

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES



EL MANEJO DE LAS CRISIS HIPERTENSIVAS CON AGENTE BETA ADRENERGICO EN PA- CIENTES SIN INSUFICIENCIA RENAL.

T E S I S

Que para obtener el título de
especialista en

M E D I C I N A I N T E R N A

p r e s e n t a :

BRICIO RINCON AGULLAR

V. B.
[Handwritten signature]



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dedicada a mis maestros de los
Servicios de:

- CARDIOLOGIA.
 - TERAPIA INTENSIVA Y
 - MEDICINA INTERNA.
-

EL MANEJO DE LAS CRISIS HIPERTENSIVAS CON AGENTE BETA
ADRENÉRGICO EN PACIENTES SIN INSUFICIENCIA RENAL.

C O N T E N I D O.

CAPITULO I.

Introducción.

CAPITULO II.

Hipertensión Arterial.

- Generalidades.
- Control fisiológico de la presión arterial.
- Clasificaciones de la HAS.
- Complicaciones.

CAPITULO III.

Crisis Hipertensivas.

- Concepto.
- Encefalopatía hipertensiva.
- Mecanismo fisiopatológico.
- Manifestaciones clínicas.
- Insuficiencia Ventricular Izquierda aguda.
- Mecanismo fisiopatológico.
- Manifestaciones clínicas.
- Tratamiento de las Crisis Hipertensivas.
- Procedimientos.
- Medicamentos.

CAPITULO IV.

ISOXSUPRINA.

- Farmacología.
- Usos generales.
- Antecedentes en HAS.

CAPITULO V.

Material y Método.

CAPITULO VI.

Resultados.

CAPITULO VII.

Discusión, Resumen y Conclusiones.

Bibliografía.

EL MANEJO DE LAS CRISIS HIPERTENSIVAS CON AGENTE
BETA ADRENERGICO EN PACIENTES SIN INSUFICIENCIA
RENAL.

INTRODUCCION.

La Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) es una entidad clínica que--
va progresivamente en aumento conforme avanzan la detección rutinaria
temprana y las tensiones propias de la vida moderna (1-2-3-4-5-6 y 10)
Ya desde 1920, O'Hare señalaba que situaciones vitales difíciles po --
dían tener participación en la génesis de la HAS (7). Estas observacio
nes se han confirmado en la actualidad con los estudios epidemiológi -
cos hechos por Lot (8). Por lo tanto las alteraciones sistémicas vas-
culares y hemodinámicas han aumentado en el mismo grado produciendo la
llamada Enfermedad vascular hipertensiva de curso crónico y lentamente
progresiva, con daño arteriolar importante preferentemente en órganos-
vitales como cerebro, corazón y riñones (9). Es por ello, que la ele-
vación súbita de las cifras de presión arterial resultan peligrosas, -
constituyendo a veces la llamada Crisis Hipertensiva. Estas aparecen
como una complicación de la HAS que no ha sido adecuadamente controla-
da, y se pueden presentar en todas las fases. El manejo de éstas Cri-
sis siempre ha representado un grave problema médico. En nuestro Hospi-
tal se ha utilizado desde el año de 1969, la ISOXSUPRINA con esa fina-
lidad y los resultados han sido buenos (12-13). En la literatura Mun-
dial no existen antecedentes acerca de el uso de éste medicamento en -
Crisis Hipertensivas.

El objetivo del presente trabajo es informar acerca de los resultados-

que hemos obtenido con el uso de éste fármaco, particularmente en pacientes con Crisis Hipertensivas sin daño renal ostensible como causa de la hipertensión arterial.

La presente tesis fué dirigida por los Drs. Rubén Bojorges Bueno y Roberto Bojorges Bueno de los servicios de Cardiología y Nefrología respectivamente.

En el contenido revisamos en primer lugar algunos aspectos generales de la HAS, después hacemos una revisión somera sobre lo que son las Crisis Hipertensivas y cual es su manejo habitual; posteriormente analizamos el medicamento en estudio, desde el punto de vista farmacológico; en otro capítulo exponemos el material utilizado y los resultados obtenidos y finalmente discutimos esos resultados tratando de dar conclusiones prácticas.

CAPITULO II

HIPERTENSION ARTERIAL

GENERALIDADES.-

Según los expertos de la ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (OMS), la hipertensión arterial es el aumento de la presión de la sangre en las arterias, reflejada tanto en la presión sistólica como en la diastólica y media. De acuerdo a éste concepto existe hipertensión arterial cuando la presión media en condiciones basales (por la mañana, en decúbito y en ayunas), supera los 150 mm. de Hg. en su cifra sistólica y los 90 en su cifra diastólica (34). No obstante, se acepta que exista una evolución natural de la presión arterial en relación con la edad y el sexo como ha sido graficado por Hamilton y Pickering (35). La incidencia de hipertensión arterial es muy alta (10% de la población general) y se considera que a partir de los 50 años la mitad de la población presenta cifras elevadas; no obstante, solo un 5% desarrolla la forma maligna. Es más frecuente en el sexo femenino. No existe predilección por ninguna raza, aunque en algunos grupos de raza negra americana parece existir mayor predisposición (36). La importancia del factor genético está bien demostrada (37). Existe una relación clara entre obesidad e hipertensión(38), así como con el tipo de alimentación en relación con grasas y sodio(39). Actualmente se ha dado gran importancia al estudio de la personalidad del hipertenso, encontrando un componente psíquico de fondo(40). Los estudios de Alexander y Saul revelaron que los enfermos hipertensos mostraban afabilidad y gran control, pero debajo de éstas características pudo descubrirse un componente de agresividad y angustia, que cada día aumentaba en la medida en que nos desenvolvemos dentro de la moderna sociedad--

vivimos en un mundo de angustia, de competencia, de agresiones en cadena, de prisa, de incertidumbre en el futuro, de lucha por destacar; (4-5); todas estas circunstancias pueden darnos la explicación de ello por qué, cada día aumenta más la hipertensión arterial, aumentando con ello las complicaciones que trae consigo un proceso de larga evolución

CONTROL FISIOLÓGICO DE LA PRESIÓN ARTERIAL.

La regulación fisiológica de la presión arterial depende fundamentalmente del débito cardíaco y de las resistencias periféricas. El gasto cardíaco es el producto del volumen sistólico por la frecuencia cardíaca; la resistencia está determinada por el calibre del vaso arteriolar que depende a su vez de la resistencia elástica y del automatismo muscular de las fibras que lo forman; pequeñas alteraciones en el diámetro de las arteriolas, causan grandes alteraciones en el flujo, ya que según la ley de Poiseuille, la resistencia periférica varía en razón inversa a la cuarta potencia del radio del vaso(41).

En el individuo normal las resistencias arteriolas en el circuito mayor son de 3000 dinas/seg/cm⁻⁵. En el hipertenso se elevan por encima de 4000 dinas/seg/cm⁻⁵. El aumento del gasto cardíaco dará lugar a una hipertensión de tipo sistólico, habitualmente de poca gravedad. Cuando la causa fundamental es un aumento de las resistencias periféricas, la hipertensión arterial es de tipo sistólico-diastólica con importante sintomatología, siendo grave por las frecuentes e inevitables complicaciones.

Los sistemas que intervienen en el mantenimiento de la presión arterial son de 3 tipos: 1.- SISTEMAS A CORTO PLAZO. 2.- SISTEMAS A LARGO PLAZO. y 3.- SISTEMA NEUROGENICO. (42).

1.- LOS SISTEMAS A CORTO PLAZO.- Están representados por: a)- El reflejo del Seno carotídeo, que responde a cualquier variación de presión arterial, informando por vía aferente (glossofaríngeo y vago) al centro vasomotor, el cual, por vía eferente (simpático y parasimpático), manda estímulos al corazón regulando su frecuencia y a los vasos periféricos regulando su calibre, anulando así el desequilibrio; este sistema presorreceptor responde en 30 segundos.

b)- Los sistemas quimiorreceptores (glomus carotídeo, arco aórtico)-- responden en algunas condiciones a los cambios de CO_2 , O_2 , Ph, con una elevación de la presión arterial y solo funcionan como "resorte" de emergencia entre 20 y 50 mm. de Hg.

c)- El sistema presorreceptor periférico es permanente y adecúa el volumen sanguíneo a través del sistema venoso que sirve de reservorio; éste actúa en 30 minutos.

d)- El equilibrio osmótico entre el líquido intravascular y el intersticial, que se realiza sobre todo a nivel de los vasos de intercambio es otro mecanismo de adaptación de la presión arterial.

2.- LOS SISTEMAS A LARGO PLAZO.- Se encuentran en el riñón, tienen a su cargo el control de la presión arterial por mecanismos más lentos pero estables, como:

a)- La respuesta hemodinámica renal, merced a la acción de quimio y barorreceptores del aparato yuxtaglomerular del riñón, por cuya virtud se retienen y extraen líquidos y sodio de la circulación.

b)- Una respuesta neurogénica renal, que actuaría sobre los mecanismos anteriores como control neurogénico y establecería el umbral de su actividad.

c)- La respuesta hormonal renal, que a través de un aumento en la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal, se produce reabsorción tubular de agua y sodio por 2 mecanismos: por reducción osmótica de la membrana tubular y aumento de sodio en los líquidos extracelulares que actuando sobre la neurohipófisis a través de los osmorreceptores producen un aumento en la secreción de hormona antidiurética.

3.- CONTROL NEUROGENICO.- El control nervioso de la presión arterial es a través de las vías que regulan el tono vascular:

a)- Vía aferente.- A partir de los baro y quimiorreceptores aórticos-carotídeos y de vasos periféricos, que van por la vía sensitiva medular (glosofaríngeo, vago y simpático) hasta los centros nerviosos en la sustancia gris reticular del bulbo, en donde se encuentra el centro cardiocirculatorio que responde a los cambios bioquímicos de la sangre (CO_2 , O_2 , pH). El hipotálamo también se comporta como un barorreceptor central y la corteza cerebral especialmente a nivel de las áreas premotora, motora, temporal y frontal, así como la ínsula y el gyrus cingulatus, se relacionan con la esfera de la personalidad y emotividad.

b)- Vía eferente.- Esta va a través del haz intermedio lateral y se enlaza con las neuronas ganglionares. El impulso nervioso a través de la fibra simpática post-ganglionar, llega a la terminación vascular produciendo una descarga de hormona libre allí almacenada, la cual a su vez actúa sobre los receptores alfa de la pared vascular produciendo vasoconstricción. Esta hormona se forma a partir de la tirosina circulante que, por medio de la enzima tirosina-hidroxilasa, se convierte en desoxifenilalanina (DOPA), la cual, por acción de la dopa-decarboxilasa, - dá lugar a la Dopamina; ésta por acción de la dopamina-beta-hidroxilasa

dá lugar a la noradrenalina.

El impulso nervioso actúa sobre éstas aminas almacenadas, produciendo cambios de permeabilidad de la membrana lipóidea, regulada a su vez -- por la enzima monoaminooxidasa (MAO). La liberación de la hormona al actuar sobre los alfa receptores, producirá vasoconstricción y como -- consecuencia aumento de la presión arterial sistémica (42).

Ahlquist desde 1948, postula que en las células miovasculares existen 2 clases de receptores, alfa y beta adrenérgicos. Al estimular un receptor alfa, se produce vasoconstricción y estimulando un receptor beta se produce vasodilatación(43).

El efecto total que se produce al administrar cualquier sustancia, -- en lo que concierne a los alfa y beta receptores, depende de 2 factores primordiales: la capacidad de la sustancia para estimularlos o -- deprimirlos y la cantidad y tipo de receptores en los vasos sanguíneos; así la epinefrina por ejemplo: puede estimular tanto los receptores alfa como los beta. La norepinefrina en pequeñas dosis actúa -- principalmente, aunque no exclusivamente, sobre los receptores alfa; -- la taquicardia y el aumento de la contractilidad cardíaca son fenómenos beta.

Actualmente el conocimiento del AMP cíclico (cAMP) y las prostaglandinas en la hipertensión arterial, seguramente revolucionará los conceptos relativos a los receptores alfa y beta, ya que al parecer los efectos beta se encuentran asociados con un aumento en el cAMP, mientras -- que los efectos alfa causan su depresión. Mientras no se establezcan -- con precisión éstos nuevos conocimientos se continuarán empleando los mismos conceptos fisiológicos del sistema nervioso autónomo de Ahlquist.

CLASIFICACION DE LA HIPERTENSION ARTERIAL.

Desde el punto de vista etiológico los expertos de la Organización -- Mundial de la Salud (OMS) clasifican la hipertensión arterial en:

- A.- Hipertensión Arterial sistémica primaria ó esencial y
- B.- Hipertensión Arterial sistémica secundaria (34).

La primaria ó esencial se define como el aumento de la presión sanguínea sin ninguna causa orgánica aparente. La secundaria obedece a una causa conocida que altera la regulación normal de los mecanismos presores. Los tipos principales de hipertensión secundaria son:

- 1.- Renales: a)- Renovascular. - estenosis fibrosas.
 - estenosis por arterioesclerosis.
 - compresiones de pedículo.
 - angioma renal.
 - ptosis renal.

- b)- Nefropatía unilateral.
 - riñón hipogenético.
 - pielonefritis.
 - hipernefroma.

