 30. Estos signos forman parte del cuadro clínico del rebote de la presión arterial.

La taquicardia que se observó después de la administración de metildopa, difiere de lo observado en la clínica (142, 143), donde los pacientes muestran bradicardia leve o ningún cambio. Sin embargo, este efecto se ha reportado en animales en condiciones similares a las presentes (74).

Con el fin de corroborar esa observación, se realizó una curva de dosis-respuesta a la metildopa en la cual se mostró una relación entre la dosis y el efecto antihipertensivo. La frecuencia cardíaca se incrementó en las primeras dos horas con las dosis mayores.

Si se analiza la frecuencia cardíaca en los diferentes experimentos en los que se empleó metildopa, se produjo taquicardia después de administrar dosis iguales pero no siempre el efecto fue de la misma magnitud; la explicación que se podría dar es que la metildopa administrada por vía oral se absorbe en forma irregular, tiene que penetrar al sistema nervioso central en donde se metaboliza a alfa-metildopamina y posteriormente a alfa-metilnoradrenalina que es el metabolito activo (99); estos

pasos secuenciales podrían estar dando las diferencias cuantitativas (variabilidad biológica).

Una vez confirmada la taquicardia, y conociendo que la metildopa se metaboliza in vivo por la DOPA descarboxilasa para formar alfa-metilnoradrenalina, que es el metabolito activo que ejerce el efecto antihipertensivo central (94), se pensó que este metabolito podría estimular el corazón y así provocar la taquicardia. Como la carbidopa es un inhibidor periférico de la DOPA descarboxilasa, se investigó si este compuesto sería capaz de inhibir tal efecto. Los resultados mostraron que la carbidopa no solo inhibió la taquicardia típica de la metildopa, sino que produjo una bradicardia leve, indicando que el aumento de frecuencia cardíaca observado después de la administración de la metildopa en la rata, se debe a un efecto del metabolito activo.

Quando se administro carbidopa a las ratas hipertensas renales, su presión arterial disminuyó moderadamente, este efecto podría deberse a que el fármaco es un inhibidor periférico de la DOPA descarboxilasa (105, 106) y debido a esta propiedad estaría interfiriendo en la síntesis enzimática de la dopamina y noradrenalina, disminuyendo las influencias presoras que se encuentran presentes en la hipertensión arterial y por lo tanto, disminuyendo la presión arterial.

El propranolol no disminuyó la presión arterial sistólica, por el contrario, la aumentó considerablemente mientras que la frecuencia cardíaca descendió.

En las 48 horas que siguieron a la supresión del propranolol, la presión arterial no fue diferente de la del control, pero después de este intervalo comenzó a incrementarse

paulatinamente hasta alcanzar diferencias estadísticamente significativas en forma sostenida entre las 60 y 68 horas, con ambas dosis del propranolol. En las lecturas que siguieron, la presión arterial regresó a los valores previos.

Este experimento con propranolol en donde es evidente el rebote de la presión arterial, representa la primera demostración de este fenómeno en un modelo experimental (144).

El efecto presor que se encontró en la etapa inicial podría ser explicado por un lado, en base a que las ratas cuentan con una cantidad importante de receptores adrenergicos beta 2, que estan mediando la vasodilatacion en los vasos que irrigan músculo esquelético (145, 146). Este efecto presor tambien lo han descrito anteriormente otros autores en ratas hipertensas espontáneas (147), y en perros anestesiados (148).

Por otro lado, el propranolol provoca disminucion del gasto cardíaco, evento que podría estimular el reflejo barorreceptor y así aumentar la resistencia periférica. Este incremento de la presión arterial observado despues de la administracion de propranolol, ha desaparecido en ratas hipertensas espontáneas con la denervacion de los barorreceptores (110).

Las respuestas hemodinamicas de los pacientes tratados únicamente con propranolol, son disminucion del gasto cardíaco y del volumen sanguíneo, aumento de la resistencia periférica, y generalmente ningún cambio inicial sobre la presión arterial, para descender progresivamente junto con la resistencia periférica, despues de los primeros días de tratamiento (149, 150).

Estas evidencias clinicas, concuerdan con la mayoría de los

datos obtenidos en animales de laboratorio tratados con propranolol.

Sería interesante investigar a través del modelo experimental que emplea ratas Wistar hipertensas renales conscientes, si el rebote de la presión arterial asociado con el propranolol, lo comparten agentes bloqueadores adrenérgicos beta 1 selectivos como metoprolol, lolamolol, etc.

En las observaciones realizadas en las ratas hipertensas renales que fueron tratadas con nitrendipina, durante el periodo de supresión nunca se observaron elevaciones de la presión arterial ni de la frecuencia cardiaca. Por lo tanto, la nitrendipina parece estar desprovista del fenómeno de rebote en la presión arterial.

En el ultimo de los experimentos, no se apreciaron cambios en la presión arterial sistolica ni en la frecuencia cardiaca, aún cuando tales variables se midieron hasta 72 horas después de la última administración del indorrenato, lo que sugiere que éste fármaco es incapaz de producir el fenómeno de rebote de la presión arterial.

Los signos del rebote de la presión arterial que identificamos en las ratas normotensas e hipertensas renales tratadas con clonidina, concuerdan con los reportados por otros investigadores, que en sus trabajos han detectado aumento de la presión arterial o de la frecuencia cardiaca o de ambas, después de suprimir la administración de clonidina. La duración del tratamiento ha variado desde 3 (68, 70) a 12 días (69), o bien desde 3 (67, 68, 70) hasta 5 semanas (73), empleando ratas normotensas, hipertensas espontáneas o incluso gatos o perros

hipertensos renales.

