

078056

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

EJ: 4

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

.7
97e
71
CQQ

~~CATON~~

ESTUDIO FARMACOLOGICO
Y CLINICO DE LOS MEDICAMENTOS
HIPOTENSORES

T E S I S

PRESENTADA POR

AURA MARGARITA RENDON DE VELASQUEZ

PREVIA A LA OPCION DEL TITULO DE

DOCTOR

EN

QUIMICA Y FARMACIA

OCTUBRE DE 1971





UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

Dr. Rafael Menjívar.

SECRETARIO GENERAL

Dr. Miguel Angel Saénz Varela

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

DECANO

Dr. Raúl Arévalo

SECRETARIA

Dra. Rosa Amelia R. de Cortez

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

PRIMER EXAMEN GENERAL DE DOCTORAMIENTO

Dr. Luis Mario Samayoa A.

Dra. Estela Monterrosa de López

Dra. Margarita Monge Rico.

SEGUNDO EXAMEN GENERAL DE DOCTORAMIENTO

Dra. Hilda Mercedes Pacheco de Novoa

Dr. José Mauricio Alvarez C.

Dr. Pedro José Rosales C.

JURADO CALIFICADOR DE TESIS.

Dra. Xiomara Villeda de Ayala

Dra. Haydée de Quijano

Dr. José Mauricio Alvav

DEDICATORIA

A mis padres:

Carlos Arturo Rendón
En especial a mi madre, Elba Lara.

A mi esposo:

Carlos Rolando Velásquez.

A mis hijos:

Carlos Rolando Velásquez Rendón
Aura Nereyda Velásquez Rendón.

A mis hermanos:

Elba Mercedes Rendón L.
José Wilfredo Rendón L.

A mis familiares, profesores y amigos.

AGRADECIMIENTO

A la Dra. Xiomara de Ayala, por haberme guiado en la elaboración de la presente tesis y a la Dra. Haydée de Quijano, por la valiosa colaboración que en todo momento supo brindarme.

I N D I C E

- 1.- INTRODUCCION
- 2.- FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSION
- 3.- GENERALIDADES DE MEDICAMENTOS HIPOTENSORES
- 4.- FARMACOLOGIA DE MEDICAMENTOS HIPOTENSORES
- 5.- DIVERSOS MEDICAMENTOS HIPOTENSORES
- 6.- PRESENTACION DE CASOS
- 7.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

I N T R O D U C C I O N

En el panorama de una medicina que evoluciona sin cesar, la hipertensión figura en el grupo de cabeza. Más también entre los objetivos de la investigación científica ocupa un lugar predominante la hipertensión arterial.

La hipertensión arterial no constituye un cuadro clínico homogéneo. Lo único que tienen en común los pacientes aquejados de hipertensión es una presión sanguínea superior a las cifras consideradas como normales.

Los resultados terapéuticos obtenidos en la hipertensión arterial, son en conjunto netamente positivos y a menudo muy impresionantes en ciertos casos, pero aún no responden a las exigencias en forma tal que se puede calificar al tratamiento de plenamente satisfactorio.

Pero hasta ahora se desconoce la verdadera causa de la hipertensión y está en vías de investigación, pero el tratamiento hipotensor corrige al menos en parte la pérdida de años de vida y sufre el hipertenso a causa de su enfermedad.

La elevada incidencia de la hipertensión arterial y las graves consecuencias del padecimiento explican el prolongado interés que los investigadores han aplicado al estudio de este trastorno por espacio de varios siglos y a los medicamentos indicados para este fin.

Pero la importancia reside en su tratamiento precoz, prolongado y sistemático a base de los hipotensores eficaces y bien diferenciados de que se dispone en la actualidad.

Aquí se hace un estudio de estos medicamentos, sus combinaciones para mejores resultados y las contraindicaciones que se deben tomar muy en cuenta.

La eficacia en la reducción de la presión sanguínea, depende de los medicamentos, lo cual es conveniente como beneficiosa para el paciente hipertenso.

"El médico dispone ahora de medicamentos capaces de descender la tensión arterial de manera efectiva... Incluso frente a valores tensionales máximos y casos gravísimos de hipertensión, difícilmente podrá culparse del fracaso de un tratamiento a la acción insuficiente de los medicamentos o a los efectos secundarios no tolerables, y esto sobre todo desde -- que el método de asociar varias sustancias con diferentes mecanismos de acción permite admitir dosis relativamente baja de las diversas formas".

FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSION

HIPERTENSION: Es la elevación de la presión sanguínea arterial por encima de las cifras que en promedio se aceptan como normales.

Es un signo físico de muchas alteraciones fisiológicas y un reflejo de varios disturbios benignos o graves del corazón y de los vasos.

Tensión Normal = 120/80 Mm Hg (Sist.-diastólica)
Hipertensión sistólica adulto = cifras superiores a 140 Mm Hg.
Hipertensión diastólica = cifra superior a 90 Mm Hg.
Hipertensión diastólica = clínicamente más importante --
porque si es establecida denota estado normal.

La mayoría de enfermos con hipertensión la sufren por causa desconocida, y por esa ausencia de tal información esencial, el enfoque formológico de la hipertensión estriba en disminuir la presión sanguínea con el mínimo de efectos secundarios.

Los factores fundamentales que determinan la supervivencia del enfermo de hipertensión son tres:

- 1- El grado de elevación de la presión.
- 2- La duración de la enfermedad.
- 3- La vulnerabilidad del sistema arterial a las alteraciones morbosas.

Porque la hipertensión se reconoce clínicamente con facilidad y porque el nivel medio de vida aumenta sin cesar, hoy puede decirse que a los 60 años casi el 80% de las personas - tienen lesiones artereos cleróticas y ya a los 45 años el 25% la padecen, si pasados los 90 Mm, de distólica se cifra numéricamente la hipertensión, hoy cuentan más que las cifras, - las lesiones que haya o que puedan surgir (coronarias, renales, retinianas).

CLASIFICACION

Las hipertensiones pueden entrar en tres grandes grupos:

1- Las llamadas Esenciales (Primarias): Que son en sujetos jóvenes la mayoría con un factor indudable hereditario y constitucional, diagnosticados casi siempre - por exclusión. Hay un aumento presión diastólica sin que haya otros procesos patológicos primarios
Del 85 - 90% casos.

2- SECUNDARIAS:

I Desórdenes S.N.-

- a) Aumento presión Intracraneana (inflamatoria, neoplasia, etc.)
- b) Daños bulbo y médula (poliomielitis, tabes, - etc.)
- c) Disautonomía familiar.

II) Desórdenes adrenales y cromafínicos.

- a) Feocromocitoma
- b) Síndrome de Cushing
- c) Aldosteronismo primario.

III) Desórdenes renales: glomerulonefritis aguda y --
crónica, pielonefritis, esquema renal aguda, en-
fermedad poliquística, anomalías vasculares, tu-
mores, obstrucciones arterial renal.

Podemos distinguir tres formas de evolución de la hipertensión, que son:

- I) Benigna - Diastólica, mayor de 90 Mm. de Hg, pero menor de 110 Mg. Hg. La elevación se realiza du--
rante largo tiempo, usualmente años.
- II) Moderada - Diastólica, mayor de 100 Mg., pero me-
nor de 120 Mm Hg.
- III) Severa ó Maligna.- Diastólica, mayor de 130 Mm Hg.
Evoluciona rápidamente y puede causar muerte en -
6-12 meses.

Cada una de ellas se da tanto en la modalidad esencial co
mo en las secundarias.

En el plano estadístico, la llamada modalidad esencial, -
se la conoce también por los nombres de forma genuina o prima-
ria de la enfermedad hipertensiva - es la que mayor importan--
cia tiene. El 80% de los hipertensos pertenece a este grupo. -

Los restantes se distribuyen en una serie de formas que podemos englobar bajo el término de hipertensión secundaria.

Están comprendidas aquí las elevaciones anormales de la presión cuyas causas son diversas alteraciones orgánicas.

Contrariamente a la hipertensión maligna, la llamada benigna es de evolución lenta. Puede transcurrir mucho tiempo antes de que sobrevengan las complicaciones, muchos pacientes son asintomáticos y los hay que llegan a edades avanzadas.

El diagnóstico de hipertensión esencial "benigna" puede establecerse en 4 de 5 hipertensos, es decir en la mayoría de los casos de la práctica médica cotidiana. Los pacientes que presentan la llamada hipertensión benigna... mueren prematuramente por insuficiencia cardiovascular...

La hipertensión arterial no constituye un cuadro clínico homogéneo. Lo único que tienen en común los pacientes aquejados de hipertensión es una presión sanguínea superior a las cifras consideradas como normales.

Las complicaciones características de la hipertensión -- afectan a las arteriolas. La arteriolesclerosis de evolución lenta.

También pueden haber órganos afectados como:

- 1- Amenaza para el riñón.
- 2- Amenaza para el cerebro.
- 3- Amenaza para el corazón: a) Insuficiencia del corazón, b) Infarto de miocardio, c) Angina de pecho.

4- Amenaza para los vasos: a) artereosclerosis, b) Artereolosclerosis, c) Neurosis arteriolar.

La muerte del hipertenso no viene causada directamente por hipertensión, sino por las complicaciones que engendra. La disminución adecuada de la presión elimina por tanto, la causa de las complicaciones letales y mejora las esperanzas de vida del hipertenso.

Un descenso insuficiente de la tensión implica la presistencia de una hipertensión (por mínima que sea) con todas las consecuencias que se derivan. Por consiguiente, la tensión arterial debe disminuirse tan ampliamente como se pueda.

La Farmacoterapia de la hipertensión significa actualmente intervenir activamente y con medios eficaces en el curso de la enfermedad, siendo pues más que una medida paliativa. Uno de los instrumentos más importantes lo constituyen los modernos antihipertensores.

Decidirse a instaurar un tratamiento hipotensor equivale a tomar la decisión de iniciar una terapéutica de larga duración.

Casos más frecuentes de emergencias hipotensivas:

- 1- Exacerbaciones agudas en casos graves de hipertensión esencial, hipertensión maligna avanzada, hipertensión renovascular intensa.
- 2- Crisis hipertensiva en caso de feocromocitoma al administrar inhibidores de la mono-aminó oxidasa junto con substan-

cias liberadas de catecolominas, glomerulonefritis aguda, toxicosis gravidica, recientes hemorragias cerebrales originadas por la hipertensión, encefalopatía hipertensiva.

ORGANOS AFECTADOS.

AMENAZA PARA EL RIÑÓN.- Las complicaciones características de la hipertensión afectan a las arteriolas. La artereolosclerosis de evolución lenta en la "hipertensión benigna" y la artereolonerosis de curso acelerado (nefrosclerosis maligna) en la hipertensión maligna.

Ocurre que gran parte de las enfermedades del riñón provocan un aumento de la presión sanguínea, por otro lado, no es raro que la presión sanguínea elevada produzca alteraciones en los vasos renales, las cuales, a su vez, favorecen el incremento de esta presión.

Dada la complejidad de tales influencias recíprocas, se hace difícil determinar en el caso concreto cual sea la causa primaria.

Ahora bien, es preciso insistir en que el riñón también desempeña un papel importante en la modalidad esencial. Conviene establecer una distinción palmaria entre los conceptos de la hipertensión renal y participación de los riñones en la hipertensión esencial.