- c)- Nefropatía bilateral.
 - glomerulonefritis crónica-aguda.
 - nefrosclerosis maligna.
 - glomeruloesclerosis diabética.
 - saturnismo.
 - poliquistosis renal.
 - pielonefritis.
 - poliarteritis nodosa.

2.- Endocrinas:

- feocromocitoma.
- Síndrome de Cushing.
- Enfermedad de Conn.
- tirotoxicosis.
- toxemia del embarazo.

3.- Neurogénicas:

- tumores cerebrales.
- poliomielitis.
- proferia aguda.
- esclerosis del seno carotídeo.

- 4.- Cardiovasculares: - coartación de la aorta.
- fistulas arteriovenosas.
- arterioesclerosis.

Desde el punto de vista de la evolución clínica, la hipertensión arterial la clasifican en las siguientes fases:

FASE I.- La presión arterial está elevada, sin síntomas de alteración orgánica del sistema cardiovascular.

FASE II- La presión arterial se mantiene constantemente elevada, -- con síntomas de alteración orgánica del sistema cardiovascular, pero sin síntomas de alteración orgánica a otros niveles.

FASE III - En ésta fase existen síntomas atribuibles a la propia enfermedad hipertensiva; hay lesiones viscerales que darán lugar a las complicaciones de carácter mortal que se presentan en ésta enfermedad (34).

Rapado y cols. en su clasificación de la hipertensión arterial ha considerado éstas 3 fases, solo que les ha dado, nombre para un mejor entendimiento en vista de que considera el grado de evolución y las condiciones anatomoclínicas.

Fase I - Fase funcional ó de hipertensión arterial lábil.

Fase II- Fase orgánica ó de hipertensión arterial fija.

Fase III- Fase acelerada de la hipertensión arterial.

Esta gradación es válida no solo para la hipertensión arterial esencial ó primaria, sino para todas las formas de hipertensión arterial - (44).

Otra de las clasificaciones de la hipertensión arterial sistémica es la de Goldman y cols. y ha sido aceptada por la American Heart Association; ésta clasificación considera la cifra de presión arterial diastólica, además de aspectos clínicos, de laboratorio y gabinete y la divide en: LIGERA, MODERADA A SEVERA y ACELERADA. La Ligera y la Moderada a Severa se consideran de evolución benigna y la Acelerada es la -- llamada fase maligna de la hipertensión arterial. Corresponden a las -- fases I, II y III de la clasificación de la OMS.

En la LIGERA, la presión diastólica oscila entre 95 y 110 mm. de Hg. -- en corazón, riñón y cerebro no existen evidencia de alteraciones y en el fondo del ojo solo hay ligero estrechamiento y/o espasmos arteria-- les y cruces arteriovenosos compresivos.

En la moderada a severa, la presión diastólica es de 110 a 120 mm. de Hg. y de 120 a 130 mm. de Hg. respectivamente; existe hipertrofia de -- ventrículo izquierdo grado I a II; manifestaciones de angina de pecho o infarto del miocardio. Existe insuficiencia renal incipiente, hematu-- ria y albuminuria inconstante. En sistema nervioso central puede haber ó no, Accidentes vasculares cerebrales (trombosis ó hemorragias). En -- el fondo del ojo hay además, exudados y hemorragias retinianas.

En la ACELERADA, la presión arterial diastólica es mayor de 130 mm. Hg. En corazón hay cardioaegalia global, insuficiencia cardiaca, angina de pecho más frecuente que en la moderada a severa ó infarto del miocar-- dio. En riñón, existe insuficiencia renal moderada ó avanzada, rápida-- mente progresiva, hematuria constante y albuminuria de más de 1 gramo-- en 24 horas. En cerebro se puede encontrar además manifestaciones de-- Encefalopatía Hipertensiva y en el fondo del ojo además de las altera-- ciones ya descritas hay EDEMA DE PAPILA. Este último hallazgo es pa --

tognomónico de la fase maligna de la hipertensión arterial.

Otra clasificación de la hipertensión arterial que consideramos en esta revisión es la de los Drs. R. Pérez Tamayo y W. Palma que la dividen en grados:

GRADO I: Cifras tensionales por arriba de 160/90, con presión arterial diastólica no superior a 110 mm. de Hg y con Electrocardiograma normal. No existe retención azoada ni disminución de la depuración de la creatinina endógena. No hay cambios en fondo de ojo, o bien, solo alteraciones mínimas. Silueta cardiovascular normal.

GRADO II: Presión arterial mínima entre 110 y 120 mm. Hg. ECG. con alteraciones discretas de hipertrofia ventricular izquierda con sobrecarga sistólica. Silueta cardiovascular con desarrolamiento aórtico e hipertrofia concentrica de ventriculo izquierdo. Ligera albuminuria. En fondo de ojo existe angioespasmo y esclerosis moderados.

GRADO III: Presión arterial diastólica de 120 y mayor. Aumento en todas las alteraciones estructurales y aparición de déficit funcional: bloqueos de rama, isquemia del miocardio, arritmias etc.; cardiomegalia importante y signos de insuficiencia ventricular izquierda (galope, disnea, etc.), retención azoada; angiopatía avanzada en fondo de ojo con exudados y hemorragias.

GRADO IV: Hipertensión maligna o fase acelerada a la cual se puede llegar por cualquiera de las hipertensiones secundarias y como complicación de la esencial. Se caracteriza por cifras tensionales muy elevadas, practicamente fijas, y con un rápido deterioro de los territorios vasculares mencionados, especialmente de la función renal (hematuria e insuficiencia renal grave) y en el fondo de ojo (hemorragias y

edema papilar) y frecuentemente Encefalopatía Hipertensiva. Patológicamente se caracteriza por lesiones arteriolas severas llamadas arteriolitis necrosante. (46).

En nuestro medio, Luis Méndez ha hecho una clasificación que intenta separar, a la vez que los grados de intensidad, los tipos de hipertensión:

Tipo I.- Hipertensor tensional. Es el enfermo con brotes hipertensivos transitorios. Se presentan dichos brotes con motivos que aumentan la tensión nerviosa.

Tipo II.- Hipertenso con más constancia, con hipertensión reversible pero sin daños evidentes.

Tipo III.- Hipertenso acentuado con evidentes daños, particularmente retinianos del tipo de los exudados y las hemorragias.

Tipo IV.- Hipertenso muy grave en el que domina el daño renal avanzado con ataque a todas las arteriolas, incluso hasta las del músculo estriado. Este último tipo es el que corresponde a la designación de maligna. (56).

COMPLICACIONES DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTEMICA.

Las complicaciones de la HAS están fundamentalmente localizadas en -- los órganos mas vascularizados y por lo mismo vitales para el organismo. Estos son: corazón, cerebro y riñones.

A.- COMPLICACIONES CARDIACAS.

Se establecen a través de 2 mecanismos: a)- La aterosclerosis corona- ria fomentada por la hipertensión sostenida, con su acompañante la is- quemia miocárdica; y b)- El trabajo aumentado del corazón por efecto - de la post-carga.

a).- La hipoxia miocárdica adopta los 2 tipos clásicos, que son la in- suficiencia coronaria pasajera y reversible, manifestada por el angor- pectoris y la insuficiencia coronaria persistente e irreversible repre- sentada por el infarto del miocardio.

Los trastornos del ritmo son igualmente frecuentes; entre ellos las -- extrasistoles ventriculares, las taquicardias paroxísticas supraventri- culares ó ventriculares, el flutter y la fibrilación auricular. Los -- trastornos de conducción auriculoventriculares e intraventriculares en- cuentran su manifestación en forma de bloqueos A/V de grados diversos. El bloqueo de rama derecha es raro; en cambio el bloqueo de rama iz -- quierda es frecuente.

La sobre-carga ventricular izquierda persistente, aislada, o junto con isquemia miocárdica conducen a la hipertrofia, dilatación e insuficien- cia ventricular izquierda pudiendo llegar hasta la insuficiencia car- diaca global. La cardiomegalia al principio ausente cuando el ventricu- lo izquierdo solo sufre hipertrofia concentrica, adquiere posteriormen- te todos los grados de crecimiento. La aorta ascendente se dilata, se-

"desenrolla" y se hace ateromatosa en función de la enorme presión - que tiene que soportar en sus paredes.

B.- COMPLICACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

En orden de importancia son las siguientes:

La isquemia cerebral transitoria.- Se manifiesta por episodios agudos de corta duración, en los que el paciente hipertenso experimenta adormecimiento pasajero de un miembro, parálisis y parestias también de corta duración y con recuperación total; sensación aguda de mareo u obscurocimiento y disartria pasajera. Los trastornos desaparecen totalmente y no hay pérdida de la conciencia.

La Encefalopatía Hipertensiva.- Ya hemos analizado que se trata de un trastorno neurológico generalizado que evoluciona en horas o días y -- que tiene como base patológica la arterioesclerosis y la arteriolitis-necrotizante de las arteriolas del cerebro, y por base fisiopatológica una isquemia cerebral pasajera, severa, con vasoespasmo importante agregado.

La trombosis cerebral.- Es la resultante de la aterosclerosis del cerebro con su cortejo sintomático. Es sabido que la presencia de una lesión de tipo ateromatosa en un sitio hemodinámicamente importante -- del árbol arterial, representa un estímulo para la coagulación de la sangre, con formación "in situ" de un trombo que ocluye total o parcialmente su luz. La arteria silviana es la más frecuentemente atacada con su hemiplegia contralateral.

La hemorragia subaracnoidea y la hemorragia cerebral.- Representan las complicaciones más graves que acompañan a la HAS' de severa evolución.- Nuevamente la aterosclerosis es la que disminuye la resistencia de la

pared arteriolar que se rompe ante una presión elevada y sostenida.

C.- COMPLICACIONES RENALES.

Son éstas las complicaciones que se presentan con menor frecuencia.--- Aunque existen lesiones vasculares en el riñón del enfermo hipertenso- la mayor parte de las veces no se manifiestan en la clínica, pues se requiere que sean avanzadas y difusas. La muerte del hipertenso por in suficiencia renal es poco frecuente y cuando sucede, generalmente ha tenido ya complicaciones cardiacas y/o cerebrales.

Cuando el riñón de un paciente que sufre hipertensión experimenta patología arteriolar, están presentes entonces la arterioesclerosis ó la arteriolitis necrotizante de las arteriolas renales. La primera de -- ellas cursa con casos de hipertensión moderada a severa; su expresión-clínica es muy pobre o no existe y habitualmente no se presenta uréemia o esta es lentamente progresiva. Tampoco hay hematuria macroscópica ni microscópica en exámenes repetidos de orina. En cambio, cuando la arteriolitis necrotizante entra en escena, las cifras de presión se elevan, principalmente la diastólica que permanece muy alta; los signos de insuficiencia renal son manifiestos, la azotemia es rápidamente progresiva y la hematuria microscópica o macroscópica hace su aparición. Una hematuria aparecida en el curso de una hipertensión arterial, sin- causa que la explique es casi patognomónica de necrosis arteriolar e - indica que el fin está próximo, pues evoluciona como una nefrosclero- sis maligna.

D. COMPLICACIONES RETINIANAS.

Retinopatía Hipertensiva.- Representa una complicación de la HAS en - la que el daño arteriolar es reconocible directamente por el ojo del -

médico. El examen del fondo del ojo proporciona excelentes datos para evaluar la severidad de una hipertensión, pues además de que las alteraciones retinianas ya representan una complicación por si mismas, nos dan una información indirecta sobre el grado de lesión que guardan las arterias en otros territorios de la economía.

Las bases para el diagnóstico de la repercusión visceral de la HAS de acuerdo al estudio del fondo de ojo han sido referidas y clasificadas por Keith y Wagener en 4 tipos:

Tipo I.- Arterias un poco estrechadas con venas algo dilatadas.

Tipo II.- Arterias con espasmo (en hilo de cobre); venas dilatadas; -- signo de Gunn (compresión patológica de los cruces A/V).

Tipo III.- Arterias muy estrechas e irregulares (en alambre de plata).- hemorragias estriadas y exudados algodonosos.

Tipo IV.- En el cual a todos los signos anteriormente citados se suma edema de la papila. Se presenta en la fase maligna de la HAS.

Los tipos I y II corresponderian en la clasificación de Thiel al fondo de ojo de tipo hipertónico, y los III y IV a la retinopatía angioespásica.

CAPITULO III.

CRISIS HIPERTENSIVAS.

CONCEPTO.- La Crisis Hipertensiva es una emergencia médica, caracterizada por elevación paroxística de las cifras de presión arterial, -- con manifestaciones clínicas de 1.- Encefalopatía hipertensiva ó 2.-Insuficiencia ventricular izquierda aguda con edema agudo pulmonar, que requiere tratamiento rápido, expedito e intensivo; existiendo en general reversibilidad del cuadro clínico al controlar las cifras de presión arterial.

1.- ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA.

Mecanismo fisiopatológico.- Es generalmente aceptado que la Encefalopatía hipertensiva resulta de una aberración en la auto-regulación de la circulación cerebral, aunque hay divergencia de opiniones respecto a la mucha o poca respuesta arteriolar a la presión sanguínea elevada (32). El flujo sanguíneo cerebral resulta constante en un amplio margen de presión sanguínea, debido a cambios en el calibre arteriolar -- que presumiblemente resulta de una respuesta de la musculatura lisa in dependiente de la inervación autonómica. Así cuando la presión sanguínea falla, las arteriolas cerebrales se dilatan, y cuando la presión sanguínea se eleva, las arteriolas cerebrales se constriñen y mantienen un flujo limitado.