El hecho de que el fenómeno de rebote observado al suprimir la metildopa haya sido de menor magnitud que en el caso de la clonidina, concuerda con lo reportado en humanos (47, 51, 59-62) y en ratas hipertensas espontáneas (74).

Existen sin embargo, estudios en donde no se ha reproducido el fenómeno de rebote de la presión arterial, en ratas normotensas o hipertensas espontáneas tratadas con clonidina durante tres días (71) o 5 semanas (73) y en ratas hipertensas renales (75).

El haber detectado signos de rebote de la presión arterial después de la interrupción de clonidina, metildopa o propranolol en las ratas, nos permite relacionar estos hallazgos con el rebote observado en los pacientes hipertensos que suspendieron el tratamiento con estos medicamentos. Además, la semejanza entre los tiempos a los cuales aparece el fenómeno de rebote en las ratas hipertensas renales y en los pacientes hipertensos, llama notablemente la atención. Así, la aparición del rebote ocurre en los pacientes después de la interrupción de clonidina [en el primer día (44-49)] de metildopa [entre el primero y el segundo día (47, 51, 59-61)] y de propranolol [entre el tercero y el cuarto día (51, 63-66)].

Estos hechos sugieren la vigilancia estrecha de los pacientes hipertensos tratados con clonidina, metildopa o propranolol, en donde el Médico tendrá que advertir a sus pacientes del riesgo que corren si suspenden su tratamiento.

Se tiene que mencionar que si bien el rebote de la presión arterial se observa después de clonidina y metildopa, la

frecuencia en la clínica es mucho mayor en pacientes que interrumpen su tratamiento con clonidina que con metildopa, por otra parte, en los experimentos realizados en el presente trabajo el incremento de la presión arterial después de clonidina fue sostenido (entre 14 y 26 horas) e importante del orden de 30 mmHg, mientras que después de metildopa la presión arterial sólo aumentó en uno de los intervalos estudiados (en la hora 30).

La latencia para la aparición del incremento de la presión arterial fue diferente con estos antihipertensivos centrales, hecho que se puede deber a que su farmacocinética no es igual; la clonidina penetra más rápidamente al sistema nervioso central y también se elimina con mayor rapidez que la metildopa, lo cual se demostró en los experimentos que llevamos a cabo con estos antihipertensivos donde se observó que la clonidina ejerció su máximo efecto antihipertensivo en las dos horas siguientes a su administración para luego recuperarse, y 14 horas después de su última administración la presión arterial sobrepasaba la del control. En cambio con metildopa, el efecto antihipertensivo persistió hasta 20 horas después de su última administración y el aumento de la presión arterial por arriba del control se observó hasta la hora 30.

El incremento de la presión arterial después de la supresión del tratamiento con propranolol, no se puede explicar fácilmente en base a su farmacocinética, ya que se sabe que su vida media fluctúa entre 3 y 6 horas (112), aún conociendo que en su biotransformación se forman metabolitos activos (114) que la aumentarían, no explican el rebote tan tardío (entre 60 y 68 horas después de la última dosis). Por diversas razones, el

propranolol es una sustancia difícil de estudiar, en relación a su rebote de la presión arterial, o incluso en la explicación de su mecanismo de acción antihipertensivo.

A la luz de los resultados presentes, quedaría por analizar el por qué el rebote de la presión arterial ocurrió después de la administración de clonidina, metildopa y propranolol y no de nitrendipina e indorrenato. Con respecto a los antihipertensivos que actúan a nivel central se ha observado que la supresión de metildopa y clonidina puede provocar secreción súbita de noradrenalina e incremento importante de su concentración plasmática (45, 50) probablemente porque el descenso de la presión arterial se asocia a una reducción en la liberación de catecolaminas de las terminales nerviosas (51) y al interrumpir el tratamiento, la reducción de catecolaminas se torna en incremento. También puede ser teóricamente posible que ocurra un aumento de la sensibilidad del receptor a las catecolaminas, después de suprimir la estimulación y que esto cause una respuesta exagerada a las catecolaminas (51). Además, es razonable la sugerencia de que la supresión de la estimulación vagal, mediante la cual la clonidina produce bradicardia podría explicar la taquicardia que ocurre en algunos pacientes durante el rebote (87).

Con respecto a los antihipertensivos que bloquean los receptores adrenérgicos beta, se ha propuesto que el síndrome que aparece después de la interrupción del tratamiento antihipertensivo podría deberse a supersensibilidad de los receptores adrenérgicos beta presinápticos debido a la supresión del propranolol, lo cual daría como resultado un aumento de la

liberación de noradrenalina de las terminaciones simpáticas periféricas (65). Alrededor de esta proposición existen evidencias de que la población de receptores adrenérgicos beta en el corazón, aumenta durante el tratamiento con propranolol (152), este hecho se ha asociado a la supersensibilidad. Dentro de las postulaciones para tratar de explicar el mecanismo antihipertensivo del propranolol se propuso un efecto inhibitorio sobre la liberación de renina, que durante el rebote de la presión arterial se tornaría en incremento de la actividad del sistema renina-angiotensina (111).

