

33
25



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE FÁRMACOS
ANTIHIPERTENSIVOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A
MARIBEL LÓPEZ GARCÍA

ASESORA: Ma. Eugenia R. Posada Galarza

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO 1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

270100



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.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
 FACULTAD DE ESTUDIOS
 SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
 Exámenes Profesionales

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
 PRESENTE

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Revisión Bibliográfica de Fármacos Antihipertensivos

que presenta La pasante: Maribel López García
 con número de cuenta: 8131731-8 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

A T E N T A M E N T E.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 10 de Septiembre de 199 8

PRESIDENTE M. en C. Luisa Martínez Aguilar L. M. A.

VOCAL Q.F.B. Ma. Eugenia R. Posada Galanza

SECRETARIO D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez

PRIMER SUPLENTE Q.F.B. José A. Ganduño Rosas

SEGUNDO SUPLENTE Q.F.B. Lidia Rangel Trujano

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN.

POR BRINDARME FORMACIÓN PROFESIONAL Y EL

PLACER DE COMPARTIR LOS CONOCIMIENTOS ADQUIRIDOS.

A LOS PROFESORES DE LA FES-C

CON GRATITUD Y RESPETO, POR

TRANSMITIRME SUS ENSEÑANZAS.

Y DE MANERA ESPECIAL A MI ASESORA DE TESIS:

PROFESORA MA. EUGENIA POSADA GALARZA

QUIEN CON ENTUSIASMO Y ESMERO DIRIGIÓ

ESTA INVESTIGACIÓN.

CON ADMIRACION Y RESPETO A MIS PADRES
POR SER MODELO DE FORTALEZA Y
CONSTANCIA. QUIERO COMPARTIR CON
USTEDES UN POCO DE LO MUCHO QUE HE
RECIBIDO Y DARLES EL RECONOCIMIENTO
DE ESTE TRABAJO.

A MIS HERMANOS:

EFRAIN, POR TU ENTUSIASMO Y TU
SENSIBILIDAD.

VICTOR, PORQUE SIEMPRE TIENES EL
EL CONSEJO CERTERO Y LA PALABRA
DE ALIENTO.

A LA FAMILIA JIMÉNEZ REYES

**PORQUE EN ELLOS HE ENCONTRADO UN AMBIENTE
DE MORALIDAD Y HONESTIDAD, QUE ME INCITAN
AL DESARROLLO PROFESIONAL Y ESPIRITUAL.**

**Y DE MANERA MUY ESPECIAL A YAZ,
POR SU AYUDA INCONDICIONAL EN TODO
MOMENTO, MI MAS PROFUNDO
AGRADECIMIENTO.**

A MIS DOS AMORES

MIGUEL

POR SER SIEMPRE EL COMPAÑERO FIEL,
QUIERO COMPARTIR CONTIGO ESTE
MOMENTO TAN IMPORTANTE EN MI
VIDA, ME SIENTO AFORTUNADA DE
ESTAR A TU LADO.

MIGUELITO

PORQUE EN TU MUNDO DE FANTASÍA Y JUEGO
LE DAS A MI VIDA UN MATIZ DE INMENSA ALEGRÍA.

ÍNDICE

CAPÍTULO I

1.0.0. GENERALIDADES.	2
1.1.0. Presión arterial.	2
1.1.1. Regulación de la presión arterial.	2
1.2.0. Hipertensión arterial.	7
1.2.1. Clasificación de la hipertensión.	8
1.2.2. Factores que indican un pronóstico de hipertensión.	8
1.2.3. Hipertensión esencial y secundaria.	9
1.3.0. Fármacos antihipertensivos.	9
1.3.1. Fármaco antihipertensivo ideal.	10
1.3.2. Fármacos antihipertensivos en el mercado mexicano.	12

CAPÍTULO II

2.0.0. FARMACOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN.	13
2.1.0. Vasodilatadores.	13
2.1.1. Hidralazina.	14
2.1.2. Diazóxido.	16
2.1.3. Nitroprusiato.	18
2.1.4. Minoxidil.	20
2.2.0. Diuréticos.	21
2.2.1. Estructuras químicas.	23
2.2.2. Indicaciones terapéuticas.	26
2.2.3. Farmacodinamia.	26
2.2.4. Farmacocinética.	30

2.2.5. Reacciones adversas.	32
2.2.6. Uso en el embarazo.	33
2.2.7. Interacciones medicamentosas.	33
2.2.8. Dosis.	34
2.2.9. Perspectivas.	35
2.3.0. Bloqueadoras de neuronas adrenérgicas.	36
2.3.1. Reserpina.	36
2.3.2. Guanetidina.	39
2.4.0. Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO).	43
2.4.1. Pargilina.	48
2.5.0. Bloqueadores de los receptores adrenérgicos alfa.	51
2.5.1. Fentolamina.	51
2.5.2. Fenoxibenzamina.	52
2.5.3. Prazosina, doxazosina, terazosina.	54
2.6.0. Fármacos de acción central.	57
2.6.1. Metildopa	57
2.6.2. Clonidina.	60
2.7.0. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II y bloqueadores de los receptores AT₁.	62
2.7.1. Estructuras químicas.	62
2.7.2. Indicaciones terapéuticas.	65
2.7.3. Farmacodinamia.	65
2.7.4. Farmacocinética.	66
2.7.5. Reacciones adversas.	67
2.7.6. Interacciones medicamentosas.	68
2.7.7. Dosis.	69
2.8.0. Bloqueadores de los canales de calcio.	72

2.8.1. Estructura química.	72
2.8.2. Indicaciones terapéuticas.	76
2.8.3. Farmacocinética.	77
2.8.4. Farmacodinamia.	79
2.8.5. Reacciones adversas.	82
2.8.6. Interacciones medicamentosas.	82
2.8.7. Uso en el embarazo.	83
2.8.8. Dosis.	84
2.9.0. Bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta.	84
2.9.1. Estructura química.	85
2.9.2. Indicaciones terapéuticas.	90
2.9.3. Farmacodinamia.	90
2.9.4. Farmacocinética.	92
2.9.5. Reacciones adversas.	92
2.9.6. Interacciones medicamentosas.	93
2.9.7. Uso en el embarazo.	94
2.9.8. Dosis.	95
CONCLUSIONES	96
BIBLIOGRAFÍA	98

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es un problema de salud pública que conduce a complicaciones mortales de no ser tratada adecuada y oportunamente de ahí la importancia de los fármacos antihipertensivos.

El objetivo de esta tesis es realizar la REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS EXISTENTES EN EL MERCADO MEXICANO.

La inquietud del desarrollo de esta investigación surge ante la necesidad de recopilar la información científica dispersa que existe a la fecha, con relación a estos fármacos, para aportar un recurso de apoyo principalmente al farmacéutico que se desempeñan en la actividad clínica, así como un medio de consulta para los Químicos Farmacéuticos Biólogos, alumnos y profesionales de las Ciencias de la Salud y todos aquellos interesados en la hipertensión arterial y/o los fármacos antihipertensivos.

CAPITULO I

1.0.0. GENERALIDADES

1.1.0. PRESIÓN ARTERIAL

Es la fuerza que ejerce la sangre sobre la pared de las arterias por unidad de área (cm^2). Por lo general se expresa como la relación de la presión sistólica con la presión diastólica en milímetros de mercurio (mm Hg). La relación normal promedio es de 120/90 mm Hg. (35)

1.1.1. REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL.

1. REGULACIÓN NERVIOSA.

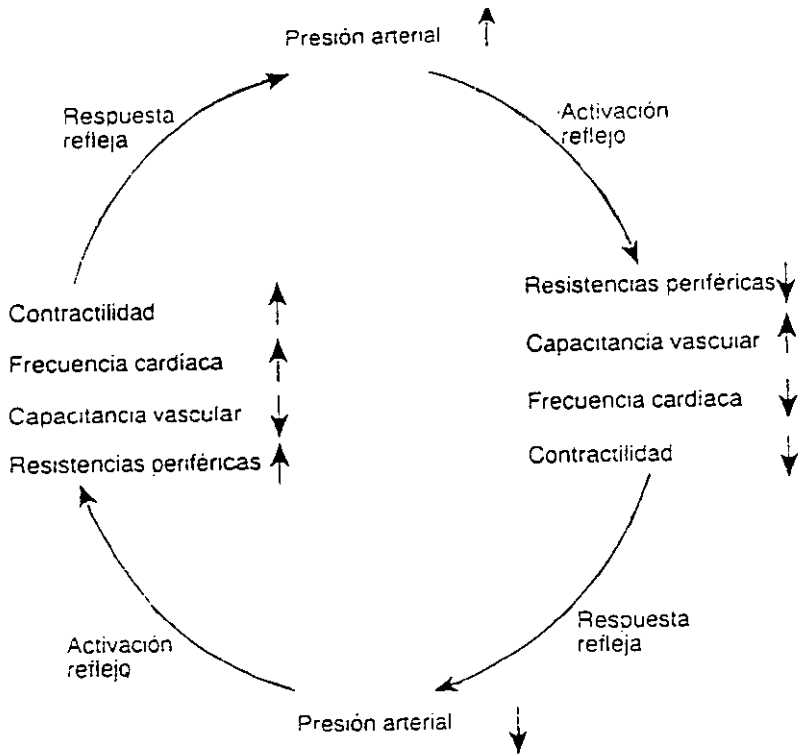
Se realiza a través de varios arcos reflejos, cuyos receptores se encuentran en distintas zonas del árbol vascular. La información recogida por estos receptores llega a los centros nerviosos de control donde se acelera la respuesta, que se hace efectiva a través del sistema nervioso vegetativo.