El promedio de presión sanguínea para mantener un flujo sanguíneo constante está limitado por la Enfermedad vascular hipertensiva o por cambios en el CO₂ arterial. La presencia de hipertensión tiende a elevar el límite inferior de presión sanguínea, por lo que el flujo cerebral-

falla. Por otro lado la hipercapnia reduce el límite superior de presión sanguínea por lo cual el flujo sanguíneo cerebral aumenta.

Existen 2 teorías para explicar los mecanismos fisiopatológicos de la Encefalopatía Hipertensiva.

1.- Teoría de la "Sobre-regulación" ó espasmo arteriolar.

Esta teoría fué originalmente propuesta por Oppenheimer y Fishberg y sostenida por Byron's en observaciones "in vivo" en corteza cerebral de ratas con hipertensión renal, algunas de las cuales desarrollaron Encefalopatía Hipertensiva. Observó que el intenso espasmo arterial fué consistentemente visto al mismo tiempo que el animal comenzaba -- con síntomas cerebrales; el espasmo fué seguido de edema cerebral --- (presumiblemente el resultado de la isquemia aumentó la permeabilidad de la pared vascular). De acuerdo a ésta teoría existe una exagerada respuesta arteriolar a la elevación de la presión sanguínea con reducción del flujo dentro del capilar, resultando en isquemia, aumento de la permeabilidad capilar, ruptura de la pared, edema cerebral y hemorragia petequial (47). -Ver cuadro sinóptico.-

2.- Teoría de la falla de la auto-regulación.

Recientemente, investigadores europeos han demostrado, que bajo ciertas condiciones en animales y humanos la auto-regulación falla para - mantener constante el flujo sanguíneo cerebral y la interrupción a -- través del mecanismo de auto-regulación ocurre cuando la presión sanguínea alcanza ciertos límites superiores con el consecuente aumento del flujo sanguíneo cerebral (47). La falla de la constricción arteriolar produce presión arterial elevada, trasudaciones aumentadas de plasma a través de la pared capilar y edema cerebral. La hipertensión arteriolar puede conducir a necrosis de la pared, hemorragias petequiales y -

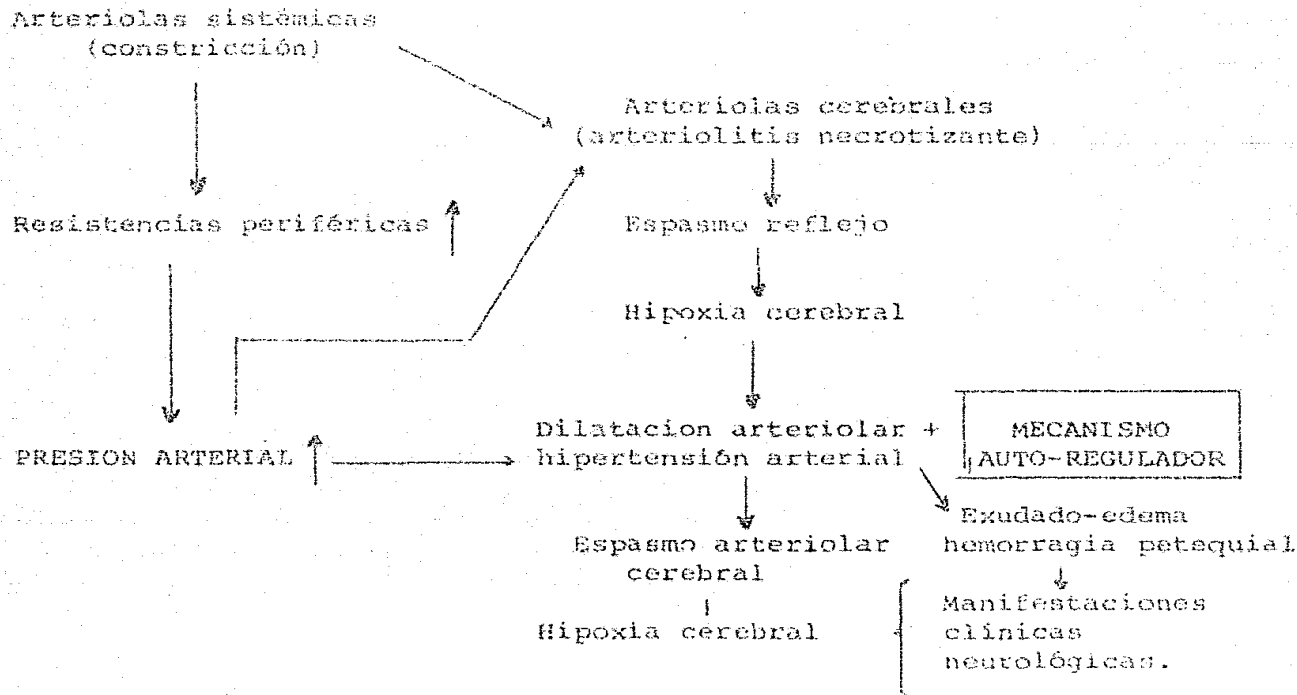
pequeños infartos. El reciente entusiasmo por ésta teoría para de -
mostrar la falla de la autoregulación que puede ocurrir en algunos ca-
sos de hipertensión inducida en el hombre y en los animales, no es con-
cluyente para explicar el mecanismo de producción de la Encefalopatía-
ya que algunas observaciones clínicas y experimentales son también ex-
plicadas por la teoría del espasmo arteriolar. Para resolver éste dile-
ma se necesitan mediciones seriadas del flujo sanguíneo cerebral en pa-
cientes durante la evolución espontánea de una Crisis de hipertensión-
para determinar si existe ó no, una fase de aumento de la perfusión ce-
rebral antes de que aparezcan los primeros síntomas. Todas estas alte-
raciones hemodinámicas encuentran un terreno propio en el daño difuso-
de las arteriolas y el daño arterial localizado. El primero consiste -
en una disminución de su calibre, ya sea por vasoconstricción ó por --
cambios estructurales que engruesan su pared.

El daño reviste 2 aspectos anatomopatológicos fundamentales que son:-
la arterioloesclerosis y la arteriolitis necrotizante. La primera se--
produce por multiplicación de las células de la íntima, que forma una-
capa más gruesa que lo normal -proliferación endotelial- y por engrosa-
miento de la capa media.

La arteriolitis necrotizante tiene lugar cuando ocurre infiltración de
leucocitos en la pared arteriolar con necrosis de la íntima.

Una Crisis de Encefalopatía nos está indicando que existe arteriolitis
necrotizante en el cerebro. La clínica nos permite reconocer tanto el
daño arteriolar como el de las arterias a través de los datos recogido
por la historia clínica, el laboratorio y gabinete y fundamentalmente-
por el examen del fondo del ojo como ya ha quedado perfectamente esta-
blecido.

ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA.



— Cuadro sinóptico para explicar la fisiopatología de la Encefalopatía Hipertensiva. —

MANIFESTACIONES CLINICAS.

Las manifestaciones de un cuadro de Encefalopatía son muy variadas y dependen del grado de evolución en que la diagnostiquemos; así, inicialmente solo se manifiesta por cefalea, náusea, vómitos, visión borrosa; posteriormente puede haber disartria ó afasia, confusión mental, hemiparesia transitoria con signología neurológica focalizada, - incluyendo nistagmus, babinsky, asimetría en los reflejos osteotendinosos. Todas estas manifestaciones se desarrollan progresivamente en horas; si persiste la Crisis Hipertensiva, evoluciona el cuadro al estupor, al coma con ó sin convulsiones y a la muerte. El tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas y los estadios finales, es variable, entre 24 y 48 hs. (11).

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras formas de enfermedad cerebrovascular asociadas con hipertensión arterial tal como, hemorragia subaracnoidea ó intracerebral y con trombosis cerebral. Mas raramente con infarto cerebral e hipertensión arterial secundaria al infarto, tumor intracraneano rápidamente expansivo ó pseudotumor. (48).

2.- INSUFICIENCIA CARDIACA IZQUIERDA.

Entre las enfermedades que sobrecargan el ventriculo izquierdo se encuentra la hipertensión arterial, que debido a las elevadas resistencias periféricas hace que ese ventriculo termine por desfallecer, aún cuando por muchos años sea suficiente, se adapte y sea capaz de enfrentarse a estas resistencias. Inicialmente esto es posible gracias a que se hipertrofia y aumenta su energía contráctil; por ello conserva su energía cardíaca.

MECANISMO FISIOPATOLOGICO.

Una vez que la reserva cardíaca empieza a agotarse como es en los casos de hipertensión arterial de larga evolución, el ventrículo izquierdo empieza a hacerse insuficiente, de manera que cuando se eleva en forma súbita la presión arterial, la post-carga se incrementa, la presión diastólica del ventrículo izquierdo se eleva transmitiéndose en forma retrograda a la aurícula izquierda y circuito menor expresándose como ingurgitación pulmonar por represa sanguínea.

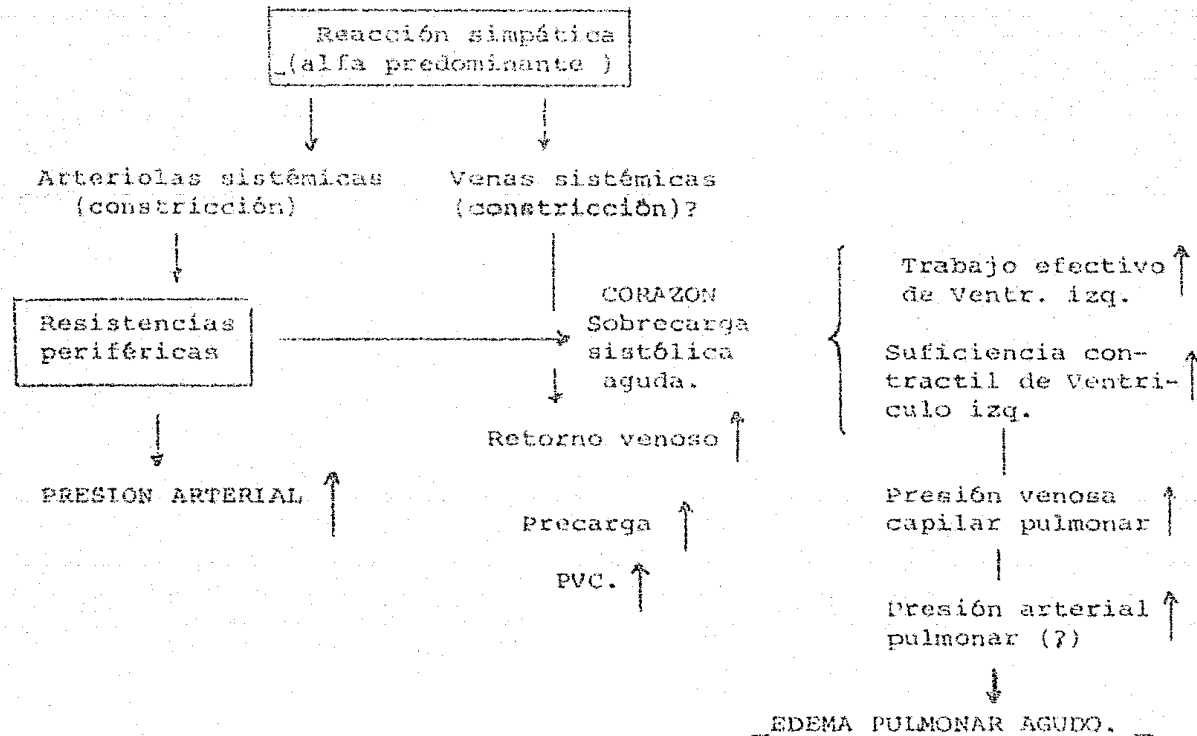
La congestión pulmonar resulta de un desequilibrio entre el gasto reducido del ventrículo izquierdo y el gasto normal del ventrículo derecho. Contribuye a éste problema congestivo una afluencia de sangre del sistema venoso mayor al lecho vascular pulmonar, por una vasoconstricción periférica activa (49).

MANIFESTACIONES CLINICAS.

En la insuficiencia ventricular izquierda se presenta el siguiente cortejo sintomático: Disnea de esfuerzo rápidamente progresiva, disnea de decúbito, crisis de disnea paroxística del tipo del asma cardíaca y edema agudo pulmonar (disnea, tos, esputo asalmonado de pequeñas burbujas, excitación, cianosis etc.).

Cuando se produce insuficiencia cardíaca global, se agregan al cuadro clínico elementos de los síndromes de hipertensión de venas cava superior e inferior, tales como: congestión venosa periférica, congestión visceral y edema. (ver cuadro sinóptico de la fisiopatología de el cuadro de edema pulmonar agudo.)

EDEMA PULMONAR AGUDO.



Esquema sinóptico de la fisiopatología del edema pulmonar agudo, cuando hay sobrecarga sistólica del ventrículo izquierdo en forma súbita - por Crisis Hipertensiva, con aumento de las resistencias periféricas - arteriolas.