El mecanismo de acción del efecto antihipertensivo de la clonidina (82-90) y la metildopa (93-98) se ejerce a través de disminuir el tono simpático central, en el caso del propranolol, una de las postulaciones es que reduce la actividad eferente simpática que es gobernada por el sistema nervioso central (111), lo cual podría sugerir que el mecanismo fisiopatológico del rebote de la presión arterial estaría relacionado con los receptores adrenérgicos alfa 2 y beta, ya sea a nivel central o incluso en la periferia; la nitrendipina y el indorrenato estarían excluidos de este contexto. Por su parte el mecanismo de acción del indorrenato también es central (122, 130-135), aunque se ejerce a través de receptores serotoninérgicos centrales. La nitrendipina disminuye la presión arterial al producir vasodilatación por inhibir la entrada de calcio a las células del músculo liso vascular periférico y no tiene acción antiadrenérgica (118-121).

CONCLUSIONES

1. El modelo experimental que emplea ratas wistar hipertensas renales concientes, donde el registro de la presión arterial se efectuó con un método esfigmomanométrico, resultó ser mejor que el que utiliza animales normotensos ya sean anestesiados o concientes, para la reproducción del fenómeno de rebote que ocurre al suspender la administración repetida de agentes antihipertensivos.

2. El rebote de la presión arterial se presentó entre 14 y 26 horas después de la interrupción del tratamiento con clonidina, 30 horas después de metildopa y entre 60 y 68 horas después del propranolol, lo cual semeja los reportes clínicos que describen la aparición de tal fenómeno.

3. Es posible que el rebote de la presión arterial que ocurre al suspender el tratamiento antihipertensivo con clonidina, constituya un efecto farmacológico que aparezca cuando los niveles de clonidina declinan hasta alcanzar una concentración crítica.

4. Después de suspender la administración sostenida de clonidina, metildopa y propranolol se produjo el rebote de la presión arterial, mismo que no ocurrió después de nitrendipina e indorrenato. Dicho rebote podría estar relacionado directamente con el mecanismo de acción antihipertensivo central, específicamente a través de la estimulación persistente de los receptores adrenérgicos alfa 2 o beta, la cual, al suspenderse desencadenaría los signos y síntomas que componen el cuadro clínico del rebote, en este contexto estaría excluido el indorrenato que estimula receptores serotoninérgicos centrales y la

nitrendipina que inhibe la entrada de calcio produciendo vasodilatación directa y no tiene actividad antiadrenérgica. En base a lo anterior se podría explicar el por qué nitrendipina e indorrenato no produjeron el rebote de la presión arterial y se supondría que tales fármacos no inducirían una hipertensión post-tratamiento en el caso de que fueran empleados en la terapéutica humana.

BIBLIOGRAFIA

1. Folkow, B. y Neil, E., Poiseuille's law. En: Circulation, first edition. Folkow, B. y Neil, E., editado en: Oxford University Press, New York, 1971, p. 14-19.
2. Berne, R. M. y Levy, M. N., The arterial system. En: Cardiovascular Physiology, first edition, Berne, R. M. y Levy, M. N., editado en: The C. V. Mosby company, St. Louis, Missouri, 1967, p. 86-100.
3. Bayliss, W. M., On the local reactions of the arterial wall to changes in internal pressure. J. Physiol., 28:220-231, 1902.
4. Levinsky, N. G., The renal kallikrein-system. Circ. Res., 44:441-451, 1979.
5. Allwood, M. J., Cobbold, A. F. y Ginsburg, J., Peripheral vascular effects of noradrenaline, isoprenaline, adrenaline and dopamine. Br. Med. Bull., 19:132-136, 1963.
6. Lassiter, W. E. y Gottschalk, C. W., Volume and composition of the body fluids. En: Medical physiology, fourteenth edition, Mountcastle, E. V., editado en: The C. V. Mosby company, St. Louis, Missouri, 1960, p. 1149-1164.
7. Gaver, G. H., Henry, J. P. y Behn, C., The regulation of extracellular fluid volume. Ann. Rev. Physiol., 32:547-595, 1972.
8. Laragh, J. H., The role of aldosterone in man. Evidence for regulation of electrolyte balance and arterial pressure by a renal-adrenal system which may be involved in malignant hypertension. JAMA, 174:293-295, 1960.
9. Green, J. H., Physiology of baroreceptor function: Mechanism of receptor stimulation. En: Baroreceptors and hypertension, first, edition, Kozdi, P., editado en: Pergamon Press, Oxford, London, 1967, p. 3-15.
10. Coleridge, J. C. G. y Kidd, C., Reflex effects of stimulation baroreceptors in the pulmonary artery. J. Physiol., 166:197-210, 1963.
11. Palkovits, M. y Zaborsky, L., Neuroanatomy of central cardiovascular control. Nucleus tractus solitarii: Afferent neuronal connection in relation to the baroreceptor reflex arc. En: Hypertension and brain mechanisms, progress in brain research vol. 47, De Jong, W., Provoost, A. P. y Shapiro, A. P., editado en: Elsevier scientific publishing company, Amsterdam, 1979, p. 9-34.
12. Philippu, A., Involvement of hypothalamic catecholamines in the regulation of the arterial blood pressure. Trends in Pharmacol. Sci., 1 No.3:376-378, 1980.