Los principales centros de la regulación de la función cardiovascular se localizan a nivel bulbar, aunque esta zona recibe funciones moduladoras del hipotálamo y la corteza cerebral. Sin embargo, ciertas reacciones vasomotoras se regulan a través de arcos reflejos espinales, dichos centros son: Médula espinal, centros bulbares, hipotálamo, corteza cerebral.

De acuerdo con la ubicación de estos receptores, se consideran dos tipos de reflejos:

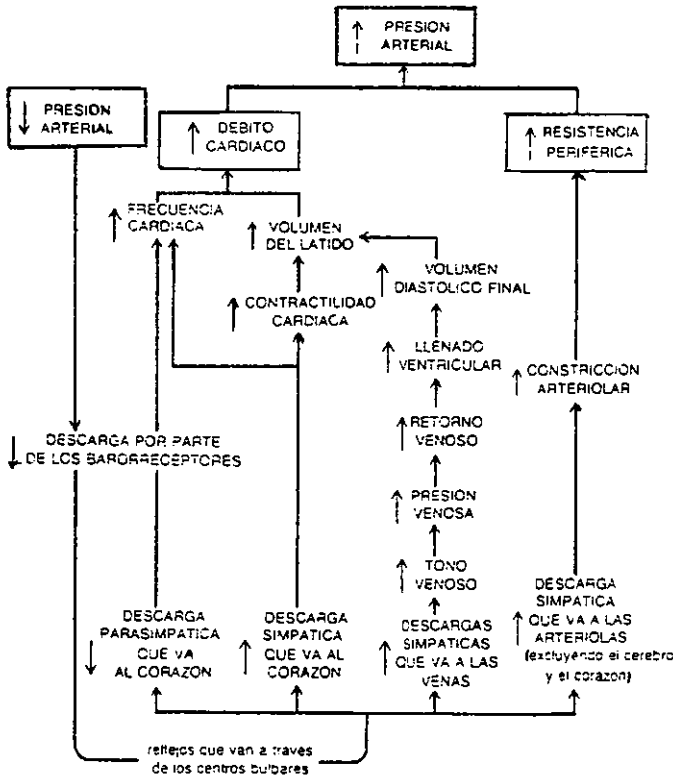
a) Reflejos extrínsecos: sus receptores se encuentran fuera del sistema cardiovascular. Ellos son responsables de los cambios de presión arterial cuando se originan por estímulos como frío, dolor o la distensión.

Esquema I-A. Esquema que muestra las respuestas barorreflejas que se producen ante la presión arterial.



b) Reflejos intrínsecos: Se originan en receptores situados dentro del sistema cardiovascular. El sistema barorreceptor (su función es oponerse o amortiguar cualquier cambio de presión, esquema I-A), quimiorreceptores (detectan los cambios químicos que se producen en la sangre su función es participar activamente en el control de la respiración) y la respuesta isquémica central, están directamente relacionados con el control de la presión arterial.

Esquema I-B. Factores cardiovasculares que influyen sobre la presión arterial.



Junto a éstos hay otros tipos de reflejos que intervienen en diversas variables cardiocirculatorias, que como la frecuencia cardíaca o el volumen del líquido extracelular, tienen directa relación con la regulación de la presión arterial (esquema I-B). Estos receptores se encuentran en las grandes venas, las aurículas y los ventrículos. (67)

2. REGULACIÓN HORMONAL.

Los distintos sistemas hormonales se agrupan en dos grandes apartados: hipertensores e hipotensores. Ambos sistemas pueden actuar sobre la presión arterial a través de dos mecanismos:

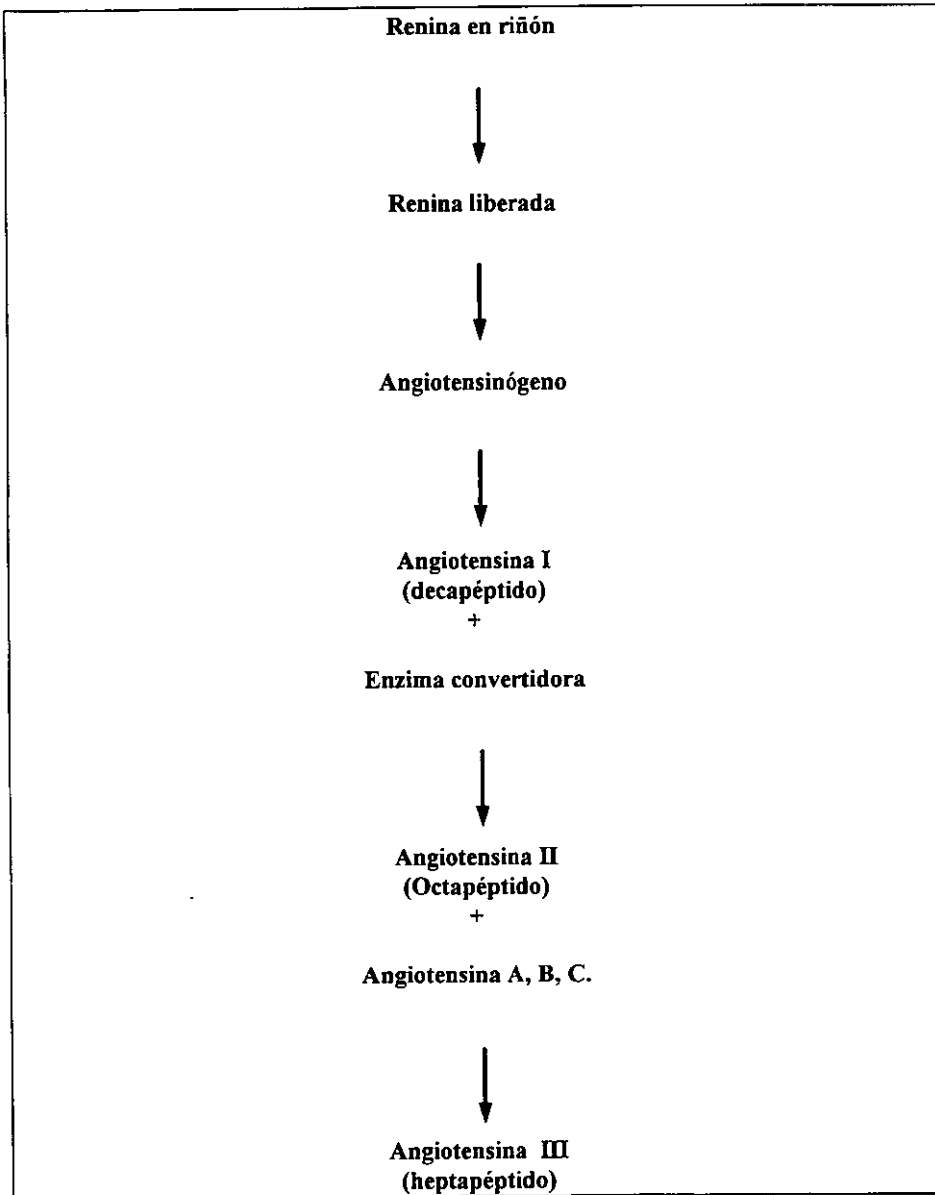
- a) Ejerciendo efectos a nivel hemodinámico, es decir, modificando, las resistencias vasculares, el tono venoso o la dinámica cardíaca.
- b) Por medio de acciones renales que, interviene en el control de volumen del líquido extracelular.

Sistemas hipertensores:

Catecolaminas, liberación de noradrenalina y adrenalina.