La hipertensión renal tiene siempre carácter secundario, - pues es consecuencia de una enfermedad o malformación o cual---

quier otro daño que antes haya sufrido el órgano. En la hipertensión esencial, en cambio, los deterioros funcionales y las lesiones anatómicas de los riñones se deben a un aumento de la presión sanguínea cuya causa no este conocida.

La hipertensión renal - Entre las formas secundarias de hipertensión, la renal, es sin duda la mas frecuente. Se calcula que abarcará una quinta parte de los casos de hipertensión en general, pero últimamente hay autores que basándose en los resultados obtenidos por métodos modernos consideran insuficiente tal apreciación, por ejemplo descubrieron lesiones renales primarias en el 40% de 70 pacientes afectos de hipertensión esencial al parecer complicada, habiendo practicado la biopsia renal. En otro 50% hallaron lesiones vasculares renales de carácter secundario.

Las lesiones vasculares avanzadas, que se acompañan de insuficiencia renal, plantean un dilema: fijan un limite al descenso tensional, mientras que este constituye el único medio para detener su progresión.

La hipertensión, incluso la asintomática, debería ser tratada rápidamente, con energía y de modo continuado tan pronto como se haya establecido el diagnóstico. Con lo que se obtienen actualmente las mejores probabilidades de evitar las lesiones progresivas del sistema vascular renal.

AMENAZA PARA EL CEREBRO

Los exámenes oftalmológicos y los hallazgos anatomopatológicos obligan a sacar la conclusión de que en los vasos cerebrales

del hipertenso, tienen lugar procesos análogos a los que se desarrollan a nivel del riñón: las arteriolas y sobre todo, las pequeñas arterias se hallan expuestas particularmente a la esclerocsis.

Las manifestaciones clínicas abarcan desde la apoplejía leve, susceptible de recidivar, hasta la hemorragia cerebral masiva. Por otra parte, solo un descenso tensional eficaz puede proteger al órgano amenazado, y protegerlo eficazmente.

AMENAZA PARA EL CORAZON.

El descenso tensional reduce el porcentaje de las causas de muerte cardíaca en la hipertensión maligna.

INSUFICIENCIA DEL CORAZON IZQUIERDO. La hipertensión crónica, una sobrecarga crónica para el miocardio. A través de la hipertrofia y la dilatación conduce a la insuficiencia del corazón izquierdo y finalmente a la asistolia mortal.

Infarto del miocardio. El peligro amenaza también desde otro ángulo. La hipertensión provoca o acelera la esclerosis de los vasos coronarios y, con ello la aparición de un infarto de miocardio. Naturalmente el infarto de miocardio no afecta exclusivamente al hipertenso, tal y como ha demostrado especialmente la encuesta de Framingham, la hipertensión aumenta considerablemente la mortalidad en las enfermedades coronarias y revela ser el factor de riesgo más frecuente.

Angina de pecho. La tercera complicación cardíaca típica del hipertenso, la angina de pecho, puede prevenir a la vez -

de los efectos hemodinámicos y vasculares de la hipertensión: la sobrecarga incrementa las necesidades de oxígeno del miocardio y el estrechamiento de la luz vascular por alteraciones escleróticas dificultan la irrigación sanguínea.

Extensión e intensidad de la esclerosis coronaria en un caso típico de hipertensión.

AMENAZA PARA LOS VASOS.

A excepción de la insuficiencia cardíaca de génesis hemodinámica, todas las complicaciones mencionadas hasta ahora se deben a los mismos procesos vasculares degenerativos: arteriosclerosis, arteriolosclerosis y necrosis arteriolar.

Complicaciones vasculares totalmente análogas afectan además a otra serie de órganos, por ejemplo: los ojos y el páncreas, así como también a un cierto vaso de la aorta.

La esclerosis de los vasos nutricios puede determinar neurrosis a nivel de la tunica media.

El final dramático de este proceso está constituido por la ruptura repentina de la aorta o la formación de un aneurisma desecante y su ruptura subsiguiente.

A pesar de todos los avances logrados en la radiografía vascular, la oftalmoscopia sigue constituyendo el método más sencillo e inmediato para formarse un juicio en vida de las arterias pequeñas y de las arteriolas, aun cuando se sabe que el estado de los vasos retinarios, no tiene porque ser representa

tivo para los demás territorios vasculares.

EL TRATAMIENTO PROLONGA LA VIDA DEL HIPERTENSO. El tratamiento hipotensor corrige al menos en la parte la pérdida de años de vida que sufre el hipertenso a causa de su enfermedad.

Hipertensión significa peligro de muerte. Toda elevación derivada de la tensión acorta las esperanzas de vida. La muerte del hipertenso no viene causada directamente por la hipertensión, sino por las complicaciones que engendra.

La disminución adecuada de la presión elimina, por tanto, la causa de las complicaciones letales y mejora las esperanzas de vida del hipertenso.

Para asegurar el mayor éxito posible, el tratamiento tiene que comenzar tan pronto como se haya establecido el diagnóstico, aun cuando no existen molestias.

Un descenso insuficiente de la tensión implica la persistencia de una hipertensión, por mínima que sea, con todas las consecuencias que se derivan. Por consiguiente, la tensión arterial debe disminuirse tan ampliamente como se pueda.

La tensión arterial se mantendrá siempre al nivel más bajo posible, pero compatible con el desarrollo normal de las funciones fisiológicas.

El objetivo del tratamiento debe ser rebajar cuanto se pueda la tensión arterial hacia unos valores normales, cuidando al propio tiempo de que no peligre la irrigación del órgano,

ni sea víctima el enfermo de los inquietantes fenómenos secundarios que a veces comparte la terapéutica.

En efecto está probada la conveniencia de instaurar a -- tiempo una terapéutica asociativa, preferentemente con un pre-- parado que contenga diversas sustancias en armoniosa propor-- ción y que a la vez merezca crédito. En las formas benignas - se empieza con un salurético.

Si el grado de la presión sanguínea es el principal cri-- terio de enjuiciamiento de la hipertensión arterial, la medi-- ción de aquella constituye el más importante requisito de or-- den diagnóstico. Ahora se dispone de medicamentos capaces de descender la tensión arterial de manera efectiva, incluso --- frente a valores tensionales máximas y casos gravísimos de - hipertensión, difícilmente podrá culparse del fracaso de un - tratamiento a la acción insuficiente de los medicamentos o a los efectos secundarios no tolerables, y esto sobre todo des-- de que el método de asociar varias sustancias con diferentes mecanismos de acción... permite administrar dosis relativamente bajas de los diversos fármacos.

Con una buena asociación de antihipertensor, es posible hoy día sacar provecho de algunos efectos secundarios agrada-- bles. Así por ejemplo se consigue mantener dentro de unos lí-- mites aceptables, las limitaciones dietéticas especialmente - la carencia de sal, pudiéndose reducir la peligrosidad de los efectos cardiovasculares, al menos de un consumo de tabaco modo

derado. La prescripción de medicamentos que han demostrado no ser tóxicos, evita el efectuar controles demasiado frecuentes, tales como pruebas de la función hepática y cuadro hemático. Una buena asociación de hipotensores solo requiere d^ósis reducidas de sus componentes, gracias al mutuo incremento de su efecto. Por esta razón, apenas origina efectos secundarios indeseables.

Con hipotensores de efecto prolongado, el éxito del tratamiento no depende de la exactitud extrema con que se siga un plan con horario prefijado, y el olvido de una d^ósis no puede producir efectos catastróficos inmediatos.

2- GENERALIDADES DE MEDICAMENTOS HIPOTENSORES. (1) (2) (3)(6)
MEDICAMENTO HIPOTENSOR. Es aquella substancia sola o combinada que tienen acción efectiva contra todos los grados de hipertensión y que ayudan a retardar los cambios degenerativos causados por la hipertensión en el corazón, riñones, cerebro y vasos.

Muchos autores (aunque no todos, consideran que el caso de hipertensión intensa la supervivencia se prolonga por tratamiento antihipertensor, aunque no hay acuerdo general acerca de la necesidad de tratamiento para la hipertensión asintomática.

La mayor parte de tratamientos disponibles en la actualidad para la hipertensión están destinados a disminuir la acti

vidad o reducir el contenido salido del cuerpo mediante diuréticos tiacínicos. La eficacia de estas medidas no demuestra de modo alguno que ni la actividad simpática, ni la retención salina sean causa primaria de hipertensión.

Aunque también hay oponentes al tratamiento farmacológico antihipertensivo señalan que los diversos medicamentos pueden causar efectos secundarios, incluso trastornos graves y molestias, y en ningún caso prolongar la vida.

El empleo indiscriminado de agentes antihipertensores -- ciertamente no es adecuado si se utiliza la presión arterial como única guía del tratamiento, y si el médico preside de -- los efectos secundarios y el costo de la medicación.

Actualmente se disponen de una serie de medicamentos, para rebajar la presión sanguínea del hipertenso. Estas sustancias o medicamentos tienen puntos de ataque diferentes, ello significa que influyen de diversas maneras en la regulación de la tensión arterial.

Sin embargo conviene hacer hincapié en que su acción es meramente sintomática. La terapéutica causal ensayada con cualquiera de estas sustancias nunca tuvo grandes perspectivas.

Tenemos los diuréticos que son sustancias usadas aisladamente, son efectivos solamente en los pacientes de hipertensión de ligera o mediana intensidad. Dado que ellas potencian la actividad de otras sustancias hipotensoras y que son relativamente seguras y fáciles de usar, se administran como la -

primera droga de elección en las hipertensiones no tratadas - previamente de ligera o moderadamente severa intensidad.

Entre los factores que aparecen ser de importancia en la actividad hipotensora de los diuréticos citaremos los siguientes:

- 1- Reducir el sodio del cuerpo. Esta causa:
 - a) Reducción del volumen circulatorio y del gasto cardíaco.
 - b) Reduce la presión tisular sobre los vasos periféricos de los pacientes con franco edema.
 - c) Reduce el edema de las paredes vasculares.
- 2- Secundariamente a la reducción del volumen del plasma, aumentan el tono vasomotor, dando lugar a un aumento relativo del significado de los aspectos neurogénicos de la hipertensión y aumento de la sensibilidad a las drogas hipotensoras que actúan sobre el sistema nervioso.

MEDICAMENTOS DERIVADOS DE LAS RAUWOLFIA: (Ej: Reserpina (Serpasol). Estos como los diuréticos, no son hipotensores muy potentes cuando se usan aisladamente. El tratamiento previo con un diurético refuerza la respuesta hipotensora de la subsiguiente administración de drogas de la rauwolfia. Generalmente las drogas de la rauwolfia liberan y destruyen las catecolaminas y la serotina de sus lugares de fijación fisiológicamente inactiva para la subsiguiente excreción. Esta reducción

de la serotonina y de las catecolaminas ocurre probablemente de ambas formas: central y periféricamente. Los efectos centrales son muchos más parecidos a los del fenobarbital y son características la sedación y la tranquilización. La actividad periférica se refleja en la disminución en la presión sanguínea.

En los pacientes que no responden satisfactoriamente a los diuréticos solos, la adición de uno de los alcaloides de la rauwolfia produce frecuentemente los resultados apetecidos.

Agentes Bloqueadores. Hay por lo menos dos puntos entre la médula espinal y los vasos sanguíneos periféricos en los cuales las transmisiones nerviosas pueden ser bloqueadas.