13. Kaada, E. R., Fribram, K. H. y Epstein, J. A., Respiratory and vascular responses in monkeys from temporal pole, insula, orbital, surface and cingulate gyrus. *J. Neurophysiol.*, 12:347-356, 1949.
14. von Euler, U. S. y Folkow, B., The effect of stimulation of autonomic areas in the cerebral cortex upon adrenaline and noradrenaline secretion from the adrenal gland of the cat. *Acta Physiol. Scand.*, 42:313-320, 1958.
15. Guyton, A. C., Hall, J. E., Lohmeier, T. E., Jackson, T. E. y Kastner, P. R., Blood pressure regulation: Basic concepts. *Fed. Proc.*, 40 No. 8:2252-2256, 1981.
16. Cowley, A. W. Jr., Liard, J. F. y Guyton, A. C., Role of the baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ. Res.*, 32:564-576, 1973.
17. Guyton, A. C., Coleman, T. G., Cowley, A. W. Jr., Manning, K. D., Jr., Norman, R. A. Jr. y Ferguson, J. D. A systems analysis approach to understanding long-range arterial blood pressure control and hypertension. *Circ. Res.*, 35:159-176, 1974.
18. Williams, G. H., Engelman, K. y Braunwald, E., Elevation of arterial pressure. En: Harrison's Principles of Internal Medicine, nineteen edition. Wintrobe, M. M., Thorn, G. W., Adams, R. D., Braunwald, E., Isselbacher, K. J. y Petersdorf, R. G., editado en: McGraw-Hill Book Company, New York, 1980, p. 179-182.
19. Berglund, G., Andersson, O. y Wilhelmsen, L., Prevalence of primary and secondary hypertension: Studies in a random population sample. *Br. Med. J.*, 2:554-556, 1976.
20. Page, I. H., Pathogenesis of arterial hypertension. *J.A.M.A.*, 140:451-458, 1949.
21. Borst, J. G. G. y Borst-de Geus, A., Hypertension explained by Starling's theory of circulatory homeostasis. *Lancet*, 1:678-682, 1963.
22. Report of the Joint National Committee on the detection, evaluation and treatment of high blood pressure: A cooperative study. *JAMA*, 237:255-261, 1977.
23. Hypertension detection and follow-up program cooperative group. Five year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA*, 242:2562-2571, 1979.
24. Hypertension detection and follow-up program cooperative group. Five year findings of the hypertension detection and follow-up program. II. Mortality by race, sex and age. *JAMA*, 242:2572-2577, 1979.

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

25. Veterans administration cooperative study group on antihypertensive agents. Effects of treatment and morbidity in hypertension: Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. JAMA, 202:1028-1034, 1967.
26. Veterans administration cooperative study group on antihypertensive agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. JAMA, 213:1143-1152, 1970.
27. Krishan, I. y Moser, M., 1980 Recommendation of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Hypertension 2 No. 6:821-822, 1980.
28. Reisin, E., Abel, R., Modan, M., Silverberg, D. S., Eliahou, H. E. y Modan, B., Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. N. Engl. J. Med., 298:1-6, 1978.
29. Oliver, W. J., Cohen, E. L. y Meel, J. V., Blood pressure, sodium intake and sodium related hormones in the Yanomamo indians. A "no-salt" culture. Circulation, 52:146-151, 1975.
30. Freis, E. D., Salt volume and the prevention of hypertension. Circulation, 53:589-595, 1976.
31. Kaplan, N. M., The clinical use of diuretics in the treatment of hypertension. Clin. Exp. Hyper. A5 (2):167-176, 1983.
32. Degnol, B., Dorph, S. y Marner, T., The effect of different diuretics on elevated blood pressure and serum potassium. Acta Med. Scand., 193:407- , 1973.
33. Tweeddale, R. G., Ogilvie, R. I. y Ruedy, J., Antihypertensive and biochemical effects of chlortalidone. Clin. Pharmacol. Ther., 22:519-527, 1977.
34. Morgan, D. B. y Davidson, G., Hypokalaemia and diuretics: An analysis of publications. Br. Med. J., 1:905- , 1980.
35. Zacharias, F. J., Cowan, K. J., Frost, G., Vickers, J. y Wall, E. G., Propranolol in hypertension: A study of long-term therapy, 1964-1970. Am. Heart J., 83:755-761, 1972.
36. Frichard, B. N. C. y Gillam, P. M. S., Treatment of hypertension with propranolol. Br. Med. J., 1:7-13, 1969.
37. Capella, D., Porta, H. y Laporte, J. R., Utilization of antihypertensive drugs in certain european countries. Eur. J. Clin. Pharmacol., 25:431-435, 1983.
38. Tarazi, R. C. y Dustan, H. P., Beta adrenergic blockade in hypertension. Am. J. Cardiol., 29:633-640, 1972.