Sistema renina-angiotensina. La hipotensión y la actividad simpática producen en el aparato yuxtaglomerular renal, la secreción de renina. Esta enzima, actuando sobre su sustrato el antiotensinógeno, determina la formación de un decapeptido: la angiotensina I (Cuadro I-C). Apartir de ésta y por acción de la enzima de conversión se forma la angiotensina II y posteriormente la formación de angiotensina III. La hormona más activa del sistema es la angiotensina II. Esta produce vasoconstricción generalizada. Aumenta la reabsorción renal de sodio y agua, estimula tanto el nivel central como periférico, la actividad nerviosa simpática.

Cuadro I-C. Metabolismo de la Renina.



Vasopresina. Llamada también hormona antidiurética, segregada por la neurohipófisis, tiene como principal función la reabsorción renal de agua a nivel del túbulo colector. La hipotensión estimula su secreción, a través de sus acciones renales participa en la homeostasis del volumen del líquido extracelular. A dosis bajas tiene efectos vasoconstrictores. Por tanto existen 2 vías de regulación de la presión arterial: sus efectos vasculares y sus acciones renales.

C. REGULACIÓN RENAL.

Cuando la presión arterial se eleva, fuera de los límites normales se pone en marcha el fenómeno *diuresis de presión*, que determina una mayor excreción renal de agua y por tanto disminución de la presión arterial. Lo contrario se produce si ocurre hipotensión. (67)

1.2.0. HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

La hipertensión arterial es un problema de salud pública que es común, asintomática, fácil de detectar, por lo general sencilla de tratar y que con frecuencia conduce a complicaciones mortales de no normalizarla. En México la padece el 22% de la población adulta. (55)

Debido a que no hay ninguna línea divisoria entre la presión arterial normal y alta, se han establecido niveles arbitrarios para determinar a las personas que tienen un mayor riesgo de sufrir algún desenlace cardiovascular negativo, a los que obtendrán un beneficio del tratamiento, o ambos. Estas definiciones no sólo deben de tomar en cuenta el nivel de la presión diastólica sino también el de sistólica, la edad, peso, sexo y la raza. Por ejemplo, los pacientes con presión diastólica mayor de 90 mm Hg presentarán una reducción importante en la morbilidad y mortalidad con un tratamiento adecuado. Por lo tanto, éstos son

pacientes con hipertensión y que deben ser sujetos a un tratamiento. En el varón menor a 45 años una presión mayor a 130/90 mm de Hg puede ser alta. (33)

1.2.1. CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN.

Como las lecturas de presión arterial en muchos individuos son sumamente variables, el diagnóstico de la hipertensión debe establecerse sólo después de que se nota elevación de tres lecturas realizadas en ocasiones distintas, de ordinario durante un periodo de varios meses, a menos de que los aumentos sean intensos o se acompañen de síntomas.

La hipertensión se puede clasificar de acuerdo a los valores de presión de la siguiente manera:

1. Hipertensión ligera: 140 a 159 / 90 a 99 mm Hg.
2. Hipertensión moderada: 160 a 179 / 100 a 109 mm Hg.
3. Hipertensión severa: 180 a 209 / 100 a 119 mm Hg.
4. Hipertensión maligna: 210/120 mm Hg. (18)

1.2.2. FACTORES QUE INDICAN UN PRONÓSTICO DE HIPERTENSIÓN.

- * Raza negra
- * Juventud
- * Sexo masculino
- * Presión diastólica siempre mayor de 115 mm de Hg
- * Tabaquismo
- * Diabetes mellitus

* Hipercolesterolemia

* Obesidad

* Signos de lesión de algún órgano

A. Cardíaco.

B. Ocular.

C. Renal.

D. Sistema nervioso: Accidentes cerebrovasculares. (20)

1.2.3. HIPERTENSIÓN ESENCIAL Y SECUNDARIA.

La hipertensión puede ser esencial (sin causa aparente) o secundaria (identificada por una causa específica). En el cuadro I-D se presenta la frecuencia de estas dos formas de hipertensión en la población hipertensa. (37)

Cuadro I-D. Frecuencia de la hipertensión

DIAGNÓSTICO	POBLACIÓN (%)
Hipertensión esencial	94
Hipertensión secundaria	6

1.3.0. FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS.

Los individuos con una enfermedad relativamente ligera, sin datos de lesión orgánicos, que no son tratados durante 7 ó 10 años, tiene un alto riesgo de presentar complicaciones importantes, aterosclerosis y lesiones orgánicas en relación a la hipertensión misma, por

ejemplo, cardiomegalia, insuficiencia cardiaca congestiva, retinopatía, enfermedad cerebrovascular o insuficiencia renal.

Los fármacos antihipertensivos son utilizados con el fin de actuar sobre la presión arterial elevada existente en los hipertensos, se han utilizado una variedad de éstos fármacos y en la actualidad existen fármacos verdaderamente activos en dicho proceso. (2)

1.3.1. EL FÁRMACO ANTIHIPERTENSIVO IDEAL.

Las condiciones que debe tener un fármaco antihipertensivo ideal son las siguientes:

- * Debe ser activo por vía oral y por las vías parenterales.
- * Debe provocar un descenso de la presión arterial en forma progresiva hasta alcanzar los niveles normales o convenientes.
- * Dichos valores tensionales han de producirse tanto en posición de pie como acostada.
- * El fármaco ha de ejercer una acción antihipertensiva sostenida durante la administración prolongada de la misma.
- * Debe producirse alivio de los síntomas subjetivos.
- * Debe producirse un retroceso o una mejoría manifiesta del estado cardiaco anormal, evidenciado por los signos radiológicos y electrocardiográficos.
- * Debe producir el restablecimiento de la función renal si estaba alterada y de las lesiones retinianas.
- * No ha de provocar reacciones adversas ni hipotensión ortostática.
- * No debe producir tolerancia.
- * El fármaco debe ser económico, ya que ha de utilizarse en tratamientos prolongados.

La búsqueda de fármacos antihipertensivos prosigue por que no se ha encontrado el fármaco ideal. (33)

1.3.2. FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS EN EL MERCADO MEXICANO.

Cuadro I-E. Resumen los fármacos antihipertensivos en el mercado mexicano.

MODO DE ACCIÓN	FÁRMACO
Vasodilatadores	Hidralazina, diazóxido, minoxidil, nitroprusiato .
Diuréticos	Diuréticos de la tiazida, furosemida, bumetanida, espironolactona, triamtereno.
Bloqueadores de neuronas adrenérgicas	Reserpina, guanetidina.
Inhibidores MAO	Pargilina
Bloqueadores de receptores adrenérgicos alfa	Fenoxibenzamina, fentolamina, prazosina, doxazosina, terazosina.
Fármacos de acción central	Metildopa, clonidina.
IECA y bloqueadores de receptores de angiotensina (AT ₁).	Cilazapril, fosinopril, lisinopril, captopril, enalapril, benazepril, quinapril,* ramipril,* moexepiril, losartán.
Bloqueadores de los canales de calcio.	Amlodipina, diltiazem, felodipina, verapamil, isradipina, nifedipina, nicardipina,* nitrendipina.*
Bloqueadores beta	Acebutalol, atenolol, metoprolol, alprenolol, lavetolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, timolol, pindolol, sotalol,* esmolol,* carteolol,* betaxolol.*

* Fármacos existentes en otros mercados.

CAPITULO II

2.0.0. FARMACOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN.

2.1.0. VASODILATADORES.

Los vasodilatadores dilatan las arteriolas y tienen un efecto relativamente escaso en las venas. Disminuyen así la resistencia periférica y la presión arterial sin producir hipotensión postural. Por desgracia, el descenso de la presión arterial desencadena una respuesta simpática refleja que genera un aumento de la frecuencia cardíaca y de la liberación de renina, lo que compensa en parte los efectos hipotensores primarios de estos medicamentos.

El empleo de los vasodilatadores en el tratamiento de la hipertensión arterial se ve limitado por la taquicardia refleja. Suele utilizarse con un diurético y un bloqueador beta adrenérgico en lo que se ha denominado tratamiento triple estándar, en el, el bloqueador beta evita la taquicardia y el diurético aumenta la eliminación de sal y agua.

Estos fármacos suelen emplearse en el tratamiento de la hipertensión grave y en las crisis hipertensivas.