Tenemos la guanetidina (Ismelin) interrumpen la transmisión a los vasos sanguíneos. Mientras que la hidralacina que puede tener algunas propiedades como "bloqueador" nervioso, es generalmente considerada como un vaso dilatador directo.

Los bloqueadores adrenérgicos (Alfa~~ex~~) también disminuyen la presión arterial contrarrestando los efectos de la noradrenalina, que normalmente es liberada por las fibras adrenérgicas en estrecho contacto con las fibras musculares lisas de los vasos. La fenoxibenamina (Dibencilina) es un ejemplo de este tipo de medicamento antihipertensor.

Los bloqueadores ganglionares como el hexametonio, el pentolinio, y la mecamilamina han sido ampliamente ensayados en dos enfermedades hipertensoras.

Puede lograrse disminución de la presión arterial, sobre todo estando el paciente de pie, pero, una vez más, los efectos secundarios inevitables de la hipotensión ortostática y del bloqueo ganglionar parasimpático complican este tratamiento de la hipertensión.

MEDICAMENTOS QUE VACIAN LAS RESERVAS DE MORADRENALINA. La reserpina y la sirosingopina (singoserp) causan disminución de la presión arterial probablemente por suprimir catecolaminas en las fibras nerviosas adrenérgicas. La Guanetidina (Ismelin) tiene un modo de acción similar. La metildopa (aldomet) aunque generalmente considerada inhibidora de la descarboxilasa también produce depresión de catecolaminas.

DEPRESORES CENTRALES DE LAS FUNCIONES SIMPATICAS. Los alcaloides dihidrogenados del cornezuelo contenidas en la hydergeno ejercen su acción depresora sobre todo actuando a nivel del sistema nervioso central. Este medicamento no ha logrado amplia utilización en el tratamiento de la hipertensión por los muchos efectos secundarios que suele producir.

Antes de introducirse en terapéutica los medicamentos antihipertensores modernos, se ensayaron en la hipertensión diversos vasodilatadores directos.

Fueron ensayados nitratos orgánicos de acción prolongada, como el hexanitratato de monital e incluso el nitrato sódico, pero se han abandonado casi totalmente en el tratamiento de -

la hipertensión.

El trocionato sódico, produce una disminución de la presión arterial, pero se logra a expensas de una serie de manifestaciones tóxicas generales, ha sido prácticamente abandonada en favor de los medicamentos antihipertensores más modernos.

La hidralacina es un poderoso hipotensor recomendado para tratar la hipertensión esencial en formas tempranas de la enfermedad maligna. Tiene efecto estimulante sobre el corazón; pero su modo de acción no se conoce bien y puede producir graves lesiones tóxicas.

FARMACOLOGIA DE LOS MEDICAMENTOS HIPOTENSORES. La serie de -- nuevos conocimientos sobre los mecanismos, de la hipertensión, sobre la fisiología normal del sistema nervioso autónomo y sobre la interferencia de estos fármacos en la función del simpático, dista mucho todavía de estar completa.

Si echamos una ojeada a la delicada mecánica farmacológica de los antihipertensores, se obtienen también valiosas sugerencias para el sector práctico del tratamiento de la hipertensión. El bloqueo de los ganglios, es decir, el bloqueo de las sinapsis colinérgicas inhibe por igual al simpático y al parasimpático.

No obstante, el tono de las arteriolas depende exclusivamente del simpático, así pues, la inhibición aislada del simpáá



tico constituye una medida con carácter mucho más selectivo. Sin embargo, de manera aislada el simpático solo puede ser -- inhibido en su fase final, puesto que solamente la transmi--- sión del estímulo al órgano efector, como proceso adrenérgico, se destaca bioquímicamente del parasimpático.

El principio de la transmisión adrenérgica del estímulo resulta sencillo: El impulso neural libera en la ramificación final una pequeña cantidad de las catecomalinas (noradrenali- na y adrenalina) allí almacenadas, que transmiten "la orden" a las células del órgano efector, ocupando para ello unos re- ceptores específicos. En detalle, sin embargo, se trata de un proceso francamente complicado. Esto aclara fármacos con efec- to inhibidos sobre el simpático, actúan de manera muy diferen- te desde el punto de vista bioquímico.

Entre los fármacos de mayor importancia práctica se cuen- tan aquellos que actúan sobre las fibras eferentes del simpá- tico. Para hacernos una idea de su modo de acción, será oportuno que recordemos antes el curso de tales fibras eferentes. De los centros simpáticos arranca inmediatamente la vía pro-- ganglionar. A partir de los "relés" que constituyen la perife- ria del sistema simpático, esto es: los ganglios del cordón - lateral o bien prevertebrales, consideramos un trayecto por-- gonglionar que llega hasta las llamadas terminaciones nervio- sas simpáticas, donde se opera la transmisión del estímulo del órgano efector, es decir, al receptor de éste.

Puesto que estamos discutiendo la regulación de la presión sanguínea o es lícito hablar aquí - tomando la parte por el todo - de la arteriela en cuanto órgano efector.

En la transmisión, de tipo humoral, interviene como mediador la noradrenalina. De ésta se han de distinguir dos formas: la funcional y la acumulativa, tan sólo la primera atraviesa a la membrana celular y actúa sobre el receptor concretamente, la arteriola, determinando una vasoconstricción.

Los ganglioplégicos tienen hoy un interés puramente histórico para la terapéutica de la hipertensión, puesto que bloquean el simpático eferente no sólo la vía adrenérgica, sino también la colinérgica, dando lugar así a diversos efectos colaterales inconvenientes, sobre todo en el intestino y el ojo. Precursora auténtica del moderno tratamiento antihipertensor fue la reserpina (Serpasil), cuya delimitación química y farmacológica lograra en 1952 un equipo de investigadores de CIBA (Müller, Schlettler, Bein). La reserpina ataca no sólo en la periferia, sino igualmente en los centros; de ahí su acreditado efecto calmante. Por otro lado, impide la acumulación de noradrenalina se almacene en las terminaciones nerviosas. De este modo bloquea la transmisión desde estas últimas hasta el receptor.

La reserpina, alcaloide de la rauwolfia, bloquea los depósitos con notable persistencia y posibilita una desintegración enzimática secundaria de las catecolaminas, que no pueden

acumularse ya en los depósitos.

Muy otro es el tipo de acción de la guanetidina (Ismelin) y la ciclacenina. Estas sustancias invalidan la noradrenalina funcional, por cuanto ocupan su lugar e imposibilitan así el paso de los impulsos nerviosos desde el extremo postganglionar hacia el órgano efector. Ninguna de las dos sustancias atraviesa la barrera encefálica, careciendo, por tanto, de efectos centrales.

Por otro lado, el Ismelín no disturba la función de los receptores, sino que desaloja a las catecolaminas de los depósitos, y puede ser movilizado a su vez mediante simpaticomiméticos de efectos indirectos, como la tiramina.

El Ismelín, además, inhiben al simpático de manera selectiva y no tiene influencia alguna sobre las sinopsis ganglionares colinérgicas.

Este medicamento antihipertensor disminuye la actividad simpática por un doble mecanismo: vacía de noradrenalina los extremos nerviosos periféricos de la misma manera que la reserpina, y también causa bloqueo neuronal simpático temprano en un tiempo en que las catecolaminas todavía no han desaparecido del nervio. No se trata de un agente bloqueador ganglionar, y no impide la acción de las catecolaminas injertadas.

El amino ácido exógeno ~~o~~ mitildopa desaloja asimismo a la noradrenalina de los depósitos, trae una reconstitución enzimática que la convierte en ~~o~~ metilnoradrenalina, pero luego ac

túa como "falsa sustancia transmisora" con un efecto más débil que la noradrenalina.

La Reserpina, alcaloide de la rauwolfia, bloquea los depósitos con notable persistencia y posibilita una desintegración enzimática secundaria de las catecolaminas, que no pueden acumularse ya en los depósitos. Esta y algunos otros alcaloides de Rauwolfia producen depleción de la noradrenalina, dopamina. Y también serotonina de diversos lugares de fijación en el encéfalo y nervios periféricos.

El medicamento no sólo causa liberación de aminas, también dificulta su captación.

Sin embargo, no bloquea ni la síntesis ni la acción de las catecolaminas.

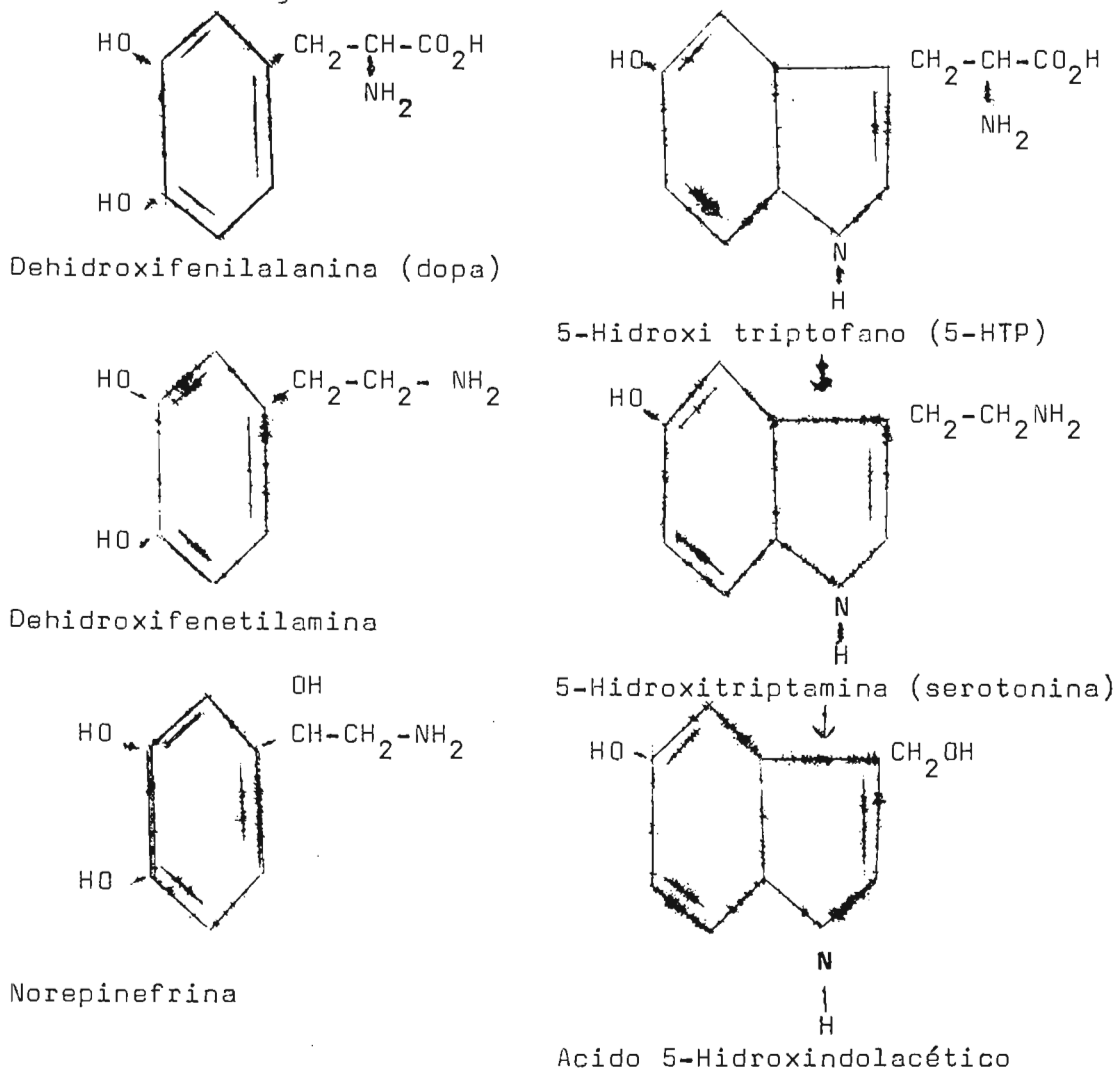
Los inhibidores de la monoamino oxidasa conducen a un llenado excesivo de los depósitos de catecolaminas, a los que puede ir unido un efecto antihipertensor. Si luego se administra alguna sustancia liberadora de las catecolaminas almacenadas, como por ejemplo. Ismelino tiramina, se liberan grandes cantidades de catecolaminas.