39. Geyskes, G. G., Boher, D., Vos, J., Leenen, F. H. H. y Dorhoutmaes, E. J., Effect of salt depletion and propranolol on blood pressure and plasma renin activity in various forms of hypertension. *Circ. Res., Suppl. 1:248-256*, 1975.
40. Finnerty, F. A. Jr., Gyiopoulos, A., Berry, C. y Mc Kenny, A., Step 2 regimens in hypertension. An assessment. *JAMA*, 231:879-881, 1979.
41. Toubes, D. B., McIntosh, T. J., Kirkendall, W. M. y Wilson, W. R., Hypotensive effects of clonidine and chlorthalidone. *Am. Heart J.*, 82:312-318, 1971.
42. Zaccari, R., Gilmore, E. y Koch-Weser, J., Treatment of essential hypertension with combined vasodilation and beta-adrenergic blockade. *N. Engl. J. Med.*, 286 No. 12:617-622, 1972.
43. Dustan, H. P., Page, I. H., Tarazi, R. C. y Frohlich, E. D., Arterial pressure responses to discontinuing antihypertensive drugs. *Circulation*, 37:370-379, 1968.
44. Hoobler, S. W. y Sagastume, E., Clonidine hydrochloride in the treatment of hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 28:67-73, 1971.
45. Reid, J. L., Dargie, H. J., Davies, D. S., Wing, L. N. H., Hamilton, C. A. y Dollery, C. T., Clonidine withdrawal in hypertension. *Lancet*, 1171-1174, 1977.
46. Whitsett, T. L., Chrysan, S. G., Billard, B. L. y Anton, A. H., Abrupt cessation of clonidine administration: A prospective study. *Am. J. Cardiol.*, 41:1285-1290, 1978.
47. Mroczek, W. J. y Davicov, M. E., Rebound hypertension after withdrawal of antihypertensive therapy. *Clin. Res.*, 26:622 A, 1978.
48. Anderson, R. J., Ram, C. V. S. y Kaplan, N. M., Abrupt discontinuation of clonidine therapy: Monitoring the blood pressure changes in outpatients with a semi-automatic blood pressure recording device. *Clin. Res.*, 27:311 A, 1979.
49. Ram, C. V. S. y Engelman, L., Pretreatment with phenoxybenzamine does not attenuate the features of abrupt clonidine withdrawal. *Clin. Res.*, 27:317 a, 1979.
50. Hunyor, S. N., Hansson, L., Harrison, T. S. y Hoobler, S. W., Effects of clonidine withdrawal: Possible mechanisms and suggestions for management. *Br. Med. J.*, 2:209-211, 1973.
51. Goldberg, A. D., Rafferty, E. P. y Wilkinson, P., Blood pressure and heart rate and withdrawal of antihypertensive drugs. *Br. Med. J.*, 1:1243-1246, 1977.
52. Geyskes, G. G., Boer, F. y Dorhout Maes, E. J., Clonidine withdrawal. Mechanism and frequency of rebound hypertension. *Br.*

J. Clin. Pharmacol., 7:55-62, 1979.

53. Bailey, R. R. y Neale, T. J., Rapid clonidine withdrawal with blood pressure overshoot exaggerated by beta-blockade. Br. Med. J., 1:942-943, 1976.
54. Cairns, S. A. y Marshall, A. J., Clonidine withdrawal. Lancet, 1:368, 1976.
55. Strauss, F. G., Franklin, S. S., Lewin, A. J. y Maxwell, M. H., Withdrawal of antihypertensive therapy. JAMA, 238:1734-1736, 1977.
56. Webster, J., Jeffers, A., Galloway, D. B. y Petrie, J. C., Withdrawal of antihypertensive therapy. Lancet, 1381-1382, 1974.
57. Steltzer, F. P., Stubenbord, J. J., Sreenivasan, V. y Venuto, R. C., Late toxicity of clonidine withdrawal. N. Engl. J. Med., 294:1182, 1976.
58. Hurley, D. M., Vandongen, R. y Beilin, L. J., Failure of labetalol to prevent hypertension due to clonidine withdrawal. Br. Med. J., 1122, 1979.
59. Burden, A. C. y Alexander, C. P. T., Rebound hypertension after acute methyldopa withdrawal. Br. Med. J., 1:1056, 1976.
60. Frewin, D. B. y Penhall, R. K., Rebound hypertension after sudden discontinuation of methyldopa therapy. Med. J. Aust., 1:659, 1977.
61. Scott, J. N. y Mc Bevitt, D. G., Rebound hypertension after acute methyldopa withdrawal. Br. Med. J., 1:367, 1976.
62. Brodsky, J. B. y Bravo, J. J., Acute postoperative clonidine withdrawal syndrome. Anesthesiology, 44 No. 6:519-520, 1976.
63. Ragno, R. y Nattel, S., Prevention of propranolol withdrawal phenomena by gradual dose reduction. Clin. Res., 28:241 A, 1980.
64. Maling, T. J. B. y Bellory, C. T., Changes in blood pressure, heart and plasma noradrenaline concentration after sudden withdrawal of propranolol. Br. Med. J., 2:366-367, 1979.
65. Nattel, S., Ragno, R. E. y van Loon, G., Mechanism of propranolol withdrawal phenomena. Circulation, 59:1158-1164, 1979.
66. Williams, L. C., Turnay, J. H. y Parsons, V., Beta-blocker withdrawal syndrome. Lancet, 1:494-495, 1979.
67. Dix, R. K. y Johnson, E. M. Jr., Withdrawal syndrome upon cessation of chronic clonidine treatment in rats. Eur. J. Pharmacol., 44:153-159, 1977.