Los fármacos que se analizan son:

- * Hidralazina
- * Diazóxido
- * Nitroprusiato
- * Minoxidil

Entre los inconvenientes que producen los vasodilatadores directos tenemos: para la hidralazina una reacción lupoide y palpitaciones; para el minoxidil un incremento de la

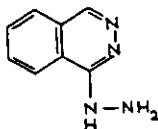
retención de agua y sodio, así como inducción de hipertricosis; para el diazóxido hiperglucemia y para el nitroprusiato sódico, al ser una sal de ácido cianhídrico, acumulación de iones cianuro, dando lugar a una intoxicación grave.

El diazóxido y el nitroprusiato sódico se suelen emplear por vía I.V. para tratar crisis hipertensivas. (10)

2.1.0. HIDRALAZINA.

Nombre químico: 1-hidracrinofalacina.

Estructura química:



Fórmula molecular: C₈ H₈ N₄

P.M. 160.18 g/mol.

Indicaciones terapéuticas: Hipertensión. (22)

Farmacodinamia: Los vasodilatadores en general provocan un descenso de la presión arterial sistólica, diastólica, media en posición supina y erécta. Por vía oral el efecto comienza a la hora aproximadamente y dura de 4 a 8 hrs con aumento del volumen minuto cardíaco.

Los vasodilatadores producen un aumento manifiesto del gasto cardíaco, el volumen sistólico y de la frecuencia, con disminución de la resistencia periférica por vasodilatación.

El caudal plasmático renal se eleva, con poco aumento de la filtración glomerular, a pesar

del descenso de la presión arterial, lo que indica vasodilatación renal; la circulación cerebral aumenta por disminución de la resistencia cerebro vascular -vasodilatación-.

Provocan una liberación de renina, con aumento de su actividad plasmática. Además provoca cierta retención renal de sodio, con la consiguiente retención de agua; parece ser dicha retención de sodio se debe en parte, a la angiotensina formada a partir de la renina.

En cuanto a fenómenos de estimulación cardíaca, son de naturaleza refleja a partir de los barorreceptores como consecuencia del descenso de la presión arterial y se realiza a través de una estimulación simpática, no inhibida por dichos fármacos. (70)

La hidralazina puede tener cierto efecto sobre el SNC, se sugiere que su acción primaria esta a nivel de la arteriola.

La hidralazina también inhibe varios sistemas enzimáticos, incluyendo a la dopa-descarboxilasa y a la histidin-descarboxilasa e inactiva a las dos sustancias peptídicas presoras, ferentatina y angiotensina. Además la hidralazina revierte o bloquea el efecto vasopresor de muchas sustancias como la noradrenalina, la adrenalina, la histamina, la vasopresina, las sales de bario, etc., sugiriendo un efecto directo sobre las arteriolas parecido al de los nitritos. Este fármaco quela ciertos, pero no todos metales de los que se encuentran rastros en el organismo, especialmente el cobre. Esto ha llevado a la suposición de que la hidralazina actúa quelando algún metal o metales relacionados con las enzimas necesarias para la contracción. (31)

Farmacocinética: Se absorbe bien por tubo digestivo, su biodisponibilidad es del 20%. Se une a proteínas un 88%. La hidralazina sufre acetilación en intestino y/o hígado. La vida media es de 1 hr. La hidralazina se combina con rapidez con alfa-cetoácidos circulantes para

formar hidrazonas, y el principal metabolito que se recupera del plasma es la hidralazina ácido pirúvico hidrazona. Este metabolito tiene vida media más prolongada que la hidralazina, pero no parece ser muy activo. La concentración plasmática máxima de la hidralazina y el efecto hipotensivo máximo de esta última transcurre de 30 a 120 minutos luego de la ingestión, el efecto hipotensivo puede durar 12 hrs. La hidralazina atraviesa la barrera placentaria y también pasa a la leche materna. (20)

Reacciones adversas: Los vasodilatadores pueden causar síntomas anginosos, enrojecimiento, cefaleas, desvanecimientos, obstrucción nasal, hipertricosis, disfunción sexual, alopecia, alteraciones visuales, retención de líquidos, ganancia de peso. La hidralazina puede presentar además reacción lupoides. (2)

Interacciones medicamentosas:

a) La hidralazina es capaz de exagerar la hipotensión que producen los antiarrítmicos, sobre todo la quinidina.

b) Existe sinergismo de la hidralazina con la reserpina, guanetidina, bloqueadores adrenérgicos beta. (32)

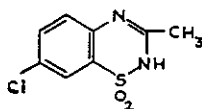
Uso en el embarazo: Por vía oral se ha empleado ampliamente para tratar la hipertensión y por vía parenteral se ha usado para tratar urgencias hipertensivas durante la gestación. (10)

Dosis: Vía oral 25 a 100 mg (2 veces al día) y por vía i.v. 20 a 40 mg (cuando hay necesidad urgente de disminuir la presión arterial). La dosis máxima recomendada es de 200 mg/día. (41)

2.1.2. DIAZÓXIDO.

Nombre químico: 7-Cloro-3-metil-2H-1,2,4 benzotiacida.

Estructura química:



Fórmula estructural: C₈ H₇ Cl N₂ O₂ S

P.M. 230.70 g/mol.

Nota: Esté fármaco es un derivado de la benzotiadiazina, al igual que los diuréticos tiazídicos, pero no causa diuresis. (32)

Indicaciones terapéuticas: El diazóxido se emplea en las crisis hipertensivas -fármaco de elección- que se acompaña de encefalopatía hipertensiva, en la trombosis y hemorragia cerebral, insuficiencia cardíaca aguda, toxemia del embarazo, así como la hipertensión maligna. (41)

Farmacodinamia: El diazóxido provoca hiperglucemia (lo que excluye un tratamiento antihipertensivo crónico) por inhibición de la secreción de insulina por el páncreas y, en parte, por liberación de catecolaminas. Esta elevación de la glucosa dura de 12 a 14 hrs., después de la inyección I.V. y puede ser contrarrestada por la administración de insulina y por fármacos hipoglucemiantes sintéticos que actúan por liberación de insulina.

El diazóxido hiperpolariza a las células del músculo liso arteriales al activar los canales de K⁺ sensibles a ATP. Esto genera la relajación del músculo liso vascular. (32)

Farmacocinética: Del 20 al 50% del fármaco se elimina por riñones, y el resto se metaboliza en el hígado dando lugar a 3-hidroxiometil y 3-carboxi. El tiempo de vida media

plásmatico del diazóxido es de 20 a 60 hrs. La respuesta hipotensiva al medicamento es de 4-20 hrs.

La inyección de una dosis rápida i.v. disminuye la presión arterial en el transcurso de 30 seg. y alcanza el efecto máximo en 3 a 5 min. (36)

Reacciones adversas: Las comunes para los vasodilatadores (ver hidralazina) e hiperglucemia.

Interacciones medicamentosas: No se deben administrar diuréticos ya que los pacientes con hipertensión maligna tienen a menudo disminución de volumen. (47)

Uso en en embarazo: El diazóxido relaja el músculo liso uterino y puede suspender el trabajo de parto cuando se emplea. Debe utilizarse solo en crisis hipertensivas y valorar el riesgo. (61)

Dosis: La dosis mínima por vía i.v. rápida es de 50 a 100 mg (en intervalos de 5 a 10 min), hasta que desciende la presión a la deseada. Por vía i.v. lenta 15 a 30 mg/min. (69)

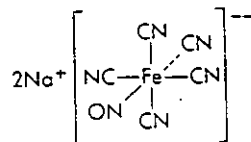
2.1.3. NITROPRUSIATO.

Nombre químico: Nitroferricianuro sódico.

Fórmula molecular: $\text{Na}_2 \text{Fe}(\text{CN})_5 \text{NO}$.

P.M. 261.85 g/mol

Estructura química:



Indicaciones terapéuticas: Crisis hipertensivas. (23)

Farmacodinamia: Se metaboliza en las células del músculo liso hacia su metabolito activo, óxido nítrico. Este último activa la guanilato ciclasa, lo cual genera la formación de cGMP y vasodilatación. La activación metabólica del nitroprusiato es catalizada por un sistema generador de óxido nítrico. (48)

Farmacocinética: El nitroprusiato es una molécula inestable que se descompone en condiciones fuertemente alcalinas y cuando queda expuesto a la luz; para que sea eficaz debe aplicarse por vía i.v. lenta continúa. El inicio de la acción ocurre a los 30 seg; el efecto hipotensivo máximo aparece antes de 2 seg y cuando se suspende la administración, el efecto desaparece antes de los 3 seg.