Así, las sustancias simpaticopléjicas como la - metildopa, el guanoxán, la reserpina y el inhibidor de la monoamino oxidasa Pargylin, tienen una afinidad para el sistema nervioso central que puede influir en ciertos casos sobre la psique o el estado de vigilia del paciente, mientras que el Ismelín no ejerce efectos centrales, puesto que sólo es asimilado por los tejidos

dos periféricos.

La metildopa es un inhibidor de la descarboxilasa; inhibe la descarboxidación metabólica de la dopa, interfiriendo, por lo tanto con la formación de la dehidroxifenetilamina --- (dopamina), que es una precursora de la norepinefrina. De manera similar, inhibe la formación de la serctomina a partir - de 5- HTP.

El sitio de inhibición de estas reacciones se representa de la manera siguiente:



A pesar de que la inhibición de la descarboxidación por la metildopa ha sido demostrada con éxito en el humano, aún no se ha comprobado definitivamente que su útil efecto sobre la presión arterial sea resultado de dicho efecto bioquímico.

La capacidad de inhibir la dopa - descarboxilasa y de agotar la norepinefrina de los tejidos animales reside exclusivamente en el ~~o~~ isómero (ALDOMET).

En el humano, la actividad antihipertensiva parece deberse exclusivamente al ~~o~~ - isómero. Se requiere aproximadamente el doble de la dosificación del racemato para obtener efectos antihipertensivos equivalentes.

Se ha demostrado que la metildopa ejerce influencia sobre el equilibrio de las aminas fisiológicamente importantes en varios tejidos. Así puede demostrarse que este compuesto causa una reducción neta, variable de tejido a tejido, en la concentración tisular de la serotonina, la norepinefrina o la epinefrina. El efecto sobre la norepinefrina está aparentemente relacionado con la formación de alfametilnorepinefrina, un metabolito de la metildopa, que desplaza a la norepinefrina de los neuronas adrenérgicas. La evidencia de laboratorio indica que la alfametilnorepinefrina puede estar involucrada en la acción antihipertensiva de la metildopa, por transformarse en un transmisor falso o sustituto.

El efecto de la metildopa sobre el equilibrio de las aminas adrenérgicas es reversible. En el laboratorio es relativa-

mente difícil, con cualquier dosificación, provocar una parálisis del control simpático (esto es, de la membrana nictitante) de la manera en que ésta puede inducirse por medio de la simpatectomía, los agentes bloqueadores gonglionares o por la acción agotadora de dosis excesivas de reserpina o gonetidina. Aunque la importancia de esta observación puede ser puesta en duda. La experiencia clínica indica que los ajustes posturales realizados por el paciente hipertenso no se ven entorpecidos - tan seriamente por la metildopa como por la simpatectomía, los agentes bloqueadores gonglionares o la gonetidina.

También tenemos el Adelfán-Esidrex que es una combinación de reserpina, dehidracinofalcorena y de hidrocloretrácida, este determina un descenso tensional gradual y duradero, con la singular ventaja de que favorece la irrigación renal pese a dicho descenso. El componente ftalacina mejora además la irrigación cerebral y reduce con ello el riesgo de procesos isquémicos y sus consecuencias (deterioro de la personalidad, disminución de las facultades intelectuales).

Por su acción sobre ciertos centros diencefálicos, provoca una sedación y relajación características, que protegen al sistema circulatorio del paciente contra los factores del stress. A ello se suma un efecto salidiurético que, al eliminar la retención patológica de sodio, permite a menudo una dieta moderadamente salada.

Están los nitritos, que la acción básica en el organismo

consiste en relajar la musculatura lisa, especialmente la de los vasos sanguíneos finos, De ahí que su efecto farmacodinámico más característico sea el descenso de la presión sanguínea. Esta acción de los nitritos sobre los músculos lisos no disminuye después de la destrucción del eje cerebroespinal y se reproduce igualmente en las estructuras desnervadas periféricamente y en los órganos extirpados. Los nitritos reducen el tono de la musculatura lisa, pero no alteran la capacidad de la célula muscular para contraerse al máximo en respuesta a estímulos adecuados.

La presión de la sangre generalmente desciende después de administrar nitritos. La presión sistólica desciende más que la diastólica, tanto en los sujetos normales como en los hipertensos; por lo tanto, la presión del pulso disminuye. Aunque el descenso absoluto es mayor en los hipertensos que en las personas normales, el porcentaje de la caída de la presión es el mismo en la salud que en la enfermedad. La duración del efecto hipotensor de los nitritos es mayor en los hipertensos que en los sanos.

Los alcaloides del cornezuelo ejercen tres acciones mayores en el cuerpo: contracción del músculo liso, particularmente evidente en los vasos sanguíneos y el útero, efecto bloqueador adrenérgico, y efecto sobre el sistema nervioso central que produce hipotensión. Estas acciones se observan en grado variable según los alcaloides. La ergonovina tiene efectos poderosos so

bre el músculo sin las demás propiedades características de muchos de los otros alcaloides.

Los productos del grupo de la ergotamina y de la ergotoxina tienen acción sobre la musculatura lisa y también puede bloquear la noradrenalina y la adrenalina.

Los derivados dihidrogenados de la ergotamina y la ergotoxina tienen mayor efecto sobre el músculo liso, junto con un mayor efecto bloqueador adrenérgico y propiedades centrales hipotensoras.

Los agentes bloqueadores ganglionares. se utilizan principalmente para disminuir la influencia sobre la circulación de la presión simpática del sistema nervioso negativo. Estos compuestos también afectan la transmisión a nivel de los ganglios parasimpáticos y pueden producir gran número de efectos secundarios. Los medicamentos bloqueadores ganglionares tienden a disminuir la presión arterial suprimiendo el tono simpático de diversas zonas vasculares.

La intensidad de esta acción hipotensora depende de varios factores. En primer lugar, tiene gran influencia la posición del paciente. Puede haber solo ligera disminución de la presión mientras se halla en decúbito, pero al levantarse la presión media puede caer buscamente hasta el punto de causarle un desmayo. Esto es lo que se denomina hipotensión postural, indudablemente resulta de acumulación de sangre en las extremidades en ausencia, de vasos o constricción compensado-

ra a este nivel.

La intensidad del efecto hipotensor depende también de factores que modifican el nivel de la presión arterial al tiempo de administrar un medicamento bloqueador ganglionar.

El objetivo perseguido al utilizar los medicamentos bloqueadores ganglionares, es disminuir la resistencia periférica. Esto probablemente ocurre en el paciente hipertenso incluso en decúbito supino, pero es más evidente cuando se pone de pie. La acumulación de sangre en las partes bajas del cuerpo disminuye el retorno venoso, y esto origina disminución del gasto cardíaco.

DIVERSOS MEDICAMENTOS HIPOTENSORES.

Son tan innumerables las acciones que conducen a una hipotensión, que así resulta de numerosos los procesos farmacológicos o terapéuticos de que se puede achar mano para producir estas acciones.

A continuación hacemos una ordenación a los fines didácticos de estas posibilidades, sin que se pueda considerar ni rígida ni acertada; solo eso didáctica. Las acciones de muchos hipotensores son múltiples y aún no bien esclarecidas, lo que implica la imposibilidad de una verdadera clasificación.

I- ACCIONES VASCULARES DIRECTAS:

- 1- Nitritos
- 2- Mebutomano
- 3- Kalicreína
- 4- el clorotiazide ó diuril.

II- GANGLIOPLEJICOS SIMPATICOS:

- 1- Metonio y hexametonio, tetraetil-amonio
pentolinios.

III- Bloqueo adrenérgico Periféricos

- 1- Adrenolíticos y simpalicolíticos: Hidro alcaloides del cornezuelo.
- 2- Guanetidina
- 3- Alfa metil dapa (antidescarboxilante)

IV- Sedantes Centrales:

- 1- Ruwolfia.

V- Acciones Diversas:

- 1- Inhibidores de la MAO, reposo psíquico, prácticas terapéuticas.

NITRITOS:

Estos cuerpos con radical nitri o bien con el nitro que al reducirse en medio intestinal o en los tejidos liberan al nitrito, tienen caracteres generales:

a) Vasodilatación arteriolar periférica y para algunos - más marcados en cabeza y tórax (nitrito de amilo, nitroglic⁺erina, metomina, etc.), alcanzando aun con dosis no hipopoten-soras a los vasos coronarios en la vasodilatación.

b) Hipotensión por vaso dilatación periférica por acción directa sobre arteriolas y capilares.

c) Relajación de la musculatura lisa.

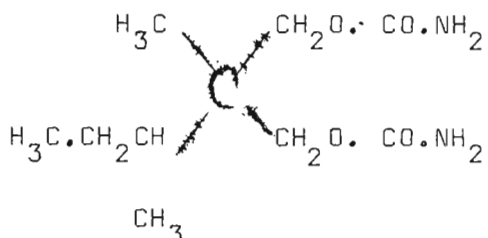
d) A dosis un poco alta hiperglicerina y metahemoglobine
mia.

e) Algunos, como el nitrito de amilo, por acción parali-
zante central del vago producen taquicardia.

Se incluyen en este cuerpo terapeutico una porción de --
cuerpos, ya con el radical NO₂ o nitrítico, o bien con el NO₃
o nitrato esperando de todos ellos una acción como tales ni--
tritos, ya que los nitratos y por las fermentaciones intesti-
nales se reducen y pasan a nitritos.

MEBUTAMATO

Proponediol dicarbamato



2- Metil - 2 sec butil - 1.3 proponediol dicarbamato. Este --
cuerpo tiene como en general los propanedioles, una acción --
bloqueadora de las conexiones del hipertono muscular estriado
con acciones sedantes, y, en este caso del propanediol dicar-
bamato, acciones marcadamente hipotensoras como vasodilatador
periféricos. Con el nombre de capla figura en el comercio y -
como W-583, tabletas de 300 mg.

KALICREINA.

Junto a otras hormonas pancreáticas del metabolismo existe en el páncreas un factor hipotensor, el angioxil la Kalicreína. Su acción farmacológica vascular periférica y también de vasos coronarios, pero de acción fugaz, ya que en el organismo -- existe un inactivador de la misma, su misma acción poco duradera condiciona ya las modalidades de empleo, o sea para resolver hipertensiones agudas, espasmos, angor.

HIPOTENSORES CLOROTIAZIDICOS.