TRATAMIENTO DE LAS CRISIS HIPERTENSIVAS.

Generalmente, aunque no siempre, la elevación brusca de la presión arterial se acompaña de una de las 2 complicaciones antes referidas: Encefalopatía Hipertensiva o Insuficiencia ventricular izquierda aguda; en todos casos debe reducirse rápidamente la presión arterial. Cuando la aterosclerosis coronaria o cerebral constituye factor de complicación, y sobre todo si recientemente hubo infarto de cerebro ó miocardico, el médico debe considerar el peligro de una hipertensión arterial-inadecuadamente controlada contra el de producir mayor isquemia a estos niveles disminuyendo excesivamente la presión sanguínea.

PROCEDIMIENTOS.

Los medicamentos se pueden administrar por vía intramuscular (IM) ó -- intravenosa (IV).

La vía IM. se puede repetir regularmente cada 4 a 8 hs. y la única ventaja que le vemos es su fácil administración; los inconvenientes son -- muchos como son: el lento efecto de su acción, entre 3 y 4 hs., la imposibilidad de controlar con precisión la presión sanguínea. De exis--tir hipotensión resulta difícil ó imposible impedir la absorción de un depósito muscular.

La vía IV. es la de elección en éstos casos, puede administrarse intermitente ó en forma continua; en ambos casos hay que determinar la presión sanguínea con intervalos breves mientras se administra el medicamento.

Cuando se utiliza el método intermitente, se dan concentraciones adecuadas del medicamento elegido empleando una jeringa de 20 a 50 cc, -- con ritmo no mayor de 1 ml. por minuto; la presión arterial se toma ca

da 30 segundos, la inyección se interrumpe cada vez que la presión -- cae y se continúa cuando se ha estabilizado, entonces la velocidad de inyección será de .5 ml. por minuto. La inyección puede repetirse en igual forma cuando la presión suba por encima de un nivel determinado. Las inyecciones IV. continuas requieren cuidado constante del médico y la enfermera, pues muchas veces son necesarias modificaciones momentáneas del ritmo de goteo para evitar extremos de hipotensión; sin embargo, cuando está bien ajustada, la inyección continua controla la -- presión arterial con menos variaciones que la inyección IV. intermi- tente.

Mientras la presión se reduce inicialmente, debe determinarse la presión arterial cada minuto, una vez estabilizada ésta, se tomará la -- PA cada 5 a 15 minutos. Se recomienda mantener 2 soluciones, una con teniendo el medicamento hipotensor y otra con solución glucosada ó sa lina para cualquier emergencia hipotensiva. (16).

MEDICAMENTOS.

Reserpina (SERPASIL).

La reserpina es un medicamento que ha mostrado efectividad en la ma yor parte de emergencias hipertensivas. Se puede usar por vía IM o IV a la dosis de 2 a 10 mg. El efecto hipotensor máximo se manifiesta -- 2 a 3 horas después de la inyección independientemente de la vía que -- se use, por lo que la inyección IV. no tiene ventaja particular. Este período de latencia constituye un inconveniente cuando se trata de una verdadera urgencia. Por otro lado la respuesta tardía hace peligroso -- repetir las inyecciones antes de tener la seguridad de que ha transcu -- rrido el tiempo suficiente para lograr efecto máximo de la inyección --

previa. Dosis elevadas pueden producir rigidez tipo Parkinsoniana y muchas veces somnolencia profunda. La primera desaparece al suspender el tratamiento y la última puede confundir el cuadro clínico especialmente cuando el paciente tiene Encefalopatía hipertensiva ó hemorragia intracraneal y ser difícil para el médico valorar si el enfermo está-- obnubilado por su enfermedad primaria ó por efecto del medicamento. -- Por ello consideramos que está contraindicada la reserpina en los ca-- sos de Crisis hipertensivas con encefalopatía avanzada (14).

Alfa-Metildopa (ALDOMET).

Se administra por vía IV. a la dosis de 500 a 1000 mg.; produce disminu-- ción de las resistencias periféricas sin disminución del gasto car-- díaco ni del flujo renal. Inicia su efecto hipotensor a las 3 horas y su máxima acción se logra entre 4 y 6 horas después de su administra-- ción. Puede producir somnolencia y sequedad de mucosas (15). También-- se han reportado casos de hemolisis y hepatitis.

La acción tardía y la somnolencia la hacen una droga secundaria en ca-- sos graves.

Pentolinio (ANSOLYSEN) y Trimetafan (ARFONAD).

Son agentes bloqueadores ganglionares de acción rápida pero muy fugaz, de manera que muchas veces para mantener presiones sanguíneas adecuada es necesaria la infusión continua en ocasiones hasta por varios días,-- lo que equivale a administrar grandes cantidades de líquidos que pue-- den resultar inadecuados para éstos casos y entonces se hace necesario modificar la terapéutica. Como los gangliopléjicos son particularmen-- te útiles en posición erecta se recomienda sentar o parar si es posi --

ble al paciente, para obtener mejor efecto. Disminuyen importante - mente la PVC. (presión venosa central) por lo que se indican especial - mente cuando hay además insuficiencia cardíaca congestiva. Por los e - fectos parasimpaticolíticos secundarios pueden producir retención de - orina y estreñimiento que puede llegar hasta el íleo paralítico. Es - tán contraindicados en la eclampsia por el íleo meconial y la insufi - ciencia respiratoria que producen en el feto.

La dosis de Arfonad es de .5 a 1 ml./minuto; se preparan 2 ampollitas de 500 mg. cada una en 500 ml. de solución glucosada (16).

Hidralazina (APRESOLINA).

Reduce la presión arterial en aproximadamente 15 minutos después de la administración parenteral por acción vasodilatadora periférica; sin em - bargo no se obtiene un adecuado control de la presión arterial por au - mento importante de la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco por res - puesta refleja simpática. Por ello, debe usarse con precaución en pa - cientes con insuficiencia coronaria. Es una droga poco segura por lo - que raramente se le utiliza (19-23).

NITROPRUSIATO SODICO.

Es una droga sumamente potente y eficaz para el control de la presión - arterial. Se administra en infusión IV., actúa en segundos y una mani - pulación experta del ritmo de goteo permite mantener la presión en el - nivel deseado; el efecto hipotensor desaparece con la misma rapidéz -- con que se inicia, variaciones pequeñas en la velocidad de infusión -- tienen por consecuencia variaciones amplias de la presión arterial, -- por lo que requiere de vigilancia muy estrecha.

Las soluciones de nitroprusiato sódico deben prepararse con técnica - aséptica agregando cloruro de sodio al 0.9%, se deben filtrar y proteger de la luz, conservarse en refrigeración y en botellas herméticamente cerradas que contengan 60 mg. del medicamento en 25 ml. de solución fisiológica. Esta cantidad es la que se va a utilizar en 1000 de solución salina ó glucosada al 5%. Obviamente toda esta preparación debe - hacerse en la farmacia del hospital, ya que no se encuentra disponible comercialmente ni aún en los Estados Unidos. Su uso está limitado a pocos centros hospitalarios y en México no la tenemos. (20,21).

Diazóxido de benzotiadiazina (HYPERSTAT).

Reduce la presión arterial por el mismo mecanismo que la hidralazina; - es decir, por relajación de la musculatura lisa arteriolar con disminución de las resistencias periféricas; tiene poco efecto sobre la capacidad de los vasos y no interfiere con los reflejos simpáticos.

Se administra por vía IV. en "bolo directo" a la dosis de 300 mg. ó -- 5 mg. por kilo de peso diluidos en 20 cc. de solución fisiológica. Su acción hipotensiva máxima se alcanza de 3 a 5 minutos y la presión retorna gradualmente a las cifras iniciales entre 4 y 12 horas después, - por lo que los pacientes se deben monitorizar durante los primeros 30 minutos, tomándoles la presión arterial cada minuto durante los primeros 15 minutos, posteriormente se tomará la presión cada hora. Es la - UNICA droga hipotensora que actúa rápidamente y durante muchas horas - con una sola inyección. (17,18)

A pesar de ser un derivado de las tiazidas produce hipernatremia, por lo que no debe utilizarse en insuficiencia cardíaca congestiva. Produce además hiperglicemia e hiperuricemia.

De cualquier forma el Diazóxido es la droga de elección para los casos de Crisis Hipertensivas. No disponemos de ella en México. (23).

MINOXIDIL Y CLONIDINE.

Son agentes vasodilatadores que se están usando actualmente en el manejo de Crisis Hipertensivas, sin embargo la hipotensión que causan provocan aumento de la acción simpática por estimulación de los barorreceptores aumentando el gasto cardíaco y el trabajo del corazón, por lo que se deben asociar con propranolol. No se han aceptado hasta el momento formalmente. (23). (22-24).

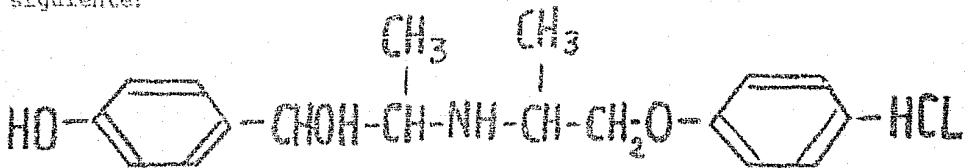
CAPITULO IV.

I S O X S U P R I N A.
(VADOSILAN)

FARMACOLOGIA.

Características físico-químicas.- El Clorhidrato de Isoxsuprina es un efectivo relajante miovascular con acción estimulante beta adrenérgica que actúa directamente y de modo específico sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos (27,28).

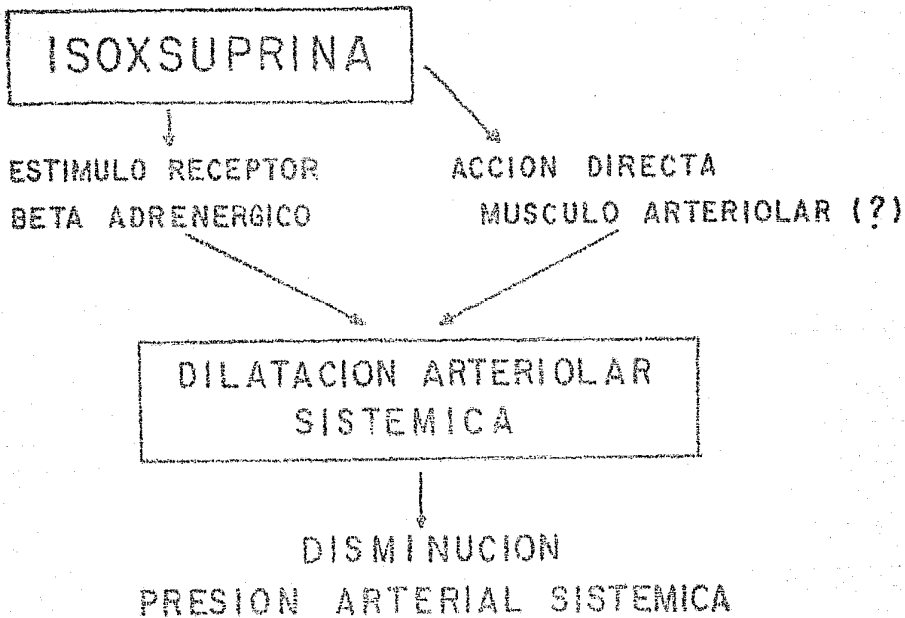
Se identifica químicamente como Clorhidrato de 1 (p-hidroxifenil)-2 - (1'- metil - 2'- fenoxietilamino) propanolol - 1. Su fórmula es la siguiente:



MECANISMO DE ACCION EN LA HIPERTENSION.

Como agente beta adrenérgico que es, estimula las terminaciones nerviosas de los receptores beta de las arteriolas periféricas, de músculo-estriado y mesenterio, produciendo vasodilatación; de manera que al desaparecer uno de los mecanismos principales en la fisiopatología de la hipertensión arterial, como lo es la resistencia vascular periférica aumentada, se produce descenso de las cifras de presión arterial. La acción beta es casi selectiva para receptores periféricos y solo se ha observado una mínima elevación temporal de la frecuencia cardíaca; sobre arterias coronarias produce primero constricción fugáz seguida de vasodilatación prolongada y discreta. No aumenta el gasto cardíaco.

Ver esquema..



ACCION DE LA ISOXSUPRINA A OTROS NIVELES.

En vías respiratorias produce broncodilatación substancial y sobre tubo digestivo la acción inhibidora de la motilidad intestinal no es prominente y se compara con la producida por la adifenina ó la papaverina ?, por lo que no se recomienda como espasmolítico gastrointestinal (25). Sobre la musculatura lisa uterina produce relajación y actúa sobre útero grávido y no grávido. Sobre la circulación cerebral activa el flujo sanguíneo superando el aporte nutricional de la neurona, previniendo los episodios de espasmo vascular con disminución de la frecuencia de los ataques de isquemia cerebral (25-27,28).

VIAS DE ADMINISTRACION.

La administración parenteral está indicada para pacientes con síntomas agudos y severos de insuficiencia arterial, asociados con padecimien -

tos vasculares periféricos y cerebrales.

Por vía IM. se inyecta la solución como es presentada, en ampollitas de 10 mg.