El metabolismo del nitroprusiato en el músculo liso se inicia por su reducción, que va seguida por liberación de cianuro y después de óxido nítrico. El cianuro se metaboliza mediante la rodanasa hepática hacia el tiocianato, que se elimina casi por completo en la orina. La vida media de la eliminación del tiocianato es de tres días en pacientes normales o mucho mas prolongada en sujetos con insuficiencia renal. (2)

Reacciones adversas: El nitroprusiato sódico es un fármaco peligroso y su administración debe ser estrechamente vigilada; cuando la administración I.V. es demasiado rápida, el fármaco intacto puede provocar una intensa caída de la presión arterial, acompañada de taquicardia y sudor frío, lo que puede ser grave aún mortal. Debido a la formación de tiocianato a partir del cianuro puede aparecer anorexia, náuseas, vómitos, astenia, depresión psíquica, calambres y trastornos psíquicos, como desorientación, delirio, alucinaciones, hasta llegar al coma mortal. Todos estos trastornos ceden al interrumpir la administración

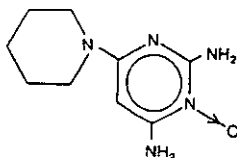
del fármaco. Cuando el tratamiento dura más de tres días es conveniente la determinación del tiocianato en la sangre, cuyo nivel no debe de exceder de 10 mg/100 ml. (11)

Dosis: 0.25 A 1.5 mcg/Kg/min. (16)

2.1.4. MINOXIDIL.

Nombre químico: 6-(1-piperidinil)-2,4-piridinadiamino-3-oxido.

Estructura química:



Fórmula molecular: C₉H₁₅N₅O

P.M. 209.25 g/mol. (66,70)

Indicaciones terapéuticas: Hipertensión severa, hipertensión maligna acelerada, se usa en combinación con bloqueadores beta, diuréticos y otros fármacos antihipertensivos. (37)

Farmacodinamia: El minoxidil se metaboliza mediante la sulfotransferasa hepática hacia la molécula activa minoxidil N-O sulfato (44); la formación de este metabolito activo constituye una vía menor de eliminación metabólica del minoxidil. El sulfato de minoxidil relaja el músculo liso vascular en sistemas aislados en los cuales el fármaco original es inactivo. El sulfato de minoxidil activa los canales de potasio regulados por ATP. Al abrir dichos canales en el músculo liso y así permitir el flujo de salida de este elemento ocurre hiperpolarización del músculo liso y relajación del mismo. (61)

Farmacocinética: Se absorbe bien por tubo digestivo. La concentración plasmática máxima ocurre en 1 hr. El efecto hipotensor máximo ocurre más tarde quizá debido al retraso del metabolito activo. Solo 20% del medicamento absorbido se excreta sin cambios en la orina, y la principal vía de eliminación es mediante metabolismo hepático. El principal metabolito del minoxidil es el conjugado glucorónido en la posición N-óxido en el anillo de pirimidina. Este metabolito es menos activo que el minoxidil pero persiste más tiempo en el organismo. La vida media del minoxidil es de 3 a 4 hrs, su duración de acción es de 24 hrs o más. (2)

Reacciones adversas: cardiovasculares, hipertricosis y retención agua y sal. (68)

Uso en el embarazo: Es absorbido sistémicamente y secretado en la leche materna. No debe ser empleado en mujeres embarazadas o en periodo de lactación. Este fármaco es clasificado por la FDA como categoría C para su uso durante el embarazo. (11)

Dosis: Mayores de 12 años, inicialmente 5 mg/día, esta dosis debe ser incrementada gradualmente a 10, 20, 40 mg/día, dividiendo las dosis 2 o 3 veces. La dosis máxima es de 100 mg/día. Menores de 12 años: Dosis inicial 0.2 mg/kg/día. Dosis de mantenimiento 0.4 a 1 mg/Kg/día. Dosis máxima 50 mg/día. (16)

2.2.0. DIURÉTICOS.

Los diuréticos tiazídicos, otras benzosulfamidas relacionadas y los diuréticos de acción rápida (furosemida, bumetanida) tienen mayor efecto antihipertensivo con respecto a los diuréticos que ahorran potasio (espiranolactona, triamtereno).

Los diuréticos mercuriales no se usan como antihipertensivos debido a que se administran por vía parenteral y producen efectos secundarios tóxicos.

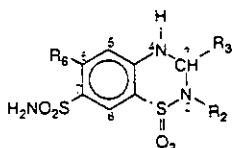
Los diuréticos que actúan inhibiendo la anhidrasa carbónica y los diuréticos xánticos tienen poca a ninguna actividad antihipertensora notable. Los diuréticos que se incluyen son:



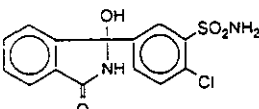
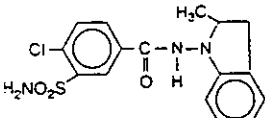
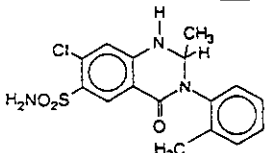
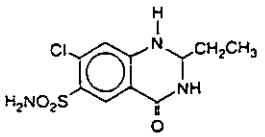
- * Diuréticos de la tiazida
- * Furosemida
- * Bumetanida
- * Espiranolactona
- * Triamtereno

2.2.1. Estructuras químicas.

a) **Diuréticos de la tiazida.** Los fármacos que se muestran en el cuadro 2-A, son indiferentemente llamados tiazidas, benzotiazidas o diuréticos sulfonamídicos. El grupo sulfamilo es esencial para su actividad.

Cuadro N° 2-A. Estructuras químicas de los diuréticos de la tiazida.



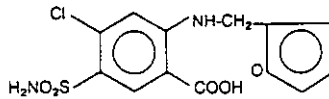
Fármaco	Estructura	Potencia relativa	Absorción oral	t _{1/2}
Bendroflumetiazida	$R_2 = H, R_3 = CH_2$  , $R_6 = CF_3$	10	Casi completa	3 a 3.9 h
Benzotiazida	$R_2 = H, R_3 = CH_2 - S - CH_2$  $R_6 = Cl$ (insaturado entre C3 y N4)	1	DI	DI
Clorotiazida	$R_2 = H, R_3 = H, R_6 = Cl$ (insaturado entre C3 y N4)	0.1	10 a 21%	1.5 h
Hidroclorotiazida	$R_2 = H, R_3 = H, R_6 = Cl$	1	65 a 75%	2.5 h
Hidroflumetiazida	$R_2 = H, R_3 = H, R_6 = CF_3$	1	~50%	12 a 27 h
Metilclorotiazida	$R_2 = CH_3, R_3 = CH_2Cl, R_6 = Cl$	10	DI	DI
Polotiazida	$R_2 = CH_3, R_3 = CH_2SCH_2CF_3,$ $R_6 = Cl$	25	Casi completa	~26 h
Triclorometiazida	$R_2 = H, R_3 = CHCl_2, R_6 = Cl$	25	DI	2 a 7 h
Clortalidona		1	60 a 70%	44 h
Indapamida		20	Casi completa	10 a 22 h
Metolazona		10	~65%	4 a 5 h
Quinetazona		1	DI	DI

DI: datos insuficientes.

b) Furosemina.

Nombre químico: 4 - Cloro - 2 (furfuril-amina) - 5 Sulfanil ácido benzoico.

Estructura química



Formula molecular: C₁₂ H₁₁ Cl N₂ O₅ S

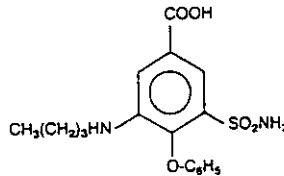
P.M. 330.7 g/mol.

(4)

c) Bumetanida.

Nombre químico: 3 - butilamino - 4 - fenoxi - 5 - Sulfanobenzoico ácido.

Estructura química:



Formula molecular: C₁₇ H₂₀ N₂ O₅ S

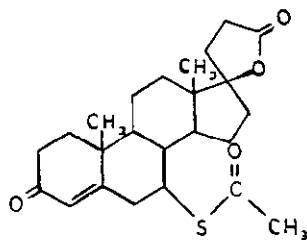
P.M. 364.4 g/mol.

(2)

d) Espironolactona.

Nombre químico: 7-acetiltilia-17-Hidroxi-3-oxo-pregn-4-ene-21-carboxílico ácido.lactona

Estructura química:



Formula molecular: C₂₄H₃₂O₄S

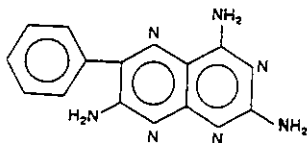
P.M. 416.6 g/mol.

(60)

e) Triamtereno.