Constituyen una de las verdaderas conquistas de la farmacología y de la terapéutica y, como junto a las propiedades hipotensoras poseen también acciones estimulantes de la diuresis (Saluresis).

HIDROCLOROTIAZIDA.

La hidroclorotiazida puede desencadenar o aumentar una azotemia, la eliminación renal de la hidroclorotiazida es aún mayor, proporcionalmente que la de su compuesto precursor, la clorotiazida, por lo tanto es necesario tener especial precaución en pacientes que tengan disminución de la función renal, a fin de evitar efectos acumulativos y tóxicos. Si ocurre aumento de la azotemia y de la oliguria durante el tratamiento de una nefropatía progresiva severa, el diurético deberá ser descontinuado.

Ya que en pacientes con cirrosis del hígado, alteraciones mínimas de equilibrio hidroelectrolítico pueden precipitar el coma hepático, la hidroclorotiazida, al igual que todas las tiazidas, deberá administrarse con cautela durante esta indicación.

Deberá considerarse la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad en pacientes con antecedentes de alergia o de asma bronquial.

La hidroclorotiazida potencia la acción de otras drogas antihipertensoras. Por lo tanto, la dosificación de dichos agentes, especialmente los bloqueadores ganglionares, deberá reducirse cuando menos en un 50% tan pronto como se añada hidroclorotiazida al régimen.

Se ha notado la posibilidad de exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con los derivados sulfonamídicos, incluso los tiazidas.

Deberá realizarse una cuidadosa vigilancia investigando signos de desequilibrio líquido y electrolítico. Es de particular importancia realizar determinaciones de electrolíticos en suero y orina, cuando el paciente esté vomitando excesivamente o recibiendo líquidos por vía parenteral. Signos de alarma, independientemente de su causa son: sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales.

La excesión de potasio usualmente es mínima. Sin embargo, con la hidrocloratiziazida al igual que con cualquier otro diurético potente, puede desarrollarse una hipopotasemia especialmente si sobreviene una diuresis enérgica en presencia de cirrosis severa o durante la administración concomitante de carticosteroides o de ACTH.

Ha habido varios reportes publicados y no publicados, concernientes a lesiones inespecíficas del intestino delgado, los cuales consisten en estenosis con o sin ulceración, asociados a la administración de teiozidas y sales de potasio con cubierta entérica. Estas lesiones pueden ocurrir con tabletas de potasio con capa entérica ya sean usadas sales o empleadas con tiazida o con algunos otros diuréticos sin capa entérica, administrada por vía oral.

Por lo tanto, las preparaciones que contengan potasio con capa entérica deben administrarse únicamente cuando esten indicadas, descontinuándose inmediatamente si se presenta dolor abdoминаl, distensión, náuseas, vómito o sangrado gastrointestinal.

Las tabletas de potasio con cubierta deberán ser usadas solamente cuando no sea factible una adecuada suplementación dietética.

Si se restringe indevidamente la sal de la dieta, especialmente durante el clima caluroso, en pacientes severamente edematosos con insuficiencia cardíaca congestiva o nefropatía, la te

repéutica tiazídica puede complicarse con un síndrome de depleción de sal.

Las drogas tiazídicas pueden aumentarse, la capacidad de respuesta a la tubocurarina.

El efecto antihipertensor de la droga puede estar incrementado en el paciente con simpatectomía. La hidroclorotiazida, -- disminuye la capacidad de respuesta arterial a la norepinefrina, requiriéndose el debido cuidado en pacientes quirúrgicos. Se recomienda que los trazidos sean discontinuados 48 horas antes de cirugía electiva. Una hipotensión ortostática puede ocurrir y ser potenciada por el alcohol, los barbitúricos o los narcóticos.

Aunque los datos son insuficientes para establecer cualquier relación causal, reportes diseminados han asociado a los tiazidas con casos de pancreatitis, xantopsia, trombecito penia-neonatal e ictericia de recién nacido. Siempre que los efectos colaterales sean moderados o severos, deberá reducirse la dosificación de las drogas tiazídicas o discontinuarse la terapéutica.

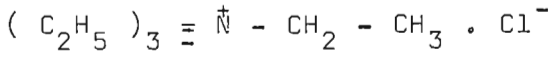
II. GANGLIOPLEJICOS SIMPATICOS. Los dos principales campos de aplicación de los agentes bloqueadores ganglionares son para tratar la hipertensión y para producir estados de hipotensión controlada en cirugía.

La capacidad del tetraetilamonio para bloquear el efecto

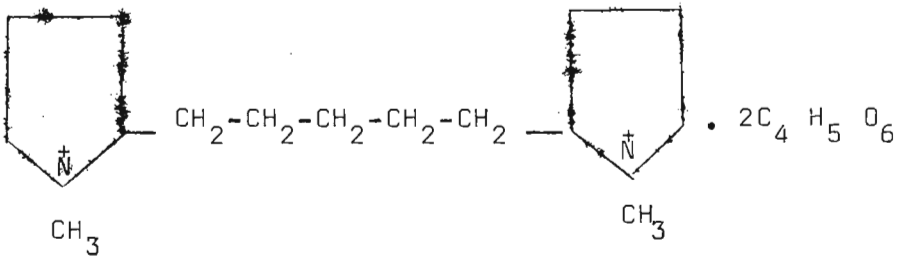
de los estimulantes ganglionares también se conoce desde hace tiempo. Sin embargo tales agentes bloqueadores merecieron poca atención hasta 1946. Cuando se investigó a fondo el modo de acción del tetraetilamonio sobre la circulación de los mamíferos. Estos estudios surgieron la posibilidad de bloquear la transmisión ganglionar de manera bastante selectiva. El gran interés por las enfermedades hipertensivas y los trastornos vasospásticos hizo que muchos investigadores desarrollaran y ampliaran este campo. Además, despertó interés el hecho comprobado de -- que la hipotensión resultaba un objetivo interesante para algunas intervenciones quirúrgicas.

El cloruro de tetraetilamonio (IEAC). Ha resultado un arma farmacológica interesante. Pero su aplicación general en estados patológicos era poco práctico, porque se absorbe mal por el tubo digestivo y es eliminado rápidamente por el riñón, de manera que su acción es muy breve.

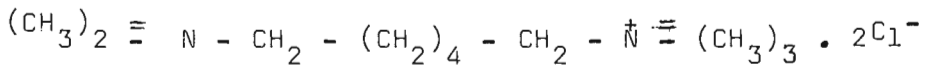
Para su empleo práctico se prepararon una serie de agentes bloqueadores ganglionares, sobre todo con el fin de tratar la hipertensión y producir hipotensión controlada. Algunos de los compuestos más utilizados son el cloruro de hexometonio, el tartrato de pentolinio (ensolysen), el cloruro de clorisóndamina (Ecolid), el bromuro de azametonio (Pendiomide), y el canfosulfonato de trimetafón (arfonad). Mas recientemente se han empleado en clínicas el cloruro de mecamilamina (Inversine) y la pempidina (Perolysen).



Cloruro de tetraetilomonio (Etamon).



Tartrato de pentolinio (onsolysen).



Cloruro de hexametonio (Methrirum).

Estos productos son compuestos de amonio cuaternario. Los efectos del medicamento ganglionar sobre el riego sanguíneo para diversos órganos dependen de cambios en la resistencia vascular en cada uno y también de cambios de la presión sanguínea.

El uso de bloqueadores ganglionares no representa una medida hipotensora simple y sistemática, sino que puede ser causa de efecto secundario en ciertas circunstancias.

La reducción intensa de la presión arterial general, en caso de cambios vasculares a nivel de la circulación renal coronaria y cerebral puede ser causa de bloqueo renal, insuficiencia coronaria y trombosis del cerebro.

Efectos secundarios. El tono de la musculatura lisa de las vías digestivas y urinarias debe disminuir por acción de

estos bloqueadores ganglionares, provocándose estreñimiento o dificultad para orinar. Como es lógico las pupilas pueden dilatarse y haber dificultad para la visión próxima.

El mecanismo de tolerancia para los medicamentos bloqueadores ganglionares no se conoce bien. Sin embargo, es interesante que tiende a desaparecer si se interrumpe la administración durante dos semanas.

Los medicamentos bloqueadores ganglionares constituyen -- drogas importantes en Farmacología y para investigaciones clínicas. Representan un ejemplo notable de efectos medicamento-- sos selectivos, y ha sido ampliamente ensayado para tratar la hipotensión y los trastornos vasopásticos, y para obtener hipotensión controlada en el curso de la anestesia. Sus inconvenientes principales son la hipotensión ortostática y su acción bloqueadora de los ganglios parasimpáticos.

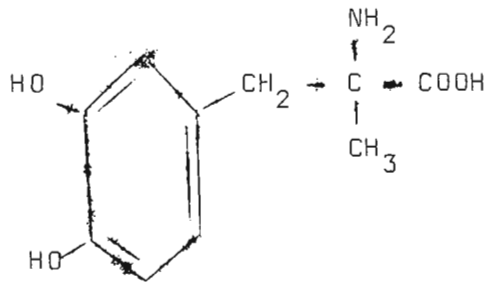
Los medicamentos bloqueadores ganglionares se utilizan cada vez menos para tratar la hipertensión, se han substituido - por medicamentos como la reserpina, la guanetidina y diuréticos del grupo de la clorotiacida.

III- BLOQUEOS ADRENERGICOS PERIFERICOS.

Alfa Metil Dopa- Se están estudiando una serie de cuerpos que por acción competitiva en la biosíntesis de la noradrenalina, verdaderos antidescorbioxilantes, se completarían como excelentes hipotensores en tratamientos prolongados. En este caso -

está un derivado de un aminoácido natural, la alfa metil dopa.

Es la alfa metil dihidroxifenilalamina, cuya constitución puede verse al margen.



Alfa - metildopa (aldomet).

El nombre químico de la metil es levo-3 (3,4 dihidroxifenil) _ 2- metilalanina. La formula estructural es semejante a la de la dopa, con un grupo metilico sustituyendo al hidrogeno del carbono alfa.

La metil dopa puede interferir con las determinaciones de creatinina por el método del picrato alcalino. Asi como del -- ácido úrico, por el método del fosfotungstato. La fluorescencia interferente puede aumentar falsamente los valores de las catecolaminas urinarias.

La metildopa se absorbe bien tras su administración por - vía oral, tanto en el humano como en animales de laboratorio. No ejerce ningún efecto directo sobre la función cardíaca ni - renal.

TOXICOLOGIA. La demostración en el laboratorio de la farmacología y seguridad de metildopa es intrigante, debido a su estre-

cha semejanza estructural con los aminoácidos naturales precursores de las aminas responsables de la mediación adrenérgica de los impulsos del sistema nervioso autónomo. Por ejemplo la DL_{50} aguda por vía intravenosa es de 1.900 Mg/Kg. en el ratón haciéndola menos tóxica que la dopa administrada por vía oral, la toxicidad aguda va desde 5.300 Mg/kg. hasta por encima de 15.000 Mg/Kg. dependiendo del vehículo.

Los estudios de toxicidad subaguda por vía oral realizados en perros, indican una ausencia de alteraciones histopatológicas relacionadas cuando la metildopa se administra en dosis hasta de 2.000 Mg/Kg. día durante cuatro semanas, aunque en las dosis máximas se observó inanición.