68. Gales, H. F., Stoker, L. M., Monaghan, J. C. y Stokes, G. S., Withdrawal of clonidine: Effects of varying dosage or duration of treatment on subsequent blood pressure and heart rate responses. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 206:268-273, 1978.
69. Thoolen, M. J. M. C., Timmermans, P. B. M. W. M. y van Zwieten, P. A., Withdrawal syndrome after continuous infusion of clonidine in the normotensive rat. *J. Pharmac. Pharmacol.*, 33:232-235, 1981.
70. Gales, H. F., Stoker, L. M. y Stokes, G. S., Studies in the rat on the haemodynamic overshoot response to withdrawal of guanfacine or clonidine treatment. *Clin. Exp. Pharmac. Physiol.*, 6:61-68, 1979.
71. Barber, N. D. y Reid, J. L., Studies on clonidine and guanfacine withdrawal after short term treatment in the rat. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 259:112-118, 1982.
72. Saito, H., Clonidine withdrawal hypertension in spontaneously hypertensive rats, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 2:176-177, 1981.
73. Koike, Y., Tegashi, H., Shimamura, K., Yomada, I. y Saito, H., Effects of abrupt cessation of treatment with clonidine and guanfacine on blood pressure and heart rate in spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Hypert.*, 3(1):103-120, 1981.
74. Thoolen, M. J. M. C., Hendriks, J. C. A., Timmermans, B. M. W. M. y van Zwieten, P. A., Continuous infusion and withdrawal of methyl dopa in the spontaneously hypertensive rat., *J. Cardio. Pharmacol.*, 5:221-223, 1983.
75. Salzmann, R., The effects of treatment and of withdrawal of treatment with guanfacine and clonidine on blood pressure and heart rate in normotensive and renal hypertensive rats. *J. Pharm. Pharmacol.*, 31:212-216, 1979.
76. Hoefke, V. M. y Kobinger, W., Pharmakologische Wirkungen des 2-(2, 6-dichlorphenylamino)-2-imidazolín-hydrochlorids, einer neuen, antihypertensiven substanz. *Arzneim. Forsch.*, 16:1038-1050, 1966.
77. Sattler, R. W. y van Zwieten, P. A., Acute hypotensive action of 2-(2, 6-dichlorophenylamino)-2-imidazolín hydrochloride (St 155) after infusion into the cat's vertebral artery. *Eur. J. Pharmacol.*, 2:9-13, 1967.
78. Kobinger, W. y Walland, A., Investigations into the mechanism of the hypotensive effect of 2-(2, 6-dichlorophenylamino)-2-imidazolín-HCl. *Eur. J. Pharmacol.*, 2:155-162, 1967.
79. Warnke, E. y Hoefke, W., Influence of central pretreatment with 6-hydroxydopamine on the hypotensive effect of clonidine. *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 27 (II):2311-2313, 1977.

80. Kobinger, W. y Pichler, L., Evidence for direct alpha-adrenoceptor stimulation of effector neurons in cardiovascular centers by clonidine. *Eur. J. Pharmacol.*, 27:151-154, 1974.
81. Haeusler, G., Clonidine-induced inhibition of sympathetic nerve activity: no indication for a central presynaptic or an indirect sympathomimetic mode of action. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 286:97-111, 1974.
82. Koss, M. C. y Christensen, H. D., Evidence for a central postsynaptic action of clonidine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 307:45-50, 1979.
83. Haeusler, G., Activation of the central pathway of the baroreceptor reflex, a possible mechanism of the hypotensive action of clonidine. *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.*, 278:231-246, 1973.
84. Lipski, J., Przybylski, J. y Solnicka, C., Reduced hypotensive effect of clonidine after lesions of the nucleus tractus solitarii in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 38:19-22, 1976.
85. Greenberg, D. A., McPrichard, D. C. y Snyder, S. H., Alpha-adrenergic receptor binding in mammalian brain: Differential labelling of agonist and antagonist states. *Life Sci.*, 19:69-76, 1976.
86. Robson, R. D. y Kaplan, H. R., An involvement of St 155 (2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride, Catapres (R)) in cholinergic mechanisms. *Eur. J. Pharmacol.*, 5:328-337, 1969.
87. Kobinger, W. y Walland, A., Evidence for a central activation of a vagal cardiodepressor reflex by clonidine. *Eur. J. Pharmacol.*, 19:203-209, 1972.
88. Jarroff, S. y Spector, S., Disposition of clonidine in rats as determined by radioimmunoassay. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 207:195-202, 1978.
89. Dollery, C. T., Davies, D. S., Draffan, G. H., Dargie, H. J., Dean, C. R., Reid, J. L., Clark, R. A. y Murray, S., Clinical Pharmacology and pharmacokinetics of clonidine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 19:11-17, 1976.
90. Davies, D. S. y Hughes, H., The metabolism of N,N'-dimethylclonidine by rat liver microsomes. *Br. J. Pharmacol.*, 66 (3):423F, 1973.
91. Mc Mahon, F., The therapeutic approach. Management of essential hypertension. Mc Mahon, F. S., edited by Futura Publishing company Inc., New York, 1978, p. 1-9.
92. Henning, M. y van Zwieten, P. A., Central hypotensive effect of alpha-methylidopa. *J. Pharm. Pharmacol.*, 20:409-417, 1968.