Nombre químico: 2, 4, 7 - triamino - 6 - Fenilpteridina

Estructura química:



Fórmula molecular: C₁₂N₇H₁₁

P.M. 169 g/mol

(68)

2.2.2. Indicaciones terapéuticas.

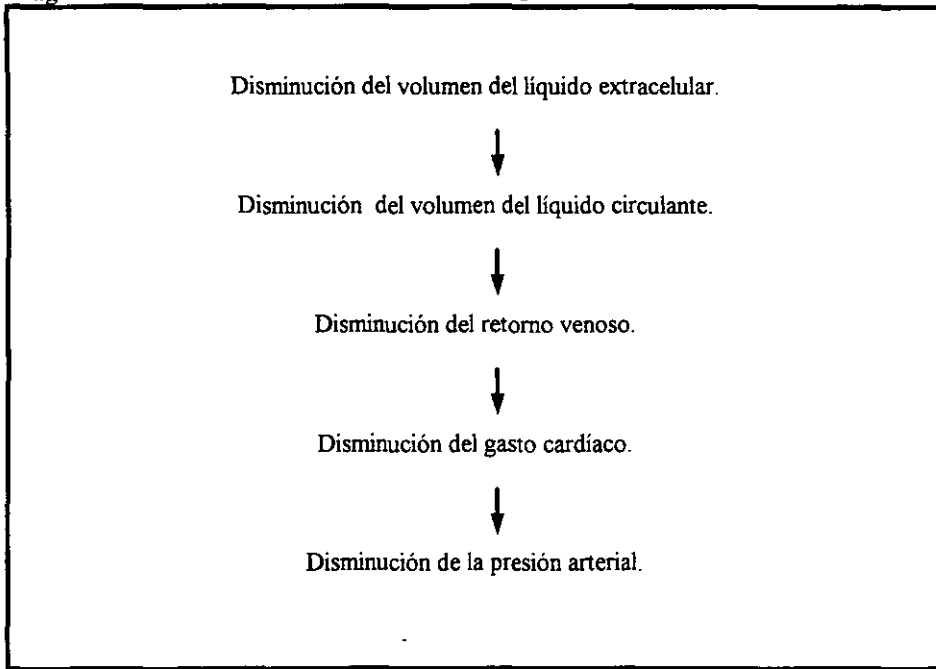
INDICACIONES TERAPEUTICAS	T	F	B	E	t
Crisis hipertensivas	No	Si	Si	No	No
Hipertensión	Si	Si	Si	Si	Si
Edema derivado de cardiopatías, hepatopatías y nefropatías	Si	Si	Si	Si	Si
Edema cerebral o pulmonar	Si	Si	Si	Si	Si
Edema por quemadura	Si	Si	Si	Si	Si
Hipopotasemia / hipomagnesemia por diuréticos.	No	No	No	Si	Si

Cuadro Nº 2-B. Indicaciones terapéuticas de los diuréticos. T: Tiazidas, F: Furosemida, B: Bumetanida, E: Espironolactona, t: triamtereno.

2.2.3. Farmacodinamia.

El efecto antihipertensivo de los diuréticos se debe a la inhibición de la reabsorción de sodio en los túbulos renales provocando una disminución del volumen del líquido corporal. En el diagrama 2-C se plasma la secuencia de acciones farmacológicas generales de éstos fármacos.

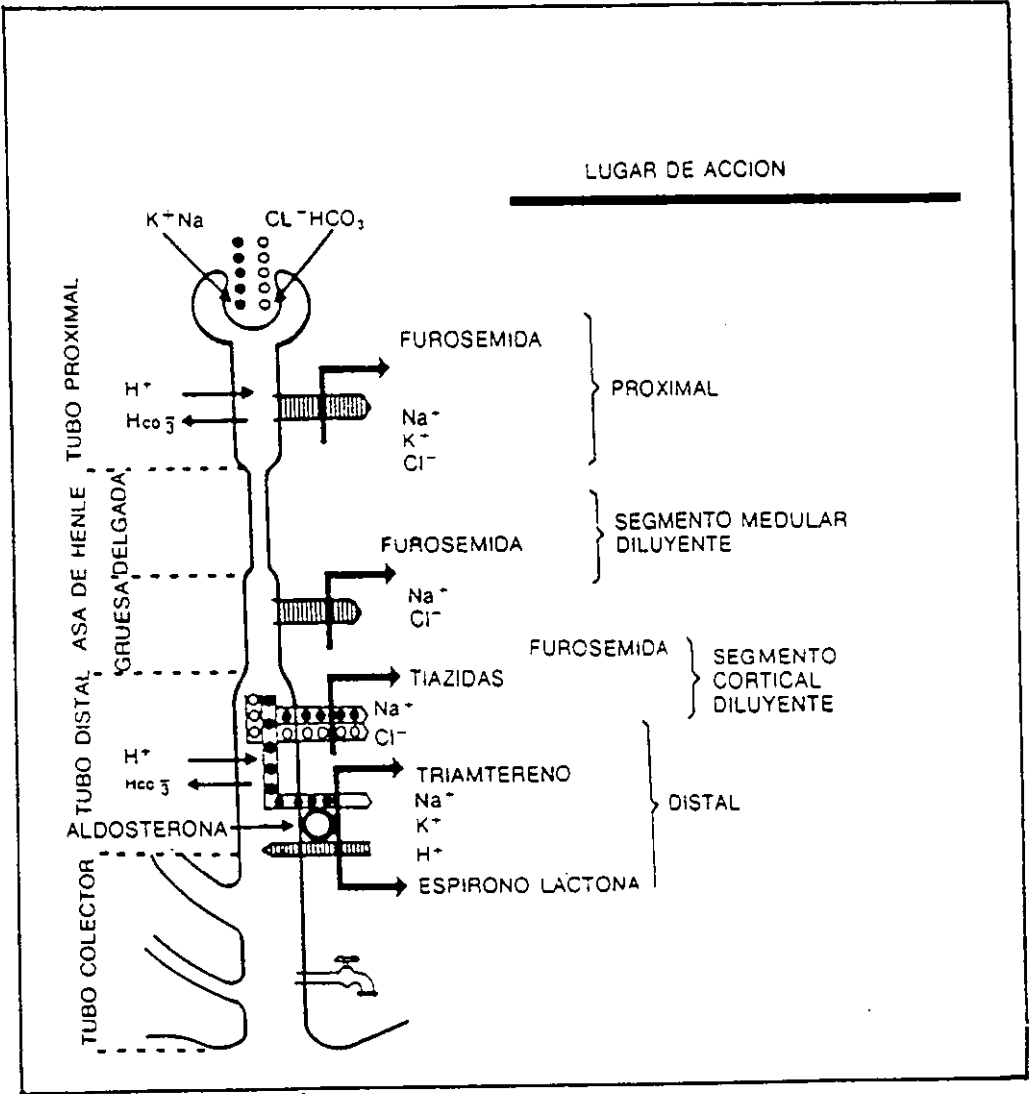
Diagrama 2-C. Secuencia de acciones farmacológicas de diuréticos.



Los mecanismos del efecto diurético se pueden esclarecer parcialmente esbozando los sitios dentro del riñón, en los cuáles pueden actuar estos fármaco (figura 2-D)

a) Tiazidas: actúan primordialmente en el túbulo renal distal inhibiendo la resorción de NaCl (al antagonizar al cotransportador $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$) y favoreciendo la reabsorción de Ca^{++} el mayor aporte de $\text{Na}^+ \text{H}_2\text{O}$ al túbulo cortical da lugar a un incremento de la secreción de k^+ y H^+ . (55)

Figura 2-D. Esquema de una nefrona mostrando el lugar de acción de los diuréticos.



b) Furosemida: inhibe la reabsorción de electrolitos en la rama ascendente de Henle y en los túbulos distales. La excreción de los iones de Na^+ , K^+ , Cl^- aumentan y la excreción de agua es intensificada. (17)

c) Bumetanida: actúa directamente en la nefrona, sin modificar la filtración glomerular, pero inhibe la reabsorción tubular de sodio siendo su principal acción, actúa en el túbulo proximal en la rama ascendente de Henle, y en el túbulo distal. Tiene triple lugar de acción eso explica su potencia. Se postula que la bumetanida inhibe los grupos SH de enzimas que rigen el transporte activo de sodio en los túbulos renales. (6)

d) Espironolactona: es un antagonista farmacológico específico de la aldosterona, que actúa principalmente por fijación competitiva de los receptores mineralcorticoides sitio del intercambio Na^+ K^+ dependiente de la aldosterona, en el túbulo contorneado distal del riñón lo cual produce un aumento en la excreción de Na^+ y H_2O , mientras que se mantiene la homeostasia de K^+ y Mg^{++} .