Estudios de toxicidad crónica por vía oral, llevados a cabo durante largos períodos, con dosificación hasta de 1800 --- Mg/Kg./día en ratas; de 1.350 Mg/Kg:/día en perros y de 1000 - Mg/Kg/ día en monos, no evidenciaron alteraciones histopatológicas o química de significancia clínica.

El mecanismo responsable del desarrollo de una prueba de Coomb positiva ha estado bajo estudio en diversas especies de animales, incluso primates.

Los estudios de reproducción con metildopa que incluyen tres generaciones consecutivas de ratones, así como estudios teratogénicos en conejos, no revelaron efectos adversos.

DOSIS. La Alfa-metildopa (aldomet) se recomienda para la hipertensión moderadamente grave en dosis de 500 Mg a 2 g. por

la boca, tres veces al día. Se absorbe bastante bien y es eliminada en plazo de 24 horas. Cuando la droga se inyecta por vía venosa en forma de éster etílico (100 Mg o g.) la caída de la presión arterial puede empezar a las cuatro horas y durar diez horas o más.

HIDROMET.

(Metildopa - hidroclorotiazida) Combina aldomet y diclotri~~de~~, dos agentes antihipertensores con propiedades complementa--rias para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular de ori~~gen~~ hipertensivo.

La hidroclorotiazida complementa la acción de ~~la~~ metildopa. El empleo concomitante de estos dos agentes, proporcionado por Hydromet, ofrece una amplia utilidad clínica y frecuentemente - produce una respuesta antihipertensiva mas pronunciada que usan~~do~~ cualquiera de estos dos compuestos como agentes terapéuticos únicos.

En aquellos casos de enfermedad vascular hipertensiva en - los cuales constituya un problema la retención de sodio y de -- agua. La coadministración de estos dos medicamentos bajo la for~~ma~~ de Hydromet, ayudará a controlar el desequilibrio hídrico.

En la hipertensión esencial severa y en la hipertensión ma~~l~~igna Hydromet puede lograr una eficaz~~2~~ reducción de la presión arterial con un menor número de efectos colaterales que los que ocurren en otros compuestos antihipertensivos.

Frecuentemente puede obtenerse una mayor reducción de la presión arterial con esta terapéutica combinada.

El aumento de peso corporal o el edema, que infrecuentemente se asocia a la terapéutica con metildopa sola, tiene mayores probabilidades de ocurrir con hidromet, ya que el componente hidrocloretiazida fomenta la excreción de sal y de agua. Esto puede permitir un empleo mas liberal de sal en la dieta y consecuentemente, un sabor mas agradable de los alimentos.

Con el empleo de Hydromet puede ocurrir un efecto sedante transitorio al iniciarse el tratamiento o al incrementarse la dosis diaria. En algunos pacientes ansiosos y aprensivos esto puede constituir un beneficio.

DOSIS. Se presenta en tabletas que contienen 250 Mg de metildopa y 15 Mg. de hidrocloretiazida.

Hydromet reduce tanto la presión arterial supina como la ortostática. Con Hydromet puede obtenerse una reducción más eficaz de la presión arterial supina, con menor incidencia de hipotensión postural sintomática que con la mayoría de los otros agentes antihipertensivos.

La terapéutica usualmente se inicia administrando una tableta de Hidromet dos veces al día durante las primeras 48 horas. Más adelante la dosificación diaria puede ajustarse mediante la disminución de una o la adición de 1 ó 2 tabletas de preferencia a intervalos no menores de dos días, hasta lograrse una respuesta adecuada.

CONTRAINDICACIONES: Los padecimientos hepáticos activos, como la hepatitis aguda y la cirrosis activa, son contraindicación para el empleo de la metildopa, deberá emplearse con precaución en pacientes que den una historia previa de enfermedad o disfunción del hígado. La metildopa no se recomienda para pacientes con feocromocitoma.

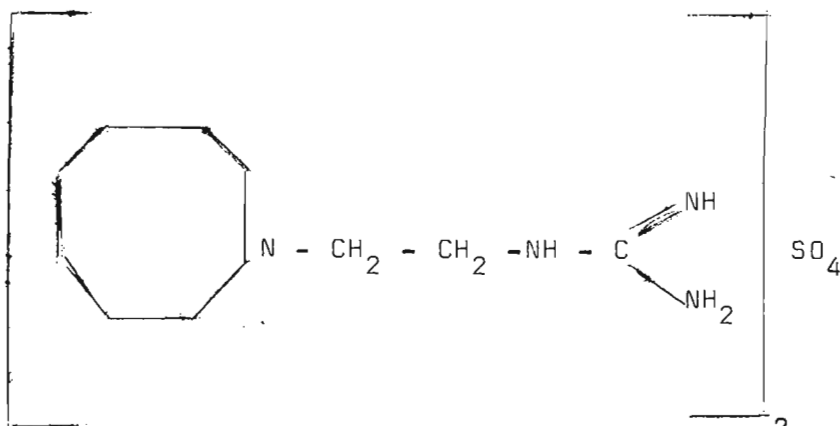
Todos los diuréticos, incluso la hidrocortiazida están contraindicados durante la anuria. Este producto esta contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a la hidrocortiazida o a la metildopa.

Hydromet esta contraindicado en madres que estén amamantando. Si se considera esencial el empleo del medicamento, la madre deberá dejar de amamantar. Los tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical.

GUANETIDINA (Ismelín)

Es un simpatopléjico con intensa acción hipotensora.

Composición:



Sulfato de [2-(octahidro - 1 - azocinil) etil]² - guanidina
Sulfato de guanetidina (Ismelín).

El Ismelín inhibe selectivamente la formación o la liberación de noradrenalina en las terminaciones periféricas postganglionares del simpático, lo que lleva consigo un descenso lento, acusado y duradero de la tensión arterial elevada. El efecto aumenta con el ortostatismo y los esfuerzos ya que la inhibición del simpático debilita la vasoconstrucción compensadora.

El Ismelín se diferencia de los gangliopléjicos sobre todo porque no afecta al parasimpático, de manera que no se presentan los conocidos efectos de los gangliopléjicos secundarios al bloqueo del parasimpático.

Teniendo en cuenta la gran intensidad de su acción, el Ismelín se tolera bien, por lo tanto, es adecuado lo mismo para los enfermos ambulatorios que para los hospitalizados.

INDICACIONES. El Ismelín está indicado en todos los casos graves y medianamente graves de hipertensión, incluso en las formas de evolución maligna. La acción del Ismelín abarca tanto la hipertensión esencial como las diversas formas de hipertensión secundaria.

DOSIFICACION. El tratamiento tiene que ser adaptado a las condiciones de cada caso y comenzar con dosis bajas, que según el efecto obtenido se irán aumentando lentamente a intervalos de varios días. En general se inicia el tratamiento con 10 Mg. al día y se va elevando en 10 Mg. al día como máximo cada vez con intervalos de 4-6 días, hasta obtener un descenso tensional suficiente, la dosis diaria necesaria para ello es generalmente

de 30-60 Mg.

Para el tratamiento de sostenimiento bastan a menudo 10 a 20 Mg. diarios, sobre todo en los tratamientos ambulatorios de larga duración.

El Ismelín también es adecuado para asociarlo con otras substancias hipotensoras; pequeñas dosis adicionales de Ismelín (10 Mg. al día refuerzan el efecto del adelfón - Esidrex. En muchos casos ha dado buenos resultados asociar el Ismelín con un salidiurético (Ismelín-Novidrex).

OBSERVACIONES: Para valorar el efecto hipotensor hay que medir la tensión arterial en decúbito y en pie. Después de esfuerzos o al levantarse por la mañana se observan las cifras tensionales más bajas, así como en caso de dosis excesiva. Estos descensos tensionales ortostáticos desaparecen en general al sentarse el enfermo o al adoptar un decúbito con las piernas elevadas, en caso necesario, se administrará un medicamento hipotensor. La propensión a las diarreas que se observa en ocasiones, desaparece en general espontáneamente al cabo de pocos días o se corrige dando en parasimpaticolítico.

Contraindicaciones. feocromocitoma, esclerosis coronaria avanzada, insuficiencia renal

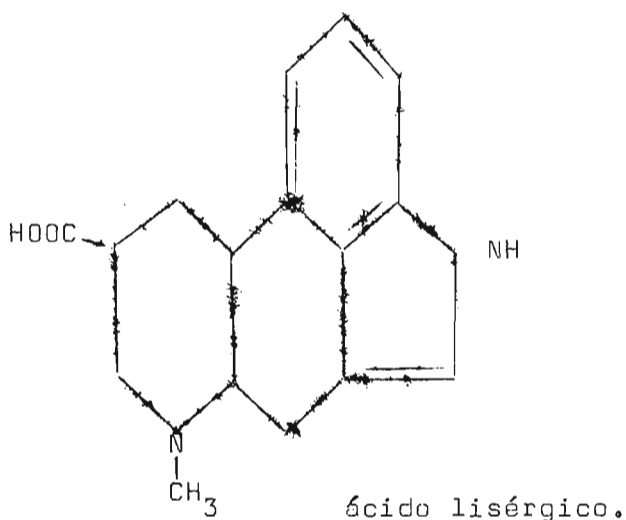
Hay comprimidos de 10 Mg. y de 25 Mg.

HIDROALCALOIDES DEL CORNEZUELO. Adrenolíticos y simpaticolíticos.

Algunos de los alcaloides del cornezuelo son muy útiles -

en las cefaleas vasculares, algunos son empleados para estimular el músculo liso uterino y otros han sido ensayados como -- agentes hipotensores.

El hongo que causa la enfermedad del centeno es *claviceps purpurea*, muchas veces denominado cornezuelo, contiene gran variedad de diversos agentes farmacológicos potentes, denomina-- dos alcaloides del cornezuelo, muchos de los cuales son derivavados del ácido lisérgico. La fórmula estructural del ácido lí-- sérgico se indica a continuación:



El aislamiento de la ergotamina y ergotoxina, mezcla de -- alcaloides del cornezuelo, hizo pensar que la mayor parte de -- las propiedades farmacológicas del cornezuelo dependían de es-- tos compuestos.

Los alcaloides más importantes del cornezuelo son la ergotamina, el ergotoxina y la ergonovina.

Además se ha comprobado que la ergotoxina en una mezcla de 3 componentes: ergocristina, ergocriptina y ergocornina.

Además de los compuestos naturales, la ergotamina y la ergotoxina se han hidrogenado doblemente para formar dihidroergotamina, dihidroergocristina, dihidroergocriptina y dihidroergocornina. Esta hidrogenación provoca cambios importantes en las propiedades farmacológicas de tales medicamentos.

Además, la dihidroergotamina se utiliza con las mismas indicaciones que la ergotamina y el tartrato de metilergonovina (tartrato de metergina), se utiliza también en obstetricia.

Los derivados dehidrogenados del grupo de la ergotoxina (Hydergina) se hallan en el comercio en forma de una mezcla que contiene metansulfonatos de dihidroergocornina, dihidroergocristina y dihidroergocriptina. Esta preparación se ha ensayado como agente hipotensor de acción central.

IV .- SEDANTES CENTRALES.