Para administración IV. debe diluirse el contenido de cada ampollita en 100 ml. de solución glucosada al 5% y pasar por venoclisis lenta.

Samules et al, mencionan el uso de la Isoxsuprina por vía intra-arterial en casos de gangrena grave y en alteraciones circulatorias severas (27). Cuando la gravedad de la sintomatología haya sido controlada, la administración parenteral deberá ser substituida por la vía oral.

ABSORCION, CONCENTRACION, DESTINO Y EXCRECION.

Por vía oral se absorbe rápidamente en el intestino delgado; por vía parenteral la acción es inmediata. Los niveles máximos en suero se alcanzan dentro de la primera hora posterior a la aplicación subcutánea y 1 hora después de haberse administrado oralmente. Los niveles séricos se mantienen constantes hasta por 3 horas.

La Isoxsuprina se presenta libre y en forma conjugada en el torrente circulatorio. Se fija en diferentes tejidos, alcanzando niveles tisulares y sanguíneos semejantes.

Se excreta principalmente por vía renal en formas libre y conjugada, pero sobre todo como compuestos glucurónicos, centuandose éstos como compuestos si se administra oralmente (51).

EFFECTOS COLATERALES.

Kaindl et al, subrayan la carencia de efectos colaterales importantes. establecen que no hay alteración local de los tejidos a consecuencia

de la inyección intramuscular ó intravenosa; ninguno de los pacientes ha presentado náuseas, vómitos ó alteraciones de la acidéz gástrica.

Por vía IV. produce hipotensión a dosis mayores de 20 mg. en una sola dosis en "bolo".

La curva de glicemia en sujetos normales o diabéticos no se modifica.-

No se producen cambios hematológicos, reacciones alérgicas; tampoco estados de hiperpiróxia, lesión hepática o renal. (2B).

USOS GENERALES DE LA ISOXSUPRINA.

El Clorhidrato de Isoxsuprina ha sido ampliamente usado en Angiología en problemas de Insuficiencia vascular periférica, ya que la vasodilatación que produce a éste nivel incrementa el volumen circulatorio en las zonas isquémicas, produciendo aumento significativo de la red vascular profunda; relaja los músculos de los vasos espásticos y estimula el desarrollo de la circulación colateral distal. Por lo tanto, mejora las siguientes condiciones: Claudicación intermitente, Síndrome de Raynaud, Acrocianosis, acroparestésias, Síndrome de congelación, Tromboangiítis obliterante de Leo Buerger, Periarteritis nodosa, dolor espontáneo y calambres de las extremidades, pesantez de los miembros etc(27

También se ha utilizado en Neurología, por el efecto vasodilatador cerebral que tiene, aumentando la perfusión sanguínea y la oxigenación tisular cerebral mejorando el aporte nutricional de la neurona dismetabólica, previniendo los episodios de espasmo vascular e isquemia. Clínicamente se observa mejoría objetiva y subjetiva del cuadro de Insuficiencia cerebrovascular que puede manifestarse por: Dociación de ideas, lagunas mentales, cefalea, mareos, vértigo, fatiga mental, irri

tabilidad, desorientación, confusión mental etc. (29,30,31).

En Gineco-Obstetricia se ha utilizado la Isoxsuprina fundamentalmente en las siguientes condiciones por su efecto relajante sobre la musculatura uterina: 1.- En los casos de amenaza de aborto, con un 92% de -- buenos resultados. 2.- En casos de partos prematuros, con superviven-- cia de los productos hasta en un 95% y 3.- En casos de Dismenorrea --- esencial incapacitante, lograndose en un 90% de los casos, disminución notable de las manifestaciones dolorosas con reintegración de las pa - cientes a sus labores habituales. (26-52,53).

ANTECEDENTES EN HIPERTENSION ARTERIAL.

En el Servicio de Cardiología del Hospital General del Centro Médico - La Raza, en el año de 1969, el Dr. Mario Calvillo J. empezó a utilizar la Isoxsuprina en los estados de choque, tratando de mejorar el flujo-sanguíneo a nivel de la microcirculación que es donde se produce ó ini - cia el estado de irreversibilidad del cuadro (54).

Posteriormente en octubre de 1969, el Dr. Rubén Bojorges B. del mismo-servicio, el Dr. Mario Calvillo J. y el Dr. Roberto Bojorges B. del -- servicio de Nefrología, realizaron un estudio en pacientes con edema - agudo del pulmón por Crisis Hipertensivas utilizando la Isoxsuprina. - Los resultados fueron realmente buenos, controlando la Crisis hiperten - siva y el edema pulmonar en unos minutos (12).

En 1971, los mismo autores efectuaron otro estudio con Isoxsuprina en 12 pacientes y con fentolamina en 3 (15 casos en total), de Crisis Hi - pertensivas y edema pulmonar agudo, obteniendose mejores resultados -- con el primer fármaco. (13).

Posterior a éste estudio, el uso de la Isoxsuprina se generalizó en el Hospital con ésta indicación - Crisis Hipertensivas-

En la literatura Mundial revisada hasta diciembre de 1976, no existen reportes de que haya sido utilizado este medicamento por su efecto hipotensivo, fuera de los de nuestro Hospital. Es por ello, que conociendo nosotros el beneficio del fármaco por los estudios preliminares referidos, ensayamos el uso del medicamento (ISOXSUPRINA) en 60 casos de Crisis Hipertensivas de cualquier origen, en pacientes sin daño renal-manifiesto. A continuación exponemos nuestro estudio.

CAPITULO V.

MATERIAL Y METODO.

Se estudiaron 60 pacientes con Crisis Hipertensivas manejados con -- ISOXSUPRINA (VADOSILAN), en los servicios de Cardiología, Urgencias--- de adultos y Unidad de Cuidados Intensivos de el Hospital General del Centro Médico La Raza.

Se seleccionaron los pacientes con verdaderas Crisis Hipertensivas, ex cluyendo aquellos que solo presentaban un estado hipertensivo con ci - fras de presión diastólica muy elevadas, pero sin manifestaciones cli - nicas.

Las edades fluctuaron entre 32 y 80 años, 23 correspondieron al sexo - masculino y 37 al femenino. 40 casos (66.6%) fueron hipertensos esen - ciales y 20 (33.3%) fueron de hipertensión secundaria a otras causas - menos a nefropatía.

En la relación general de los casos, los diagnósticos que se estable - cieron fueron los siguientes: 44 casos (73.3%) de Encefalopatía Hiper - tensiva; 14 casos (23.3%) de Insuficiencia ventricular izquierda aguda 1 paciente (1.6%) con presión diastólica de 160 mm. de Hg. epistaxis - persistente y anemia aguda y 1 caso (1.6%) con hemorragia sub-aracnoi - dea.

Se les instaló cateter de presión venosa central a 40 casos y la medi - ción de éste parámetro fué permanente durante la primera hora del mane - jo.

La frecuencia cardiaca se vigiló con electrocardiograma ó con monitor - electrónico.

El registro de la presión arterial se hizo minuto a minuto con manómetro de mercurio, hasta obtener cifras diastólicas de 90 a 100; posteriormente se tomó la presión arterial cada 5 minutos durante los primeros 15 minutos de estabilizada y cada 10 minutos los siguientes 30 minutos. El control tensional lo efectuamos personalmente durante las primeras 3 horas del manejo; posteriormente el servicio de enfermería continuó el control de la presión arterial cada media hora ó cada hora de acuerdo a la valoración médica de cada paciente.

Se utilizó Clorhidrato de Isoxuprín, que se expende en el comercio con el nombre de VAIDOSIAN en ampollitas de 10 mg. cada una, a la dosis de 30 mg. en 300 ml. de solución glucosada al 5% por venoclisis.

La velocidad de infusión fué de 60 a 80 gotas por minuto, con gotero convencional; una vez logrado el efecto hipotensivo deseado (90 - 100 mm. de Hg.) en su presión diastólica, se mantuvo una infusión constante de 20 gotas por minuto.

Una vez controlada la Crisis Hipertensiva, se le inició el manejo de fondo de la hipertensión arterial con los medicamentos antihipertensivos habituales para cada caso en particular.

Posteriormente en el estudio de la hipertensión arterial, los estudios de laboratorio y gabinete mínimos que consideramos fueron: Química sanguínea (glucosa, urea, creatinina), examen general de orina, rayos X de tórax (Serie cardiaca); electrocardiograma y estudio del fondo del ojo. En el estudio general se les efectuó deparación de creatinina endógena, renograma, renogramagrama y urografía excretora con diferentes técnicas de acuerdo con cada caso. Con ellos valoramos el estado de la función renal, cardiológica y la etapa de evolución clínica de la HAS.

CAPITULO VI.

R E S U L T A D O S .

Los resultados los dividimos según los efectos de la Isoxsuprina de -
la siguiente manera:

- 1.- SOBRE PRESION ARTERIAL SISTOLICA.
- 2.- SOBRE PRESION ARTERIAL DIASTOLICA.
- 3.- SOBRE PRESION ARTERIAL MEDIA.
- 4.- SOBRE FRECUENCIA CARDIACA.
- 5.- SOBRE PRESION VENOSA CENTRAL.
- 6.- EFECTOS SECUNDARIOS.

1.- La PRESION SISTOLICA disminuyó desde el primer minuto de administración, obteniéndose estabilidad al disminuir el goteo, aproximadamente a los 10 (diez) minutos promedio, como se puede apreciar - en la gráfica No. 1.

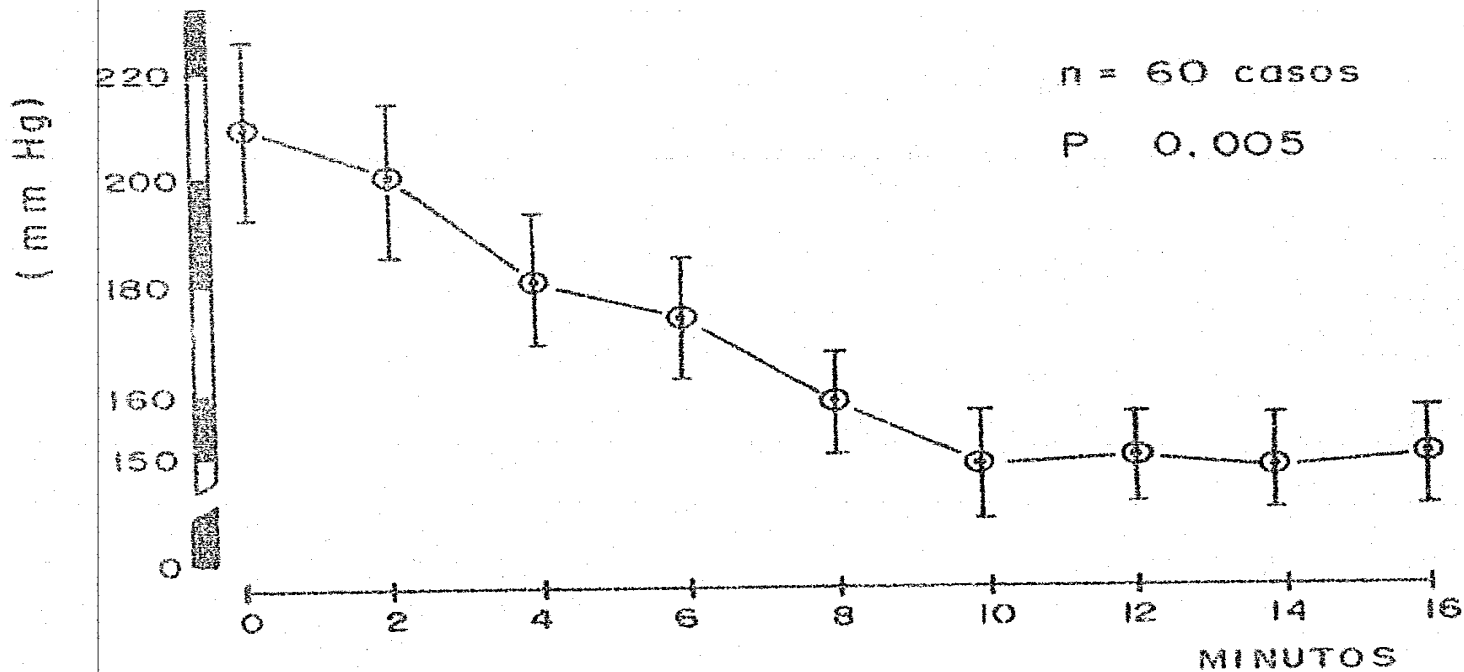
2.- La PRESION DIASTOLICA disminuyó también desde el primer minuto de administración y cuando se obtuvo una cifra de presión diastólica entre 90 y 100 mm. de Hg. se disminuyó la velocidad de infusión a 20 gotas por minuto, manteniéndose estable la presión arterial desde el minuto 10 aproximadamente, en promedio. Ver gráfica No. 2.

3.- La PRESION ARTERIAL MEDIA, desde luego, descendió de la misma manera que la sistólica y diastólica. Ver gráfica No. 3.

Los resultados obtenidos en cuanto a la presión arterial sistólica, -- diastólica y media, fueron ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVOS, con una P menor de 0.005.