93. Henning, M. y Rubenson, A., Evidence that the hypotensive action of methyl dopa is mediated by central actions of methyl noradrenaline. *J. Pharm. Pharmacol.*, 23:407-411, 1971.
94. Henning, M., Interaction of DOPA decarboxylase inhibitors with the effect of alpha-methyl dopa on blood pressure and tissue monoamines in rats. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 27:135-148, 1969.
95. Heise, A. y Kroneberg, G., Alpha-sympathetic receptor stimulation in the brain and hypotensive activity of alpha-methyl dopa. *Eur. J. Pharmacol.*, 17:315-317, 1972.
96. Heise, A. y Kroneberg, G., Central nervous alpha-adrenergic receptors and the mode of action of alpha-methyl dopa. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 279:285-300, 1973.
97. De Jong, W., Nijkamp, F. P. y Bohus, B., Role of noradrenaline and serotonin in the central control of blood pressure in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 213:272-284, 1975.
98. Prescott, L. F., Bush, R. P., Beatie, J. D., Speth, D. C., Trenner, N. R. y Lasagna, L., Combined clinical and metabolic study of the effects of alpha-methyl dopa on hypertensive patients. *Circulation*, 34:308-321, 1966.
99. Cannon, P. J. y Laragh, J. H., The metabolism of methyl dopa in hypertensive human subjects. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 143:205-214, 1964.
100. Ellington, S. G., Schreiber, W. M. y Conn, H. D., Hepatic injury caused by L-alpha-methyl dopa. *Circulation*, 40:589-595, 1969.
101. Schweitzer, I. L. y Peters, R. L., Acute submassive hepatic necrosis due to methyl dopa. *Gastroenterology*, 66:1203-1211, 1974.
102. Toghiani, P. J., Smith, P. G., Benton, P., Brown, R. C. y Matthews, H. L., Methyl dopa liver damage. *Br. Med. J.*, 3:545-548, 1974.
103. Marcus, G. J., Stevenson, M. y Brown, T., Alpha-methyl dopa induced immune thrombocytopenia. *Am. J. Clin. Pathol.*, 64:113-115, 1975.
104. Steiner, J., Cassar, J., Washiter, K., Daves, I., Russel Fraser, T. y Breckenridge, A., Effects of methyl dopa on prolactin and growth hormone. *Br. Med. J.*, 1:1184-1188, 1976.
105. Porter, C. C., Watson, L. S., Titus, B. C., Iotaro, J. A. y Syer, S. S., Inhibition of DOPA decarboxylase by the hydrazino analog of alpha-methyl dopa. *Bioch. Pharmacol.*, 11:1067-1077, 1962.
106. Henning, M., Effect of different DOPA decarboxylase

inhibitors on the hypotensive response to alpha-methyldopa in rats. *Br. J. Pharmacol.*, 34:233P, 1968.

107. Barret, A. M. y Cullum, V. A., The biological properties of the optical isomers of propranolol and their effects of cardiac arrhythmias. *Br. J. Pharmacol.*, 34:43-55, 1968.

108. Frohlich, E. D., Yanazi, R. C., Dustan, H. P., Page, I. H., The paradox of beta-adrenergic blockade in hypertension. *Circulation*, 37:417-423, 1968.

109. Smits, J. F. M. van Essen, H. y Struyker-Boudier, A. J., Propranolol in conscious spontaneously hypertensive rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 309:13-18, 1979.

110. Smits, J. F. M. y Struyker-Boudier, H. A. J., The mechanism of antihypertensive action of beta-adrenergic receptor blocking drugs. *Clin. Exp. Hypert.*, A4 (1-2):71-84, 1982.

111. Lewin, P., The essential action of propranolol in hypertension. *Am. J. Med.*, 60:837-852, 1976.

112. Kornhauser, D. H., Wood, A. J. J., Vestal, R. E., Wilkinson, G. R., Branch, R. A. y Chand, D. G., Biological determinants of propranolol disposition in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 23:165-174, 1978.

113. Mc Devitt, D. G., Frish-Holmberg, M., Hollifield, J. W. y Shand, D. G., Plasma binding and the affinity of propranolol for a beta receptor in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 20:152-157, 1976.

114. Walls, T. y Garfney, T. E., Propranolol metabolism in man and dog: Mass spectrometric identification of six new metabolites. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 182:83-92, 1972.

115. Shand, D. G., Propranolol withdrawal. *N. Engl. J. Med.*, 293:449-450, 1975.

116. Miller, R. R., Olson, H. G., Amsterdam, E. A. y Mason, D. I., Propranolol withdrawal rebound phenomenon. *N. Engl. J. Med.*, 293:416-418, 1975.

117. Meyer, V. H., Bossert, F., Wehinger, E., Stoepel, K. y Vater, W., Synthese und vergleichende pharmakologische untersuchungen von 1, 4- dihydro-2,6-dimethyl-4-(5-nitrophenyl) pyridin-3,5-carbonsauresatern mit nicht-identischen esterfunktionen. *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 31(1) 3:407-409, 1981.

118. Towart, R. y Stoepel, K., The vascular mechanism of action of Bay e 5050, a new calcium antagonist with a potent antihypertensive action. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 308: K18, 1979.

119. Stoepel, K., Heisse, A. y Kazda, G., Pharmacological studies

of the antihypertensive effects of nitrendipine. *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.*, 31 (II) No. 12:2056-2061, 1981.

120. Knorr, A. y Stoepel, K., Effect of a new calcium antagonist, nitrendipine, on blood pressure and heart rate of conscious, unrestrained dogs. *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 31 (II) No. 12:2062-2064, 1981.

121. Bellemann, P., Ferry, D., Lubbecke, F. y Glossmann, H., (3H)-Nitrendipine, a potent calcium antagonist, binds with high affinity to cardiac membranes. *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 31 (II) No. 12:2064-2067, 1981.

122. Nava-Felix, P. y Hong, E., Nature of the central serotonin receptors mediating hypotension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1:461-466, 1979.

123. Bhargava, K. P. y Tangri, K. K., The central vasomotor effect of 5-hydroxytryptamine. *Br. J. Pharmacol.*, 14:411-414, 1959.

124. Antonaccio, M. J. y Robson, R. S., Cardiovascular effects of 5-hydroxytryptophan in anaesthetized dogs. *J. Pharm. Pharmacol.* 25:495-497, 1973.

125. Flores, J. y Armijo, J. A., Effect of central inhibition of the L-amino acid decarboxilase on the hypotensive action of 5-HT precursors in cats. *Eur. J. Pharmacol.* 26:108-110, 1974.

126. Baum, T. y Shropshire, A. T., Inhibition of efferent sympathetic nerve activity by 5-hydroxytryptophan and centrally administered 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology*, 14:227-233, 1975.