RAUWOLFIA

Los alcaloides de Rauwolfia Serpentina tienen propiedades antihipertensoras y tranquilizantes. La Reserpina y algunos otros alcaloides de Rauwolfia producen depleción de la noradrenalina, dopamina y también serotonina, de diversos lugares de fijación en el encéfalo y nervios periféricos. El medicamento no solo causa liberación de aminas, también dificulta su captación. Sin embargo no bloquean ni la síntesis ni la acción de -

las catecolaminas.

La reserpina se utilizó primero ampliamente como tranquilizador. Es empleada ahora mucho más frecuentemente como medicamento antihipertensor. Aunque muchas veces no es potente uti-lizada sola, es muy útil como complemento de otras formas de tratamiento antihipertensor.

Tenemos el Serpasol como alcaloide puro de rauwolfia, -composición .- Reserpina.

Características: El serpasol produce un descenso tensio--nal paulatino y duradero, con lo cual la circulación puede ---adaptarse gradualmente. El Serpasol se caracteriza además por un típico efecto sedante y relajador, con lo que se logra proteger en gran medida al hipertenso contra la influencia nociva del medio.

El serpasol reduce los efectos desfavorables de las catecolaminas sobre el miocardio, lo cual puede ser muy importante como profilaxis del infarto en el hipertenso. El Serpasol no -influye prácticamente sobre la tensión arterial normal.

INDICACIONES.- El Serpasol puede emplearse en todas las formas de hipertensión, como la esencial lábil o fija, la nefrógica y la gestosis hipertensiva.

Se administra en psiquiatría en diversas psicosis con estados de agitación, delirium tremens, psiconeurosis y curas de -deshabitación.

DOSIFICACION: Adultos: Hipertensión: al principio dosis pequeña 0.3 a 0.5 Mg. al día; en caso necesario se elevarán a 1-1.5 Mg. al día (por ejemplo 2 ó 3 comprimidos de 0.25 Mg. dos veces al día). Como dosis de sostenimiento bastará a menudo 1 comprimido de 0.1 Mg. 2 a 3 veces al día.

El tratamiento previo con un diurético refuerza la respuesta hipotensora de la subsiguiente administración de drogas de la rauwolfia.

Así tenemos otros compuestos hipotensores en el comercio.

ADELPHAN:

COMPOSICION: 0.1 Mg. de Serpasol y 10 Mg. de 1-4 dihidracinof-talacina por comprimido.

CARACTERISTICA: El adelfán reúne las propiedades del Serpasol, principio activo cristalizado de la rauwolfia con las de la dehidracinof-talacina. La reducción paulatina y duradera de la tensión arterial aumentada, el peculiar efecto sedante y relajador, así como la amortiguación de la hiperreflexia circulatoria son debidas al componente serpasol.

La acción predominante periférica de la dihidracinof-talacina se traduce por vasodilatación arteriolar y aumento de irrigación del riñón; esto último es típico de esta substancia. Debido a la lenta instauración de sus efectos el adelfán permite reducir la tensión arterial de manera suave y resulta especialmente apropiado para el tratamiento ambulatorio.

INDICACIONES.- Hipertensión esencial leve y de mediana gravedad.

OBSERVACION ESPECIAL. Cuando la respuesta al adelfán es insuficiente se recomienda pasar al adelfán-Esidrex.

ADELFAÑ ESIDREX: Hipotensor con efecto saliorético.

COMPOSICION: 0.1 Mg. de serpasol, 10 Mg. de 1-4 dihidracinofthalacina y 10 Mg. de Esidrex por comprimido.

CARACTERISTICAS.- Los tres componentes del adelfán-Esidrex confieren un carácter especial al mecanismo de acción de este preparado.

Tanto el Serpasol como esta ftalacina producen un descenso paulatino y persistente de la tensión arterial, al tiempo que se aprovecha el efecto sedante y relajador propio del Serpasol. A la acción central u periférica de estas substancias se asocia la acción renal del Esidrex, que elimina la Sal retenida, disminuye suavemente la tensión arterial y refuerza la acción de los otros hipotensores.

El adelfán Esidrex es por consiguiente un hipotensor de acción completa que neutraliza factores patogenéticos importantes. Aunque se trata de un hipotensor muy activo su tolerancia es excelente.

INDICACIONES.- Hipotensión esencial, incluyendo los casos avanzados.

OBSERVACIONES ESPECIALES. La administración de adelfán Esidrex permite al hipertenso una alimentación moderadamente salada. -

En general no es necesario un aporte medicamentoso de potasio, pero si se recomienda una alimentación rica en este elemento.

DOSIS.- Adelfán-Esidrex a 2-3 comprimidos al día y agregando - Ismelín a dosis creciente.

Existen en el comercio otros hipotensores de acción intensa con efecto solieurético, tenemos el Ismelín-Navidrex; Esidrex, Serpasol Esidrex.

Otros medicamentos derivados de la Rauwolfia-Serpentina - están: 1-Rautrox-D que es la raíz íntegra normalizada de Rauwolfia serpentina con Hidroflumetiazida y cloruro de potasio.

2- Raudixin.- Raíz íntegra normalizada de Rauwolfia Serpentina. En hipertensión solo generalmente es suficiente en la hipertensión benigna o moderada, especialmente cuando está complicada con ansiedad o taquicardia. Cuando se necesita un efecto antihipertensivo adicional, las tabletas podrán ser usadas conjuntamente con un diurético adecuado u otro medicamento hipotensor.

La Rauwolfia serpentina deberá ser usada con precaución en pacientes con historia de úlcera péptica u otros trastornos gastrointestinales. El medicamento deberá discontinuarse al primer síntoma de depresión mental.

V.- ACCIONES DIVERSAS.- Inhibidores de la MAO.

EUTONYL. El Eutonil es el único inhibidor de la monoaminoxidasa específicamente indicado en el tratamiento de la hipertensión. Aunque se ha visto que es principalmente útil para las hi

pertensiones de carácter moderado a sereno, el Eutonyl puede utilizarse en el tratamiento de todas las clases de hipertensión, se considera que es el Eutonyl puede ser más útil como una segunda droga cuando se añade al régimen de los pacientes que muestran una inadecuada respuesta.

El Eutonyl también puede usarse sólo en los pacientes en los cuales ha fallado por completo la respuesta a la tiacida. Por ello, el Eutonyl puede ser preferido como segunda droga de elección sobre los alcaloides de la rauwolfia, la hidrolacina, el veratrum o sobre la guanetidina u otros agentes bloqueadores. Realmente nuestra opinión es que el Eutonyl es la droga para alternar o para usar conjuntamente con otros en cada caso.

El modo de actuar del Eutonyl en los pacientes hipertensos no ha sido establecido. Como un hecho admitido, a la luz de los conocimientos presentes, su acción hipotensora es algo paradójico a causa de la inhibición de la monoamino oxidasa.

La inhibición de la monoamino oxidasa y el aumento resultante en los agentes vasopresores pueden no tener ninguna relación con los efectos clínicos hipotensores. Clínicamente, una de las formas de medir la inhibición de las enzimas es medir la excreción urinaria de tiramina y triptamina. En algunas circunstancias clínicas hay buena evidencia de que la enzima está siendo inhibida, pero ello no significa que haya reducción en la presión sanguínea. En muchos casos sin embargo, las reducciones en la presión sanguínea coinciden con la inhibición de la enzi-

na, pero ello puede ser plenamente fortuito y sin relación de causa a efecto.

Se ha teorizado que el Eutonyl produce bloqueo gaglionar farmacológicamente, pero es más bien débil.

No se tiene evidencia de que el Eutonyl produce efectos hipotensores de alguna forma distinta a la inhibición de enzi nas.

INDICACIONES.- El Eutonil esta contraindicando en los pacientes con hipertiroidismo, enfermedad hepática o histérica de - trastornos hepáticos resultantes del uso de otros inhibidores de la MAO.

Las excesivas reducciones de la presión sanguínea deben ser evitadas en pacientes con disminuidas circulación de los órganos vitales.

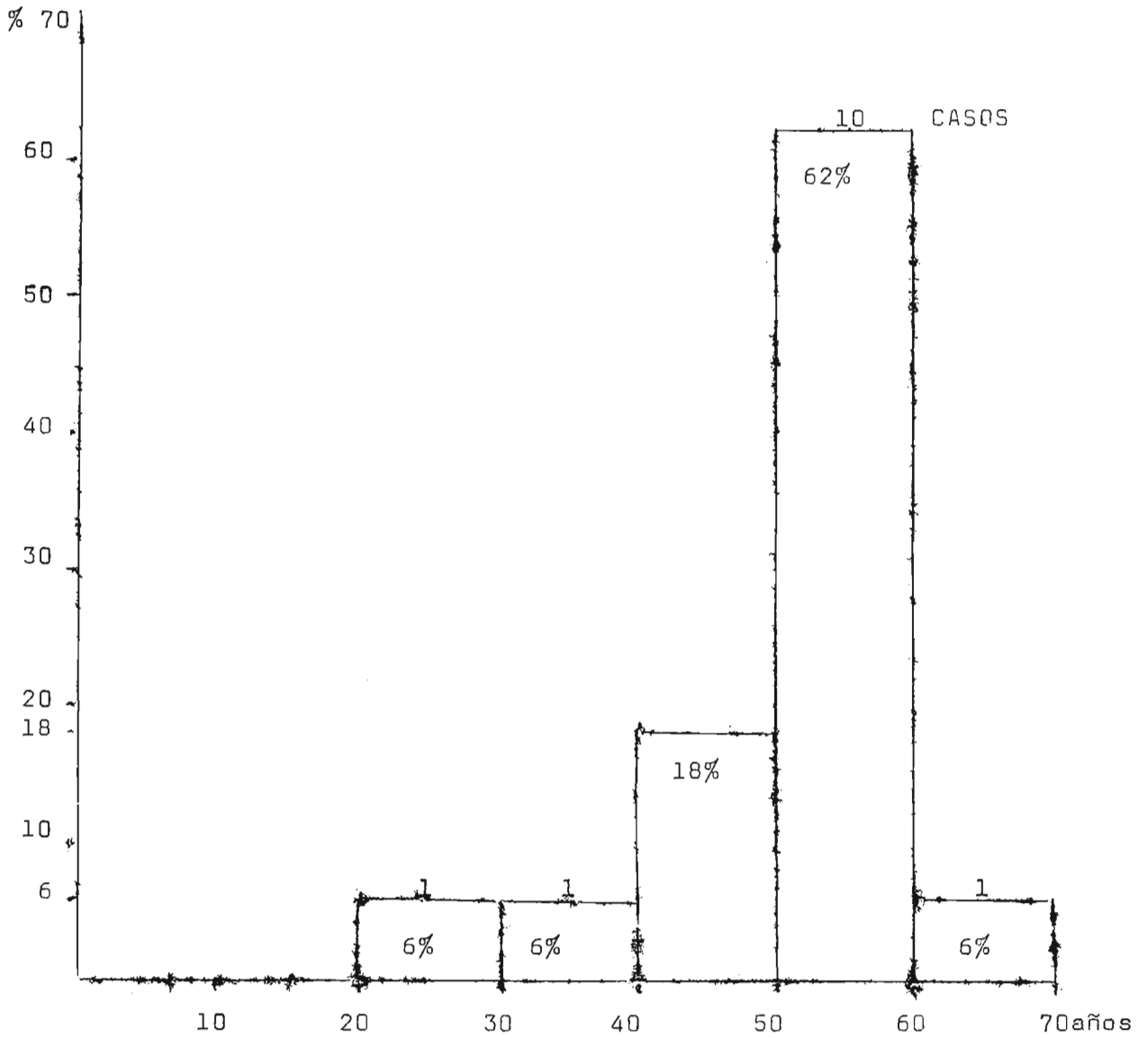
DOSIFICACION: En los pacientes con hipertensión no trata de - recomendarnos una dosis inicial de 25 a 50 Mg. diarios. Los - pacientes mayores de 65 años deberán recibir dosis más bajas. En los pacientes en tratamiento con tiacidas u otras drogas - hipotensoras recomendamos que el Eutonyl sea añadido a la dosis diaria de 25 Mg.