PRESION ARTERIAL SISTOLICA

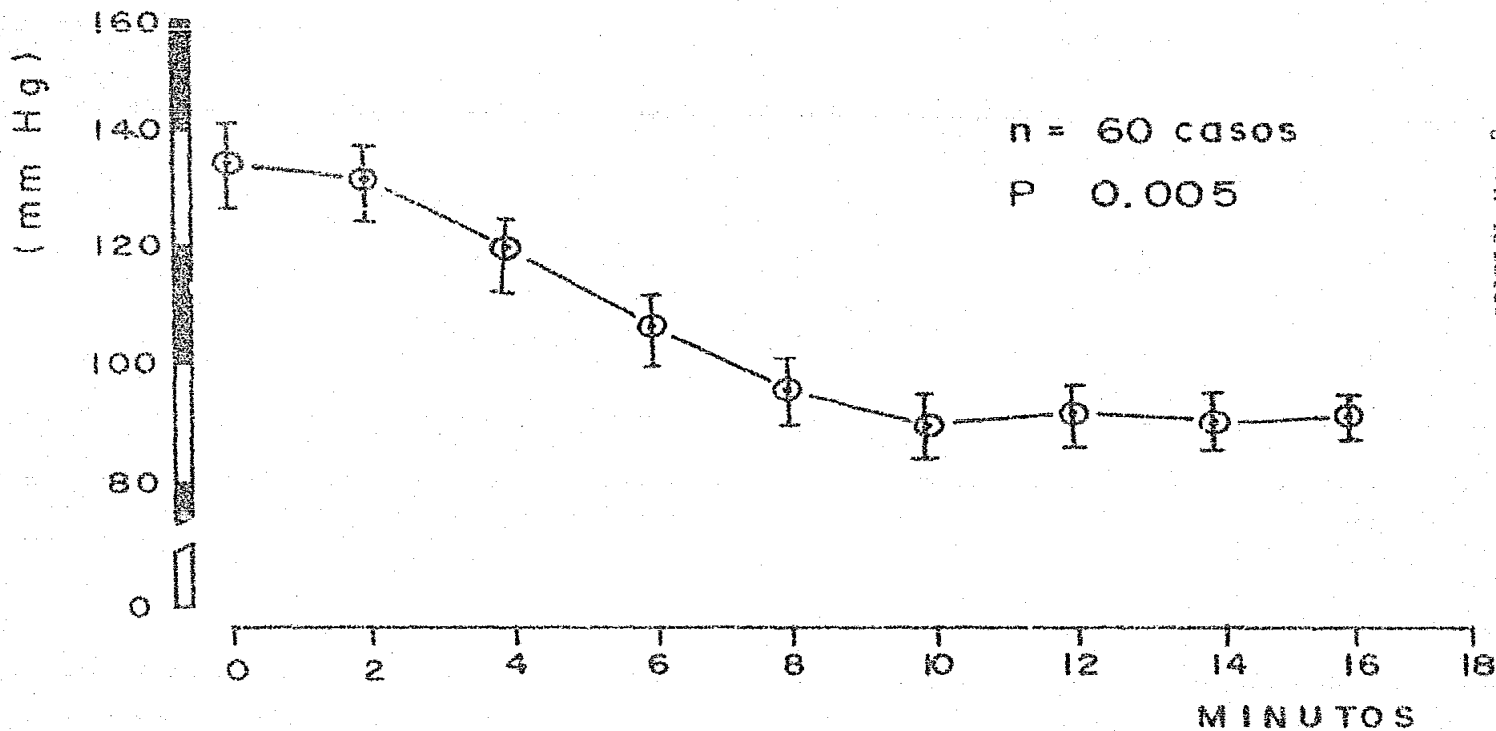
ISOXSUPRINA



Gráfica No. 1

PRESION ARTERIAL DIASTOLICA

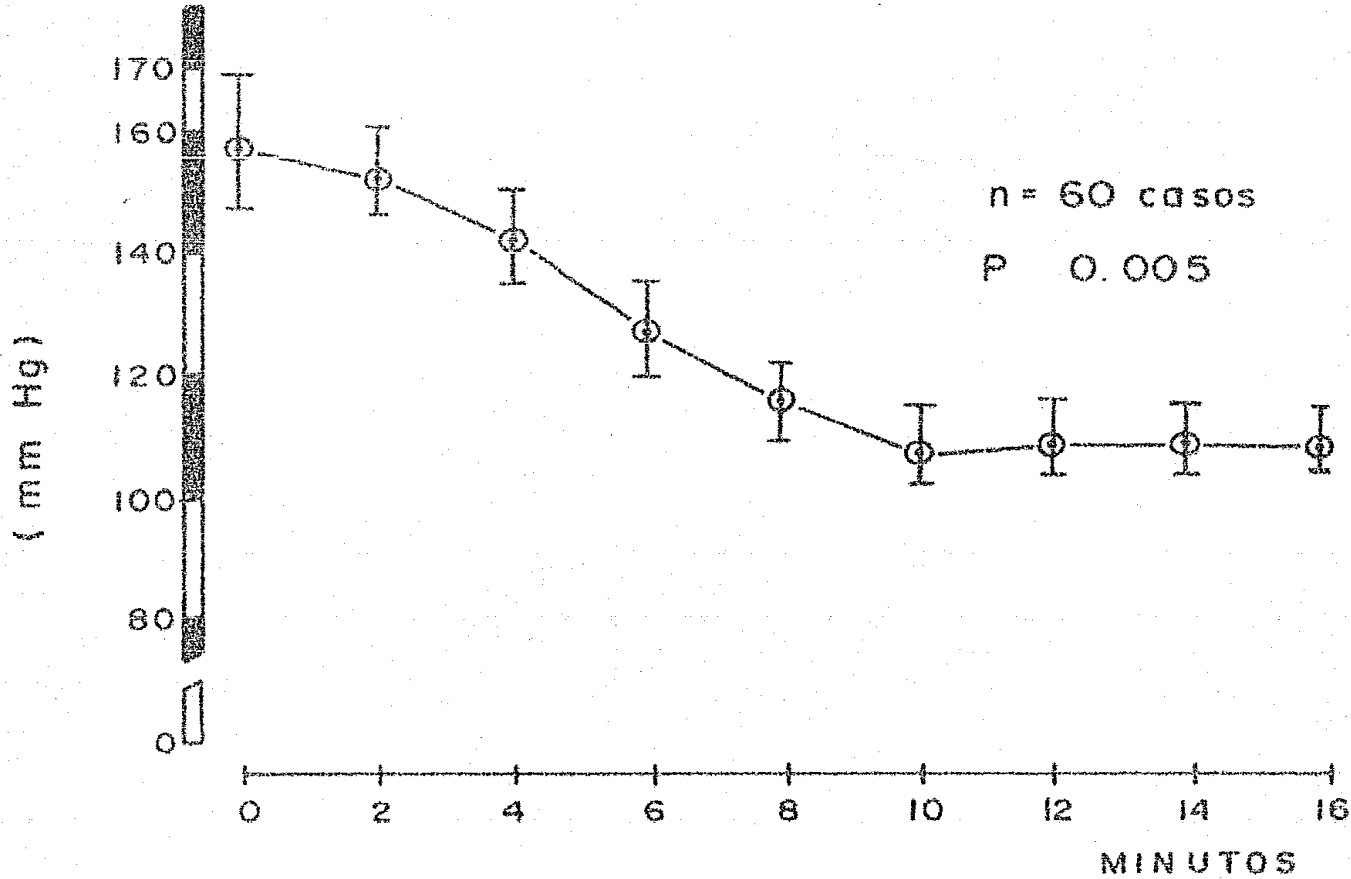
ISOXSUPRINA



GRAFICA NO. 2

PRESION ARTERIAL MEDIA

ISOXSUPRINA



El promedio en porcentaje de disminución de la presión arterial media en los 60 pacientes fué desde el 3% hasta el 31.5% en el minuto 10 en que fué disminuido el goteo; como se puede ver en la gráfica No. 4, - manteniéndose en los siguientes minutos aproximadamente en el mismo - porcentaje.

4.- La FRECUENCIA CARDIACA sufrió pequeñas elevaciones, entre 5 y 10- latidos por minuto, pero que no se consideran significativas esta- disticamente.

5.- La PRESION VENOSA CENTRAL.- No presentó modificaciones de impor- tancia durante la infusión de Isoxsuprina y solo descendió entre 2 y 4 cms. de agua, siendo más notable en aquellos casos en que se - encontraba aumentada la precarga del corazón:

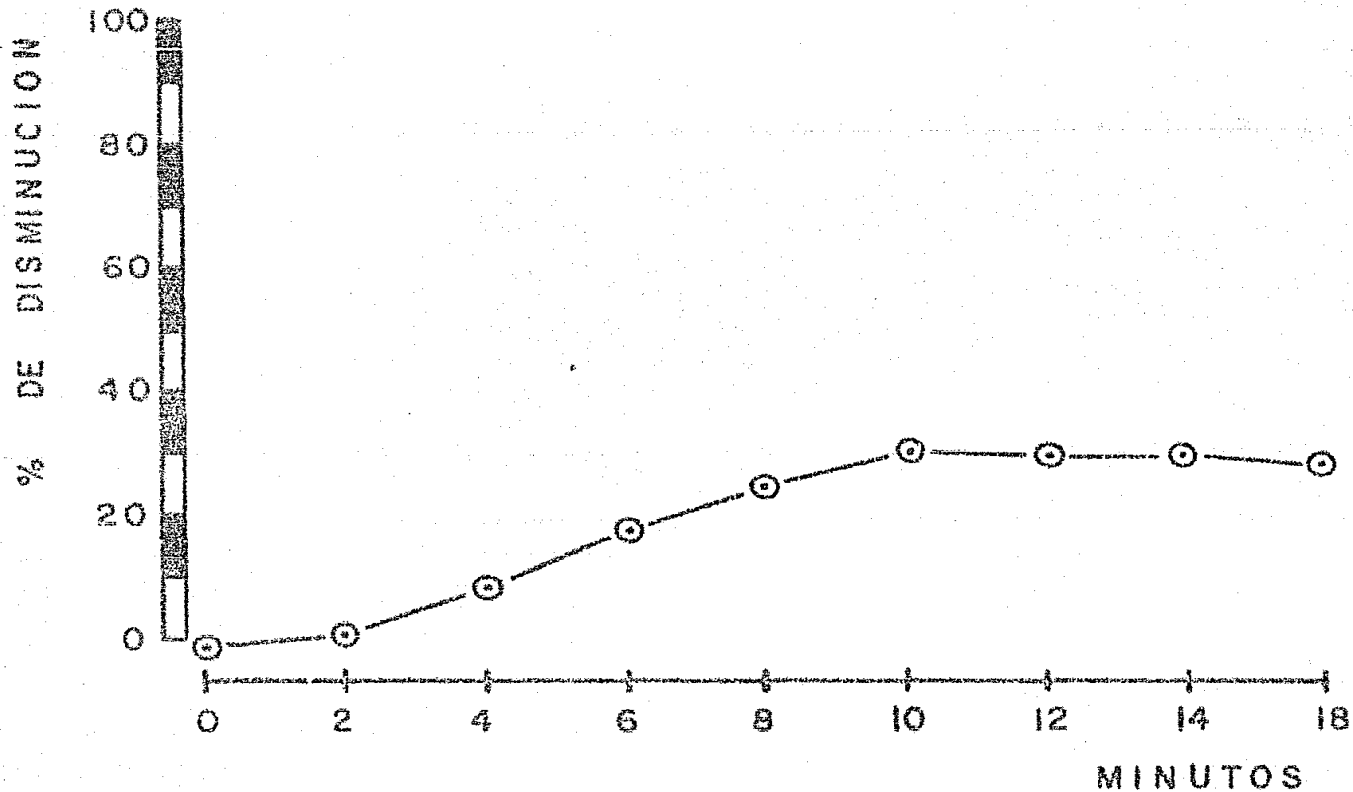
6.- EN NINGUN CASO OBSERVAMOS EFECTOS SECUNDARIOS.

Alrededor del 10% de los casos presentó nueva elevación de las cifras- de presión arterial al suspender el goteo del medicamento, con diastó- lica hasta de 140 mm. de Hg. pero, solo en 1 caso hubo manifestaciones de una verdadera Crisis Hipertensiva, que cedió con el mismo procedi- miento en el mismo tiempo promedio.

Se hace notar que éstas nuevas elevaciones de la presión arterial no - fueron tabuladas en estos resultados.

PRESION ARTERIAL MEDIA

ISOXSUPRINA



GRAFICA No 4

CAPITULO VII.