La espironolactona es efectiva al disminuir la presión arterial sistólica, diastólica en muchos pacientes con hipertensión esencial, aún cuando la aldosterona se encuentra en los límites normales. (31)

e) Triamtereno: tiene acciones (natriuresis) semejantes a los antagonistas de la aldosterona. Sin embargo, actúa directamente sobre el túbulo distal y su acción persistente después de la suprarrenalectomía. Como la espironolactona, usualmente se usa en combinación con una tiazida, caso en el cual predominan los efectos de esta última y el triamtereno sólo contribuye con una reducción mínima de la pérdida de potasio. (55)

En el cuadro 2-E. Se presentan algunos efectos bioquímicos de los diuréticos.

Cuadro 2-E. Algunos efectos bioquímicos de los diuréticos.

EFEECTO	T	F	B	E	t
Hipokalemia y alcalosis hipocloremia	+	+	+	-	-
Hiperkalemia	-	-	-	+	+
Hiperglucemia	+	+	R	-	R
Azotemia	+	+	+	+	+
Hiperuricemia	+	+	+	+	+
Hiponatremia	+	R	R	R	R
Hipercalcemia	+	-	-	-	-

T: Tiazida, F: Furosemida, B: Bumetanida, S: Spiranolactona, t: triamtereno.
 +: se presenta, - : no se presenta, R: Rara vez se presenta.

2.2.4. Farmacocinética.

a) Tiazidas: tienen una larga duración de efecto. Para la hidroclorotiazida, metalozona, clortalidona su biodisponibilidad es del 65% para la bendroflumetiazida e indopamina la biodisponibilidad es del 100%. La biodisponibilidad no es directamente proporcional a la dosis.

La acción diurética ocurre 1 hr después de la administración de muchas tiazidas. El 7% se elimina como fármaco inalterado. La concentración máxima se alcanza de las 8-12 hrs. El tiempo de vida media no se modifica tras la administración crónica. Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y pasan a la leche materna. (9)

b) Furosemida: se absorbe rápidamente, aunque de manera incompleta del tracto gastrointestinal; su biodisponibilidad es de 60 a 70%. Tiene una vida media eliminación 1.5 hrs, aunque esta es prolongada en la insuficiencia renal y hepática. Se une en un 90% a

proteínas plasmáticas, casi exclusivamente a la fracción albúmina. Después de la administración I.V. la furosemida es el producto mayor en las primeras 4 hrs después de este tiempo, el glucorónido de furosemida y el metabolito amino libre son encontrados también. Entre 6 al 18 % de una dosis I.V. se encuentra en las heces de sujetos sanos. En la insuficiencia renal, esto se incrementa al 60%. La vida media de los neonatos es prolongada y es reducida en pacientes con enfermedad renal terminal, enfermedad cardíaca, hipertensión y enfermedad hepática. La furosemida cruza la barrera placentaria y se excreta en la leche.

La furosemida es un diurético potente, de rápida acción. Sus efectos son evidentes entre 0.5 a 1 hr después de una dosis oral permanece hasta 4-6 hrs; después de una administración I.V. sus efectos se presentan entre los 5 a los 120 minutos. (17)

c) Bumetanida: tiene una acción de comienzo rápido y de breve duración, comienza de los 30 a 90 minutos y una duración total de aproximadamente 4-5 hrs. La actividad farmacológica es más potente que la furosemida, no se observa hipocalcemia significativa. Se excreta por bilis al intestino y por riñón. La excreción renal se efectúa por filtración glomerular y secreción en los túbulos renales. (31)

d) Espironolactona: Es metabolizada en forma rápida y extensa, predominan los metabolitos azufrados y se considera que junto con la espironolactona, son los principales responsables de los efectos terapéuticos del fármaco. Aproximadamente 25 al 30% de la dosis administrada es convertida en carenona, se fijan más de 90% a las proteínas plasmáticas. La eliminación de metabolitos tiene lugar en forma aproximadamente igual en la orina y, por la excreción biliar de las heces. (9)

e) Triamtereno: Es rápidamente absorbido y excretado. Su biodisponibilidad es del 52%. Los signos de su acción aparecen a la hora después de su administración y su efecto dura 3 hrs. La diuresis declina gradualmente en 7-8 hrs, 20% es eliminado en forma de fármaco inalterado y 80% es eliminado en forma de varios metabolitos. El metabolito más importante es el sulfato hidroxitriamtereno, es farmacológicamente activo. La vida media del triamtereno es de 100 a 120 min. (2)

2.2.5. Reacciones adversas.

A) Generales: Después de una administración prolongada, puede presentarse una alteración del metabolismo hidroelectrolítico, como consecuencia del aumento de la diuresis.

Puede presentarse síntomas de una hipovolemia (sobre todo en pacientes de edad avanzada), como molestias circulatorias, pesadez de cabeza, mareos, sequedad de boca o trastornos visuales. En casos extremos deshidratación, colapso circulatorio y trastornos de la coagulación.

Cuando exista déficit de sodio puede manifestarse por la aparición de hipotensión ortostática, calambres en las pantorrillas, anorexia, debilidad, mareos, somnolencia, vómitos y estados de confusión mental.

Se puede reducir el nivel hemático de calcio. En los recién nacidos pueden depositarse sales de calcio en el tejido renal.

En algunas situaciones pueden presentarse trastornos gastrointestinales (náuseas, vómito, diarreas) otras reacciones alérgicas o alteraciones del cuadro hemático.

Raras veces se presenta shock anafiláctico, pero siempre representa una amenaza grave para la vida del paciente. Los pacientes pueden poner de manifiesto o empeorar los síntomas debidos a la obstaculización del flujo de orina.

B) Furosemida: Se han observado casos de pancreatitis, trastornos auditivos cuando este fármaco se inyecta con rapidez, especialmente cuando existe una insuficiencia renal. Puede empeorar una alcalosis metabólica previamente existente (por ejemplo cirrosis hepática descompensada). (17)

C) Furosemida, Tiazidas y Bumetanida. Disminuyen la capacidad para manejar máquinas. Pueden presentar un aumento de creatinina, urea en sangre, colessterina y triglicéridos. Pueden empeorar una diabetes manifiesta o pueden manifestar una diabetes latente.

Existe riesgo de que se presente agrandamiento mamario, sangrado gástrico, ulceración, gastritis, incapacidad para lograr o mantener la erección, menstruación irregular amenorrea, sangrado posmenopáusico. (2)

2.2.6. Uso en el embarazo y la lactancia.

No deben usarse en el período de lactación. La bumetanida y furosemida son clasificados como fármacos de la categoría C, la espironolactona y triamtereno de la categoría B por la FDA para su uso durante el embarazo. (11)

2.2.7. Interacciones medicamentosas. Cuadro 2-F.

AGENTE	DIURÉTICO	EFEECTO
Corticoesteroides (Anfoteracina, Carbonoxalona) y laxantes.	T, B, F.	Hipopotasemia.
Amantodina	T + t	Neurotoxicidad.
Aminoglucosidos (Kanamicina, Gentamicina, Tobramicina).	F, B	Ototoxicidad y Nefrotoxicidad.
Inhibidores de la enzima de convertidora de angiotensina II.	T, F, B.	Potencian el efecto hipotensor.
Inhibidores de la enzima de convertidora de angiotensina II.	t, E.	Hiperpotasemia.
Anticoagulantes (orales).	T	Disminuyen el efecto anticoagulante.
Anticonvulsiantes.	F	Disminuyen la respuesta natriurética.
Bloqueadores beta.	E, t.	Hiperpotasemia.
Bloqueadores beta.	T	Se elevan los lípidos y la glucosa en sangre.
Diazóxido.	T, F.	Hiperglicemia.
Digital	T, F, B.	Hipopotasemia, aumenta la toxicidad de la digital.
Indometacina	E, t.	Hiperpotasemia.
Indometacina	t	Insuficiencia Renal.
Litio	T	Aumentan los niveles de sodio en la sangre.
Suplementos de potasio	E, t.	Hiperpotasemia.
Tetraciclinas	Todos	Aumenta la azotemia en pacientes con pre-existencia de enfermedad renal.
Nutrición parenteral total	E, t.	Ácidosis metabólica.
Derivados del curare	T, F, B.	Aumentan el efecto de bloqueo neuromuscular.
Vitamina D	T	Hipercalcemia.