Una vez que se haya obtenido una adecuada respuesta con el Entonyl, la dosis no deberá cambiarse. Con el Eutonyl como en otros pacientes hipotensores, la dosis deberá ajustarse se gún la respuesta.

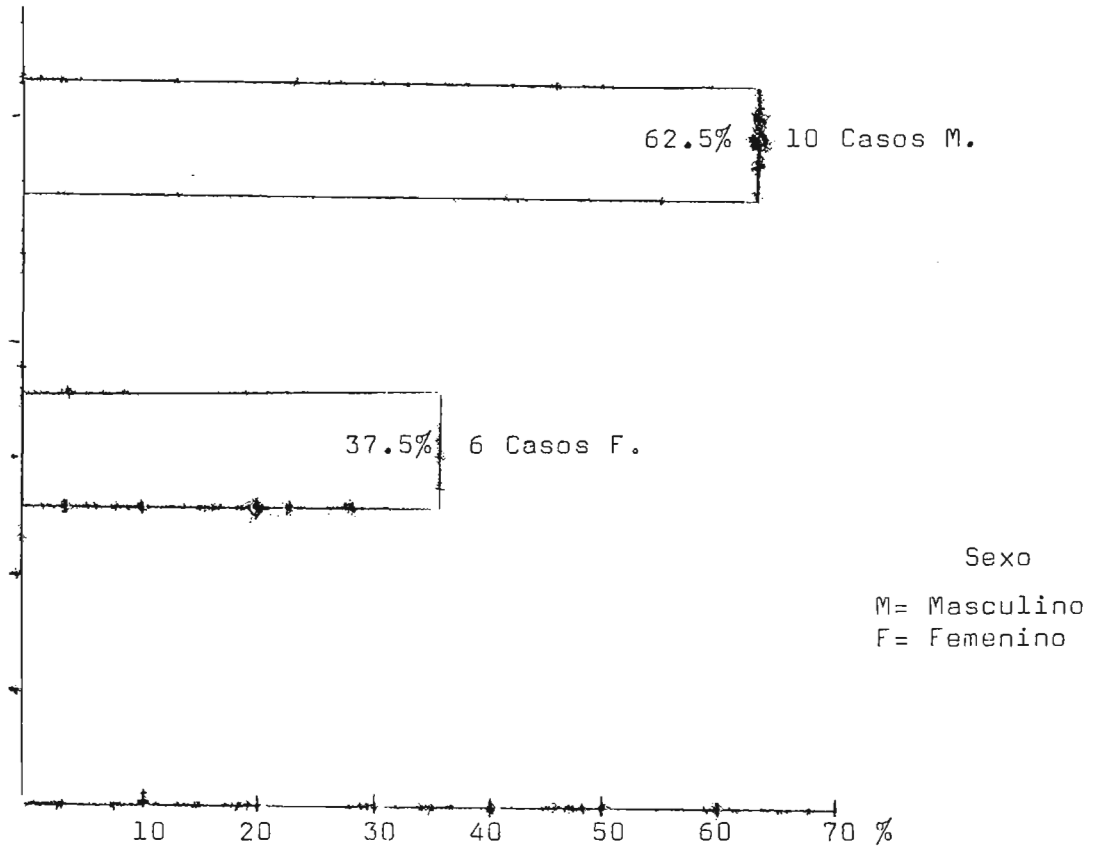
Reducciones significativas en ambas presiones sistólicas y diastólicas ocurren en forma característica.

PRESENTACION DE CASOS TOMADOS DE LOS ARCHIVOS DEL
I.S.S.S.

DISTRIBUCION DE LOS CASOS SEGUN LA EDAD.



DISTRIBUCION DE LOS CASOS SEGUN EL SEXO.



SINTOMAS MAS COMUNES EN LOS CASOS ESTUDIADOS DE HIPERTENSION

Casos	Síntomas
7	Cefalea
6	Mareos
5	Disnea
5	Algias Precordiales
4	Nauseas
2	Molestias visuales
2	Diarrea
-	Vomitos

DISTRIBUCION DE LOS MEDICAMENTOS HIPOTENSORES
INDICADOS EN LOS 16 CASOS DE HIPERTENSOS

<u>Casos</u>	<u>Medicamentos</u>
12	Guanetidina (Ismelín)
10	Adelán - Esidrex (Serpasol, dihidracinofthalacina Esidrex)
8	Aldomet (metil dopa)
4	Hydromet (metildopa, hidroclorotiazida)
3	Serpasol (Reserpina)

RELACION DE LOS MEDICAMENTOS HIPOTENSORES Y
SU EFICACIA EN LOS CASOS ESTUDIADOS.

Medicamento	Eficacia en la reducción de la Presión Arterial.
Guanetidina-----	1 mayor eficacia
Adelfán-Esidrex-----	2
Aldomet -----	3
Diuréticos tiazidicos -----	4
Serpasol-----	5

DESCENSO DE LA TENSION ARTERIAL, DESPUES DE APLICAR LOS
MEDICAMENTOS EN 5 CASOS.

casos	edad	Peso	Sexo	MEDICAMENTOS	I TA	F TA
1	40	100	F	Ismelín Adelfán-Esidrex Aldomet	$\frac{170}{100}$	$\frac{150}{100}$
2	56	188	M	Ismelín Adelfán-Esidrex Aldomet	$\frac{170}{120}$	$\frac{150}{105}$
3	59	147	M	Adelfán-Esidrex Aldomet	$\frac{210}{110}$	$\frac{130}{80}$
4	47	188	M	Ismelín Adelfán-Esidrex Serpasol Aldomet	$\frac{230}{140}$	$\frac{140}{100}$
5	57	140	F	Ismelín Aldomet Hidromet	$\frac{160}{100}$	$\frac{130}{90}$

C O N C L U S I O N E S.

Después de tabular los datos más importantes en la Hipertensión Arterial; como también los medicamentos Hipotensores indicados a pacientes en el I. S. S. S.

SE CONCLUYE:

1.- En el cuadro Nº 1 de los 16 casos estudiados se tabularon según la distribución por edad, se establece que padecen más de hipertensión arterial en las edades de 50 a 60 años, habiendo un porcentaje de 62% después entre las edades que oscilan entre 40-50 años hubo un porcentaje de 18% tomando en cuenta que eran hipotensores, cuando sus valores tensionales son mayores de 150/100 Mm de Hg. es decir algo superiores a los normales.

2.- Refiriéndose a la distribución de los 16 casos según el sexo, vemos que un 62.5% fueron hombres, o sea en 10 casos y un 37.5%, fueron mujeres o sea 6 casos, o sea que está más distribuido en los hombres.

3.- Entre los síntomas característicos de la hipertensión arterial entre los 16 pacientes fueron los mas comunes. En 7 pacientes con cefalea, con mareos en 6 casos, disnea 5 casos y algias precordiales, 5 nauseas 4, dolor abdominal 3, y con diarrea y -- anorexia 2, y con fatiga 1, lo que predominó en la mayoría de -- los pacientes fue con cefalea, el cual al tomarles la tensión, -- la tenían elevada.

4.- Los medicamentos más indicados entre estos pacientes fueron Guanetidina (Ismelín), el cual reduce más la tensión arterial y se comprobó en 12 pacientes, en 10 casos el adelfán. Esidrex -- (que es un medicamento asociado con Serpasol, dihidracinofaltalacina y Esidrex), en 8 aldomet (metildopa), en 4 Hydromet (que es otro compuesto asociado de metildopa o Hidroclorotiazida) y en 3 Serpasol (Reserpina). El médico tratará de administrar --- aquel medicamento que le reduzca la presión sanguínea, con el - mínimo de efectos secundarios y se tomará en cuenta Historia -- del paciente.

5.- Las tensiones arteriales disminuyeron al aplicar al paciente durante largo tiempo diferentes medicamentos, vemos en el -- cuadro del descenso de la tensión arterial en 5 casos que no so lo fue aplicado un medicamento sino que 2 ó 3, estando estos pa cientes en observación.

6.- La eficacia de la reserpina y la de los diuréticos trazídicos son aproximadamente iguales, existe un riesgo mayor de efectos colaterales con la combinación que con cualquiera de los 2 agentes empleados solo.

RECOMENDACIONES:

La finalidad principal al tratamiento es mantenerla pre-- sión sanguínea del hipertenso lo más baja posible, con ello que da evidente.

1º) La vida del hipertenso no puede ser prolongada mas que pre-

viniendo las complicaciones de la hipertensión.

- 2º) Las complicaciones solo pueden ser prevenidas reduciendo al límite posible los valores tensionales elevados.
 - 3º) No se debe interrumpir bruscamente un tratamiento antihipertensor que se viene aplicando con éxito, porque puede haber un aumento fuerte de la tensión y puede desencadenar complicaciones vasculares agudas, en las que hoy día dominan las de tipo cerebral.
 - 4º) Se debe exigir un tratamiento, además de medir la tensión, cosa que naturalmente siempre deberá hacerse en cada consulta, exámenes de rutina que permitan establecer un juicio sobre el estado de los vasos sanguíneos.
 - 5º) Cuando se trata la hipertensión con saliduréticos o preparados de asociación, no se debe administrar potasio por principio, basta por regla general una dieta rica en potasio.
- Para determinadas indicaciones será preferible un preparado que contenga potasio.
- Estados con carencia acusada de potasio requieren frecuentemente la administración suplementaria por vía oral de cloruro potásico, citrato potásico u otros sales de potasio similares.
- 6º) El procedimiento mejor cuando no emplean los agentes antihipertensores es tratar primero al paciente con drogas de menor eficacia en un intento de reducir al mínimo el riesgo de --

efectos colaterales clínicamente severos y proceder al empleo de drogas de más eficacia, solamente se esta justificando.

7º) Seguir un estudio más amplio sobre la Hipertensión y sus medicamentos.

B I B L I O G R A F I A

- 1- Goth Andrés Farmacología Médica.
(Editorial Interamericana, S. A. Mé-
xico. Tercera Edición - 1966 -(Pag.
113 - 158)
- 2- Goodman y Gilman Bases Farmacológicas de la Teraéuti-
ca. Editorial Hispano Americana. -
1962- (Pag. 822 - 860).
- 3- La Hipertensión Nociones Prácticas Televisadas por
Eidophor (1. 2. 3. 4).
- 4- Hipertensión Nociones Prácticas. CIBA.
- 5- Profesor Lorenzo Velás-
quez Terapéutica con sus Fundamentos de
Farmacología Experimental (Pag. 939
- 959).
- 6- Diagnóstico de Hiperten-
sión Arterial Primaria.. 1a. y 2a. parte ...Merck Shar P & -
Dohme (I. A) Corp.
- 7- El Riñón, Corazón, Vasos
del Hipertenso..... CIBA.