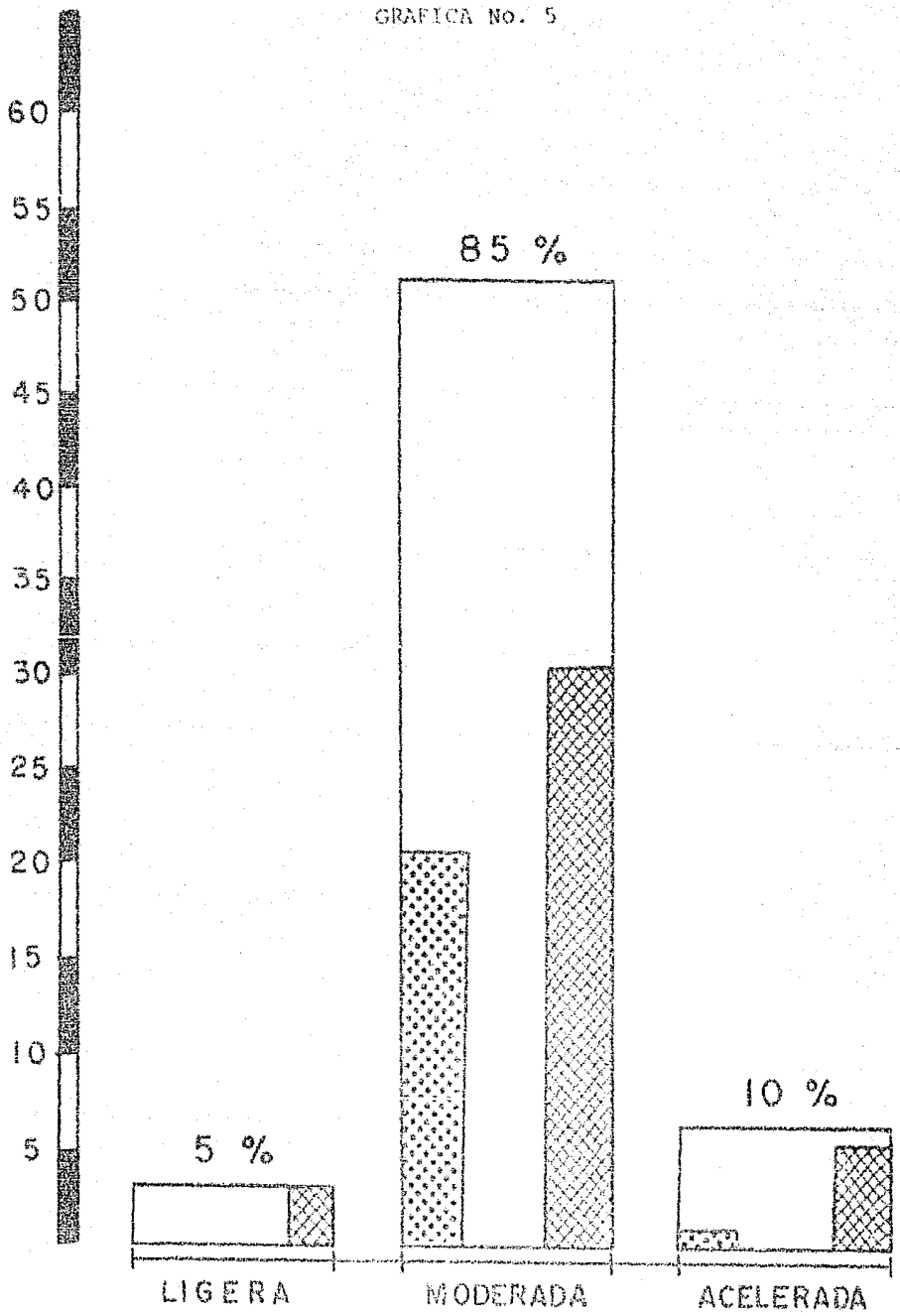
DISCUSION.



Las Crisis Hipertensivas son verdaderas emergencias médicas que requieren tratamiento rápido, como ha quedado bien establecido, por el grave peligro que representa permitir su evolución hasta etapas que pueden resultar irreversibles. Comúnmente aparecen como una complicación de la fase acelerada de la hipertensión arterial, pero nosotros la hemos observado en todas las fases, lo que resulta discutible en relación con la información publicada al respecto.

De nuestros 60 pacientes; 51 o sea el 85% correspondieron a la fase moderada a severa de la hipertensión; 6 casos (10%) a la fase acelerada y 3 casos (5%) a la fase ligera. -ver gráfica No. 5.- Estos últimos casos de Crisis Hipertensiva en fase ligera son los más controvertidos, por lo que los consideramos a continuación: Uno se trató de un masculino de 38 años de edad, con hipertensión arterial probablemente esencial, de reciente aparición, que ingresó con edema agudo del pulmón, con cifra diastólica de 160 mm. de Hg. y al que finalmente se le hizo el diagnóstico adicional de una probable miocardiopatía, por haber cursado además de la falla de bomba, con trastornos variables e intermitentes del ritmo y la conducción cardíaca. Otro caso correspondió a una hipertensión arterial esencial con cardiopatía reumática y el tercer caso a un cuadro de eclampsia post-parto, desapareciendo las crisis convulsivas al controlar la presión arterial; a pesar de que la fisiopatología de éstos casos es diferente, lo consideramos dentro de nuestra casuística por el buen resultado que observamos.

CASOS

GRAFICA No. 5



 MASCULINO
 FEMENINO

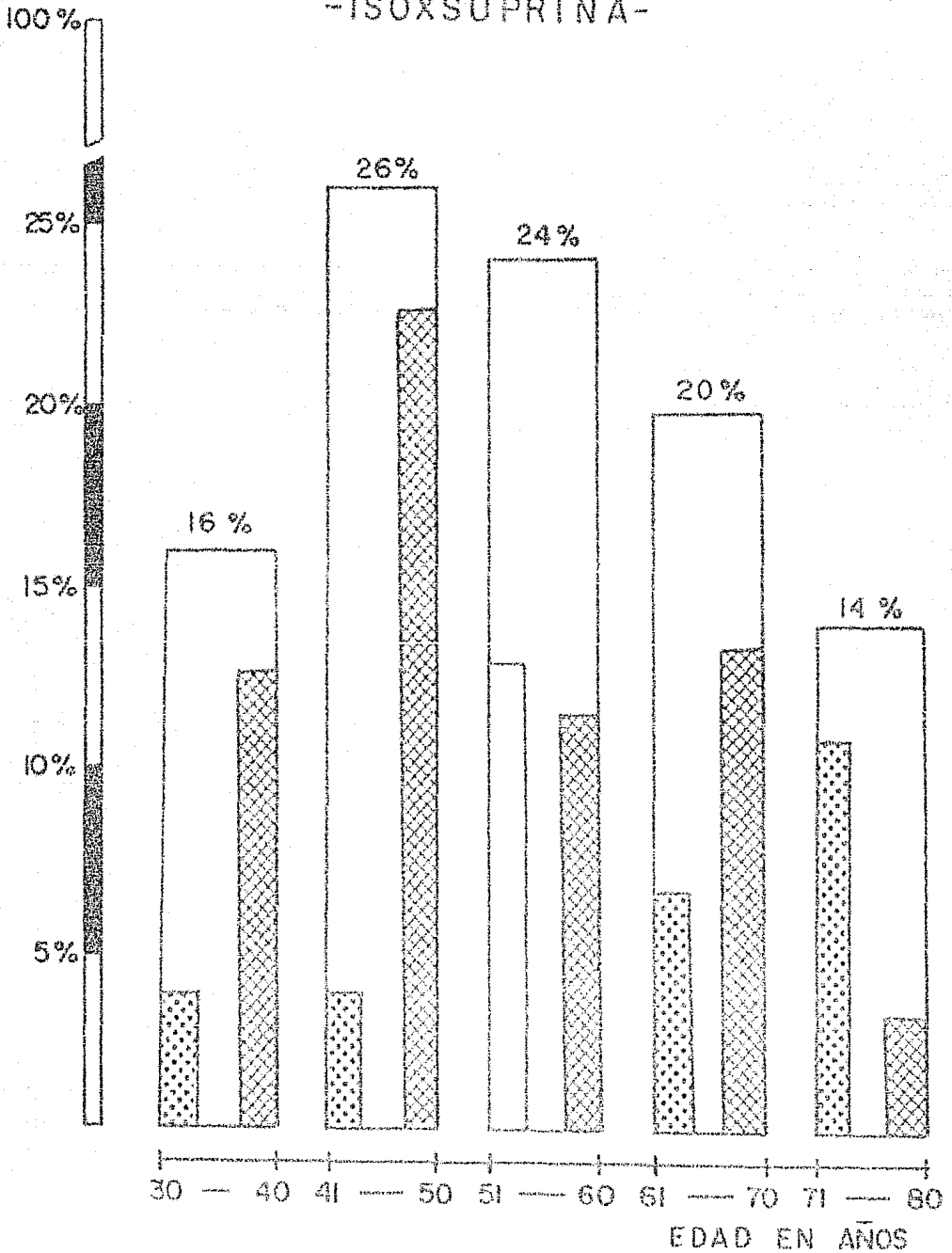
En la relación general de los casos -gráfica No. 6-, al analizar las edades encontramos que, el grupo entre 41 y 50 años ocupa el primer lugar en frecuencia con 16 casos (26.6%) y comparativamente predominó en forma importante el sexo femenino con 12 casos (20%) contra 4 (6.6%) del sexo masculino. Es de hacer notar que, en el grupo de edad entre 71 y 80 años las Crisis Hipertensivas disminuyeron a 3 casos (13.3%) y la proporción en el sexo se invirtió, correspondiendo un 10% para el sexo masculino y un 3.3% para el femenino. Este es otro de los aspectos que pudiera prestarse a discusión, por aquello de que a mayor edad existe mayor daño vascular; sin embargo, el tiempo de evolución de la hipertensión en estos casos fué de 8 años, promedio (relativamente corto); y solo en relación con la inversión de la frecuencia del sexo, pudiera ser la aterosclerosis cerebral la que marcara la diferencia.

En la literatura Mundial se han reportado cada vez menos casos de Crisis Hipertensivas; sin embargo, en nuestro medio no se ha observado --disminución en el número de casos y la explicación de éste hecho puede ser, la precaria educación médica de nuestros pacientes, lo que hace que abandonen total o parcialmente el tratamiento y/o las medidas higiénico-dietéticas, bien apenas iniciada la mejoría o una vez controlado el cuadro clínico; éste inadecuado control obviamente favorece la aparición de complicaciones y la elevación brusca de la presión arterial en forma recurrente.

Es importante hacer notar que la detección de una cifra diastólica elevada sin manifestaciones clínicas como suele observarse en algunas ocasiones, representa un estado hipertensivo que puede ser subagudo ó crónico, y no, una verdadera Crisis hipertensiva, como conceptualmente se

RELACION GENERAL DE 60 CASOS DE HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA

-ISOXSUPRINA-



▤ MASCULINO

▨ FEMENINO

acepta. Aún, ninguna de las siguientes situaciones coincidentes con la elevación de la presión arterial como son: el infarto del miocardio, trombosis cerebral, crecimiento ventricular izquierdo, ritmo de galope o insuficiencia renal aguda, se consideran Crisis Hipertensivas. (55). En estos casos el tratamiento básico debe ser el del problema principal. Obviamente la presión arterial también se deberá controlar pronto, pero no en forma inmediata y enérgica.

Existen 2 situaciones que pueden representar una emergencia médica hipertensiva y que no consideramos en el capítulo correspondiente (III) que son: la disección de un aneurisma de la aorta y la hemorragia cerebral parenquimatosa o subaracnoidea. (11-56). Uno de nuestros casos -- tratados, se controló la presión arterial pero el paciente continuó inconciente falleciendo finalmente; en la necropsia se demostró una hemorragia cerebral masiva parenquimatosa e intraventricular.

Otro de los casos se presentó con presión diastólica de 160 mm. de Hg. epistaxis bilateral persistente que condicionó una anemia de la magnitud de 6 gramos de Hb. a pesar de lo cual, el paciente continuó hipertenso, lograndose control del sangrado hasta normalización de las cifras de presión arterial. Por ésta situación el caso lo consideramos como una emergencia hipertensiva, a pesar de que no está considerada como una verdadera crisis de hipertensión en ninguno de los reportes revisados.

El manejo de éstas crisis ha representado desde siempre un serio problema; en su control se han utilizado medicamentos gangliopléjicos, -- falsos neurotransmisores, simpaticolíticos y vasodilatadores. Todos -- han demostrado ser efectivos en mayor o menor grado, pero invariable--

mente se han presentado dificultades en sus usos, algunos en cuanto a dosificación, vías de administración inadecuadas, efectos colaterales y hasta cierta contraindicación cuando producen sedación.

Los medicamentos que han mostrado ser mas eficaces para el control de las Crisis Hipertensivas como el Nitroprusiato de sodio y el Diazóxido de benzotiadiazina, solo son privilegio de algunos Centros Médicos de los Estados Unidos, y muy difíciles son de conseguir en nuestro país, especialmente en épocas actuales.

Ante ésta problemática en nuestro Hospital se empezó a utilizar el Clorhidrato de Isoxsuprina (VADOSILAN) desde 1971 en las Crisis Hipertensivas de cualquier etiología, aprovechando el efecto beta estimulante con vasodilatación periférica con acción casi selectiva sobre los receptores periféricos y mínima acción sobre corazón. Por otro lado la Isoxsuprina representa una excelente indicación en los casos de Encefalopatía Hipertensiva, por la acción directa que tiene sobre el espasmo de las arterias cerebrales, minimizando así el mecanismo fisiopatológico responsable de ésta complicación.