127. Ito, A. y Schanberg, S. M., Central nervous system mechanisms responsible for blood pressure elevation induced by α -chlorophenylalanine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 181:65-74, 1972.

128. Hong, E., Nava-Felix, P. y Vidrio, H., On the central antihypertensive effect of a new tryptamine derivative. *Pharmacologist*, 20:188, 1978.

129. Vidrio, H., Antihypertensive activity of 5-methoxytryptamine, beta-methylcarboxylate (TR3369) in rats and dogs (Abstr.) 7th International congress of pharmacology, Paris, p. 373, 1978.

130. Hong, E. y Nava-Felix, P., On the central mechanisms of action of 5-methoxytryptamine, beta-methylcarboxylate (TR3369), a new antihypertensive agent., 7th. International congress of Pharmacology, Paris, p. 373, 1978.

131. Hong, E., Aton, R. y Nava-Felix, P., Presynaptic receptor stimulation induced by the central antihypertensive 5-methoxytryptamine, beta-methylcarboxylate (TR3369) (abstract).

Pharmacologist, 21:254. 1979.

132. Hong, E., A serotonergic antihypertensive agent. En: Molecular basis of drug action. edited by Singer, T. P. y Ondarza, R. N., Elsevier North-Holland, 1981, p. 247-252.

133. Hong, E., Rios, R. y Vidrio, H., Stimulation of central serotonin receptors as a novel mechanism of antihypertensive activity. Vascular neuroeffector mechanisms: 4th. International symposium, edited by Devan, J. A. y col., Raven Press, New York, 1983, p. 273-277.

134. Wolf, F. L., Student's distributions. En: Elements of probability and statistics, first edition, Wolf, F. L., editado en: McGraw-Hill Book Company, Inc., U. S. A., 1962, p. 268-278.

135. Grollman, A., A simplified procedure for inducing chronic renal hypertension in the mammal. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 57:102-104, 1944.

136. Friedman, M. y Freed, S. C., Microphonic manometer for indirect determination of systolic blood pressure in the rat. Proc. Soc. Exp. Biol., 70:670-672, 1949.

137. Fregly, M. J., Factors affecting indirect determination of systolic blood pressure of rats. J. Lab. Clin. Med., 62:223-230, 1963.

138. Dunnett, E. W., New tables for multiple comparisons with a control. Biometrics, 20:482-491, 1964.

139. Snedecor, G. W. y Cochran, W. G., Two-way classifications. En: Statistical methods, 6a. edición, Snedecor, G. W. y Cochran, W. G., editado en: The Iowa State University Press Ames, Iowa, USA, 1967, p. 299-338.

140. Hong, E., Moreno, J. A. y Nava-Felix, P., Characterization of the rebound hypertension following withdrawal of clonidine treatment. Proc. West. Pharmacol., 28:23-25, 1985.

141. Marín, J. y Recio, L. Effects of pentobarbital on the noradrenaline release induced by drugs and fields electrical stimulation from cerebral and femoral arterias of the cat. Bioch. Pharmacol. 31 (8): 1567-1571, 1982.

142. Baylis, R. I. S., Methyldopa in the treatment of hypertension. En: Memorias del IV Congreso Mundial de Cardiología, tomo IV-A, editado por el comité editorial del IV Congreso Mundial de Cardiología, Impresora Galve, S. A., Mexico, 1963, p. 91-93.

143. Kuschke, H. J., Woelfer, H. J., Igata, A. y Becker, G., Antihypertensive and acute hemodynamic effects of alpha-methyldopa in hypertension. En: Memorias del IV Congreso Mundial

de Cardiología, tomo IV-A, editado por el Comité editorial del IV Congreso Mundial de Cardiología, Impresora Galve, S. A., México, 1963, p. 143-144.

144. Moreno, J. A. y Hong, E., Rebound arterial hypertension following withdrawal of antihypertensive treatment. Joint meeting of Asociación Mexicana de Farmacología, Western Pharmacology Society, Texas Pharmacologists, VII National Congress of Pharmacology, Mexico, 1966, p. 85.

145. Kayaalp, S. D. y Turker, R. K., Further observations on the pressor action of propranolol. *Br. J. Pharmac. Chemother.*, 30:668-675, 1967.

146. Yamamoto, J. y Sekiya, A., On the pressor action of propranolol in the rat. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 179 No. 2:372-380, 1969.

147. Forman, B. H. y Mulrow, P. J., Effect of propranolol on blood pressure and plasma renin activity in the spontaneously hypertensive rat. *Circ. Res.*, 35:215-221, 1974.

148. Dasgupta, N. L., On the mechanism of the pressor response due to propranolol. *Br. J. Pharmacol.*, 34:200P-201P, 1968.

149. Ulrych, M., Frohlich, E. D., Dustan, H. P. y Page, I. H., Immediate hemodynamic effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in normotensive and hypertensive man. *Circulation*, 37:411-416, 1968.

150. van Baak, H. A., Koo, J. L., Thijssen, H. y Kahn, K. H., Effects of acute and long-term beta-adrenoceptor blockade with propranolol on haemodynamics, plasma catecholamines and renin in essential hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 23:377-382, 1982.

151. Hess, S. M. y Connamacher, R. H., The effects of alpha-methyl-dopa and alpha-methyl-meta-tyrosine on the metabolism of norepinephrine and serotonin in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 134:129, 1961.

152. Glaubiger, G. A. y Lefkowitz, R. J., Increased beta-adrenergic receptor number in rats hearts after chemical sympathectomy or propranolol treatment. *Circulation* 56 (Suppl 111):III 158, 1977.