Particularmente nos interesó manejar pacientes hipertensos que no tuvieran evidencia manifiesta de daño renal, de tal modo que la hipertensión no pudiera ser considerada como secundaria a la nefropatía, ya que éstos pacientes fueron incluidos en otro trabajo realizado por el Dr. Hermenegildo de la Riva y Pinal, en el que manejaron las Crisis Hipertensivas con el mismo medicamento, de tal forma que posteriormente compararemos resultados con el fin de hacer un mejor uso del fármaco en pacientes con y sin nefropatía.

RESUMEN.

En el presente trabajo consideramos aspectos generales de la hipertensión arterial en forma somera, incluyendo algunas de las clasificaciones más aceptadas actualmente como son: la clasificación de la Organización Mundial de La Salud (OMS); la de Goldman, aceptada por la American Heart Association, que considera aspectos más amplios como son: -- cuadro clínico, presión arterial diastólica, exámenes de laboratorio y gabinete y fundoscopia. Precisamos el concepto de lo que son las Crisis Hipertensivas, con su característica fundamental como lo es la reversibilidad del cuadro clínico al controlar las cifras de presión elevadas, por disminución o desaparición del espasmo arteriolar base del mecanismo fisiopatológico.

De los medicamentos clásicamente utilizados en el manejo de las Crisis Hipertensivas, el que tiene mayor eficacia y seguridad es el Diazóxido sin embargo, no existe en México.

En nuestro estudio ensayamos el Clorhidrato de Isoxsuprina (VADOSILAN) que es un agente estimulante beta adrenérgico, con acción vasodilatadora, en 60 pacientes con Crisis Hipertensivas sin nefropatía; lo administramos en infusión continua a la dosis de 30 mg. en 300 ml. de solución glucosada al 5%, con una velocidad de infusión de 60 a 80 gotas por minuto. El resultado deseado se obtuvo en un tiempo promedio de 10 minutos, disminuyendo entonces la velocidad a 20 gotas por minuto al obtener una presión diastólica entre 90 y 100 mm. de Hg.

Las presiones sistólica, diastólica y media, tuvieron un descenso estadísticamente significativo con una P menor de 0.005.

La frecuencia cardiaca y la presión venosa central no tuvieron variaciones significativas y no se observaron efectos secundarios.

El resultado fué efectivo en el 100% de los casos.

CONCLUSIONES.

- 1.- Se trata de un trabajo de revisión e investigación farmacológica.
- 2.- La mejor clasificación de la hipertensión arterial nos parece la de Goldman, por ser más completa.
- 3.- La característica fundamental de una Crisis Hipertensiva, es la reversibilidad del cuadro clínico al controlar las cifras de hipertensión.
- 4.- Crisis Hipertensivas son las siguientes: Presión arterial elevada con cuadro clínico de Encefalopatía, de insuficiencia ventricular izquierda aguda; con disección de un aneurisma de la aorta; con hemorragia cerebral parenquimatosa ó subaracnoidea y nosotros agregamos los casos que se acompañan con epistaxis persistente y severa, difícil de cohibir.
- 5.- Entre los medicamentos clásicamente recomendados, el de elección sería el Diazóxido; sin embargo, no se encuentra en México.
- 6.- La Isoxsuprina tiene acción vasodilatadora periférica casi selectiva, con mínima acción sobre corazón; no aumenta el gasto cardíaco.
- 7.- Se puede usar en pacientes con Insuficiencia coronaria y con asma bronquial.
- 8.- Tiene excelente indicación en Crisis Hipertensivas con Encefalopatía, por su acción sobre los vasos cerebrales.

- 9.- Idealmente se deben manejar estos pacientes durante la etapa crítica en la Unidad de Cuidados Inteligentes. (UCI).
- 10.- Si presenta el paciente confusión mental ó depresión del SNC. se debe instalar sonda nasogastrica y vaciar el estómago para evitar broncoaspiración, ya que frecuentemente presentan náuseas y vómito
- 11.- La dosis de Isoxsuprina recomendada es de 30 mg. en 300 ml. de solución glucosada al 5%. por venoclisis.
- 12.- La velocidad de infusión será de 60 a 80 gotas por minuto.
- 13.- El registro de la presión arterial se recomienda sea minuto a minuto los primeros 20 minutos, después cada 5 minutos la primera hora, cada 10 minutos la segunda hora y cada 15 minutos la tercera hora. - posteriormente la presión arterial la podrá continuar tomando el servicio de enfermería; pero, las primeras 3 horas se recomienda que sea el propio médico quién vigile la presión arterial.
- 14.- La presión diastólica NUNCA se deberá descender de 90 mm. de Hg.
- 15.- A 80 gotas por minuto (con gotero convencional) y a la dosis de Isoxsuprina recomendada, se logra una presión diastólica de 90 mm de Hg. en un promedio de 10 minutos.
- 16.- Una vez logrado esto, se disminuye la velocidad de infusión a 20-gotas por minuto, debiendose vigilar estrechamente este ritmo de goteo para evitar escapes de presión ó hipotensión.
- 17.- NO se presentó ningún efecto indeseable.
- 18.- Se obtuvo el 100% de EFECTIVIDAD.
- 19.- Se recomienda iniciar el tratamiento antihipertensivo básico, para cada caso en particular, una vez que se ha controlado la C. H.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Akinkugbe, O. and Ojo, O.A. Arterial pressures in rural and urban-- population in Nigeria. Brit. Med. J. 1:222, 1969.
- 2.- Lee, R.E. Schneider, R.F. Hypertension and arterioesclerosis in - executive and non executive personal. JAMA 167:1447, 1958.
- 3.- Henry, J.P. Psychosocial factors in essential hypertension. Am. J.- Epidemiology 90:171, 1969.
- 4.- Vlachaghis, N.D. Schiavi, E. Hypertension and anxiety. Am.J.Heart J. 87:918. 1974.
- 5.- Weller, J.M. Significant pathophysiologic of stress. Am. J. Cardiology. 37(7):1069-72 Juny 76.
- 6.- Caudace, C.W. Industrial hypertension control program in a rural- state. JAMA, 325:14:1461-67. 5 april 76.
- 7.- O'Hare, J.P. Vascular reaction in vascular hypertension. Am.J.Med. 159:369, 1920.
- 8.- Lot, B. Page, M.D. Epidemiology evidence on the etiology of human- hypertension and its possible prevention. Am.Heart J. 91;4:427,76
- 9.- Roberts, W.C. Disease hypertensive. Am.J.Med. 59(4):523-32, Oct75
- 10.- Chrysant, S.G. Significant pathophysiologic of stress in hypertension arterial. Am.J.Cardiol. 37(7):1069-72. Jun. 76.
- 11.- Jan Koch-Weser, M.D. Hypertensive emergencies. The New Engl.J.Med 290,4:211-14. Jan.24 1974.
- 12.- Bojorges, B.R. Calvillo, J.M. Bojorges, B.R. Los vasodilatadores en la hipertensión arterial con edema agudo del pulmón. Memorias del VI Congreso Nal. de Cardiología y II Congreso Nal. de Cirugía Cardiovascular. 10 de octubre de 1969.
- 13.- Bojorges, B.R. Bojorges, B.R. Calvillo, J.M. Tratamiento de la Cris is Hipertensiva con edema pulmonar agudo a base de Isoxsuprina o fentolamina. Arch. Inst. Nal. de Cardiología. Mex. 44:95-106,74
- 14.- Wilking, R.W. Use of rauwolfia in hipertensive patients. New Engl.J Med. 248:48. 1953.
- 15.- Hutchinson, J.C. Vanderbeeck, R.R. Evaluating effects of methyldo- pa in severe hypertension. Pa. Med., 69:25 1957.
- 16.- Ray, W.G. Urgencias de hipertensión y su tratamiento. Clin.Med.- North Am. 441-52. Marzo 1961.

- 17.- Mroczek, W.J. The importance of the rapid administration of diazoxide in accelerated hypertension. *New Engl.J.Med.* 285:603,1971.
- 18.- Pujadas, J.O. Tratamiento de las Crisis Hipertensivas; Experiencia con Diazóxido. *Rev. Clin. Esp.* 136(5):473-82 15 de marzo 1975.
- 19.- Ablad, A.B. A study of the mechanism of hemodynamic effects of hydralazine in man. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 20(suppl 1) 1963.
- 20.- Page, I.H. Dustan, H.P. Cardiovascular actions of Sodium nitropruside in animals and hypertensive patients. *Circulation* 11:188.55
- 21.- Corcovan, A.C. Use and toxicity of nitroprusside. *N.Engl.J.Med.* 292(20):1081-3. May 1975.
- 22.- Dormois, J.C. Minoxidil in severe hypertension. *Am.Heart.J.* 90(3):560-8. Sept. 75.
- 23.- Jan Koch-Weser, M.D. Vasodilator Drugs in the treatment of hypertension. *Arch.Intern. Med.* 133:1027 Juny 1974.
- 24.- Finnerty, F.D. Aspects of Clonidine therapy in severe hypertension *N.Engl.J.Med.* 294(15):845. 8 april 76.
- 25.- Clarkson, F.S. Clinical experiences with Isoxsuprine hydrochloride. *Angiology.* 11:2 Part I 1960.
- 26.- Voulgaris, D.M. Dysmenorrhea treatment with isoxsuprine. *Obst.-- and Gynecol.* 15:220 1960.
- 27.- Samules, S.S. Shaftel, H.E. Use of a new vasodilator agent in management of peripheral arterial insufficiency. *JAMA* 171:142.1959
- 28.- Kaindl, F.G. Samules, SS. A new vasodilator and antispasmodic agent Isoxsuprine hydrochloride. *Angiology* 10:4 Part 1 1960.
- 29.- Dhrymiotis, A.D. Effects of a vasodilator, Isoxsuprine, on cerebral ischemic episodes. *Current Ther. Res* 4:4 1962.
- 30.- Nagai, M.D. Hajime, H.J. Experimental cerebral vasospasm, treated with Isoxsuprine. *J. Neurosurgery* 42(4):420-8 april 75.
- 31.- Oldendorf, W.H. Bilateral cerebral circulation curves obtained by intravenous injections of radiosotopes. *J.Neurosurg.* 18:195. 1961.
- 32.- Skinjob, E.S. Pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Lancet.* 1:461-4, 1973.
- 33.- Finnerty, F.A. Hypertensive Encephalopathy. *Am.J.Med.* 52:672-78 - 1972.

- 34.- O.M.S. Clasificación Internacional de enfermedades; Publicación Científica No.34, 1958. Publicación Científica No. 101, 1964y-en el Catálogo de Publicaciones de la OMS.(Organización Mundial de la Salud) de 1975.
- 35.- Hamilton y Pickering.- High blood pressure. J.A.Churchill, LTD-Londres, 2da. edición, 1968.
- 36.- Merrill, M.D. John, P. Constitucional factors in hypertension; This monographs represents. Md. Merck Sharps & Dome, 1969.
- 37.- Blonde, L. Hypertension familiar. La State Med. Soc. 127(9):349 -53 sept. 75.
- 38.- Kannel, W.B. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. Ann.Intern.Med. 67:48; 1967.
- 39.- Freis, E.D. Salt, volume and the prevention of hypertension. Circulation. 53(4): 589-95 april 1976.
- 40.- Wheathley, D. Psychiatry of hypertension, aspects. Brit.J.Psych. - 127:327-36 Oct.75.
- 41.- Houssay, A.B. Fisiología Humana. Cap. XIII pag.126. Jera Edición Editorial Ateneo; 1957.
- 42.- Rapado, A. Hipertensión arterial. Rev. Lab. SANDOZ, 1973.
- 43.- Ahlquist, G.K' Autonomic nervous system. Am. J. Physiology.-- 1948.
- 44.- Farreras-Rozman. Medicina Interna. Tomo I. Sava. Edición, Editorial Marin, 1976.
- 45.- Goldman, D.E.; Classification of hypertension. General Practitioner. G.P. Vol. XXXI; 1964-1965.
- 46.- Pérez, T.R. Palma, W. Hipertension arterial. Rev. de lab. Smith - Kline & French. Marzo 1973.
- 47.- Straangard, S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. Circulation. 53(4):720-7 April 76.
- 48.- Moyer, J.H. Malignant hypertension and Encephalopathy hypertensive. Am. J. Med. 14:175. 1973.
- 49.- Espino, V.J. Manifestaciones de sufrimiento cardiaco. Introducción a la Cardiología. 5a. edición, Méndez Oteo; 1972.
- 50.- Vaamonde, C.A. Dabed, N.G. Hypertensive emergencies. Med. Clin. -- North. Am. 55:325-334, 1971.
- 51.- Goodman and Gilman.- Bases farmacológicas de la terapéutica.1968.

- 52.- Alvarez, H y Caldeiro-Barcia, R. Relato del II Congreso Lat. Am. f. Ginecol. y Obstetricia, Brasil, 1954.
- 53.- Cibils, L.A. Hendricks, CH.H. Efecto de la Isoxsuprina sobre el utero humano. Memoria de la X Reunión Nal. de Ginecol. y Obstet. Mérida Yuc. México. Oct. de 1961.
- 54.- Morán, N.C. Evaluation of the pharmacologic basis of the therapy of Circulatory shock. Am.J.Cardiol. 26:570, 1970.
- 55.- Freis, E.D. Hypertensive Crisis, JAMA 209:339-42. 1962.
- 56.- Méndez, L. Clasif. de la Hipertensión arterial. Arch.Inst.Cardiol. México, 20:222, 1950.