Cuadro 2-F. Interacciones Medicamentosas de Diuréticos

T:Tiazidas, F:Furosemida, B:Bumetanida, E:Espironolactona, t:Triamtereno.

2.2.8. Dosis.

a) Diuréticos de la tiazida.

- Clorotiazida: 500 a 1000 mg/día, niños 22 mg/Kg/día dividida en 2 dosis, lactantes 33 mg/Kg/día dividida en dos dosis.

- Hidroclorotiazida: 25 a 200 mg/día, para mantenimiento 25 a 100 mg/día, niños 2 mg/Kg/día dividida en 2 dosis, lactantes 3 mg/Kg/día.
- Bendroflumetiazina: 5 mg/día, para mantenimiento 20 mg, niños 0.4 mg/Kg/día dividida en 2 dosis, para mantenimiento 0.05 a 0.1 mg/día.
- Benzotiazida: 50 a 200 mg, niños 1 a 4 mg/Kg/día dividida en 3 dosis.
- Ciclotiazida: 1.2 mg/día, niños 0.02 a 0.04 mg/Kg/día.
- Hidroflumetiazida: 50 a 100 mg/día, para mantenimiento 25 a 200 mg/Kg/día dividida en 2 dosis, niños 1mg/Kg/día.
- Metilclotiazida: 2.5 a 100 mg/día, niños 0.05 a 0.2 mg/Kg/día.
- Politiazida: 1 a 4 mg/día, para mantenimiento 0.5 a 8 mg/día, niños 0.02 a 0.08 mg/Kg/día.
- Triclorometiazida: 2 a 4 mg/día, para mantenimiento 1 a 2 mg/día, niños 0.07 mg/Kg/día dividida en 2 dosis.
- Clortalidona: 50 a 100 mg, niños 2 mg/Kg/día.
- Indopamina: 2.5 a 5 mg/día.
- Quinetazona: 50 a 100 mg/día, dosis máxima 150 a 200 mg/día.

La dosificación a las tiazidas no debe ser mayor a la necesaria para lograr el efecto deseado.

La terapéutica intermitente (5 días si y 2 no) a menudo tiene el efecto terapéutico deseado con menor hipopotasemia.

b) Furosemida. 20 a 40 mg/día, lactantes y niños 2 mg/Kg/día.

c) Bumetanida. 1 a 4 mg/día.

d) Espironolactona. 50 a 200 mg/día.

e) **Triamtereno.** Adultos inicialmente 50mg/día, se incrementa a 150 mg/día si es necesario se divide en dos dosis. Niños de 1 a 2 mg/kg/día en 2 dosis. La dosis debe ser ajustada de acuerdo con la presión sanguínea y el nivel de potasio en suero. (2,16,22,23,30,59)

2.2.9. Perspectivas.

1) Fk 453 Fármaco bloqueador de los receptores de adenosina subtipo 1 (A_1). Dicho fármaco es un isocaliurético, es decir, es un diurético que no aumenta ni disminuye la excreción de K^+ .

Los receptores A_1 inducen a la natriuresis intensa. Los antagonistas de receptores A_1 inducen la natriuresis con efectos mínimos sobre la excreción de K^+ .

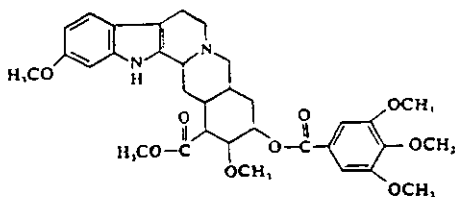
Este grupo de diuréticos se encuentran en proceso de investigación.

2) Se plantea la posibilidad de encontrar fármacos bloqueadores no peptídicos de los receptores de vasopresina subtipo 2 (V_2), ya que dichos receptores regulan el equilibrio de excreción entre H_2O y Na^+ en el túbulo proximal y los conductos colectores. Se pretende un efecto acuareético, es decir, que la excreción de H_2O predomine sobre el Na^+ . (31)

2.3.0. BLOQUEADORES DE NEURONAS ADRENÉRGICAS.

2.3.1. RESERPINA.

Estructura química:



Fórmula molecular: C₃₃ H₁₉N₂O₉

P.M. 608 g/mol.

Usos terapéuticos: Antipsicótico, hipertensión, insomnio, demencia. (66)

Farmacodinamia: La reserpina actúa en sitio central para producir sedación y un efecto tranquilizante. La reserpina causa disminución de evolución lenta de la presión arterial, a menudo con bradicardia. El efecto antihipertensor de la administración crónica de la reserpina suele acompañarse de disminución del gasto cardiaco y la resistencia periférica. La mayoría de las observaciones en el hombre indican que los reflejos cardiovasculares no se modifican o solo se deprimen ligeramente las respuestas a las aminas simpaticomiméticas de acción indirecta se potencian durante la fase inicial de la acción de la reserpina pero después se deprimen.

La reserpina y los alcaloides afines agotan las reservas de catecolaminas y 5-HT (5-hidroxitriptamina) en el cerebro, corazón, vasos sanguíneos, médula suprarrenal y otros órganos, esta acción se ha atribuido la mayor parte de sus efectos farmacológicos. La acción de la reserpina sobre el SNC no parece tener papel importante en la disminución de los efectos de los nervios simpáticos inclusive puede haber aumento reflejo en la descarga simpática. (31)

Al administrar reserpina, se reduce la concentración de catecolaminas, y la depleción alcanza su máximo a las 24 hrs, la mayor parte de las catecolaminas son desaminadas en el interior de las neuronas, y los efectos farmacológicos del mediador son mínimos, a menos que la MAO haya sido inhibida. El contenido de catecolaminas se restaura muy lentamente; en

consecuencia , las dosis repetitivas tienen acción acumulativa cuando se dan a cortos intervalos.

La reserpina no es liberada por actividad nerviosa o incluso en un periodo que alcanza 18 hrs después de la administración cuando parte del fármaco presenta conjugación reversible; toda la reserpina queda en los tejidos después de 24 hrs esta firmemente conjugada y puede persistir muchos días.

La reserpina antagoniza por competencia la captación de noradrenalina por gránulos cromafines aislados aparentemente al inhibir el mecanismo de captación que depende de ATP-Mg de la membrana del gránulo. Ella puede ser reversible, pero cabe suponer que el restablecimiento de las reservas intraneuronales de noradrenalina depende del transporte de nuevas vesículas de almacenamiento que descienden por el cilindro eje.

La inhibición de la depleción de catecolaminas provocada por reserpina por inhibidores se ha atribuido al aumento de la concentración intracelular de amina libre que establece competencia con la reserpina hacia los sitios de la membrana y la disminución de la síntesis de noradrenalina producida por reserpina pudiera depender del bloqueo de la captación de dopamina por gránulos de almacenamiento que poseen la enzima hidroxilante.

La reserpina disminuye la captación global de catecolaminas por neuronas adrenérgicas y se ha supuesto que ello deja más agonista libre para reaccionar con receptores tisulares y de esta manera explica la hipersensibilidad a las catecolaminas. (43)

Reacciones adversas: Pesadillas y depresión psíquica, en casos graves tendencia al suicidio.

La reserpina aumenta el tono y la motilidad gastrointestinal, con cólicos y diarrea. La

administración crónica produce úlcera y hemorragia gastrointestinal. Puede causar aumento de peso, hipotensión, rubor y congestión nasal.

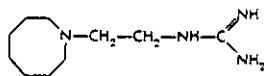
La reserpina guarda relación con aumento al triple en la frecuencia del carcinoma mamario ya que los compuestos que causan depleción de dopamina del SNC o antagonistas su acción pueden aumentar la secreción de prolactina y causar tumores. (2)

Dosis: 0.1 mg al día suele administrarse en 2 o 3 tomas. No se emplean dosis mayores a causa de los efectos secundarios. (33)

2.3.2. GUANETIDINA.

Nombre químico: Sulfato de (2-(Octahidro-1 - azocinil) etil) guanidina.

Estructura química:



Fórmula molecular: (C₁₀ H₂₂ N₄)₂.

P.M. 396.20 g/mol. (24)

Indicaciones terapéuticas: Formas moderadas y graves de hipertensión que no hayan respondido suficientemente a otros antihipertensivos. Deberá emplearse preferentemente como tratamiento suplementario en combinación con otros fármacos (por ejemplo, diuréticos o vasodilatadores). (36)

Farmacodinamia El descenso de la presión arterial se debe principalmente a una reducción del gasto cardíaco y a una ligera disminución de la resistencia periférica. Existe bloqueo

simpático que impide asimismo el reflejo vasoconstrictor compensador, que se produce por disminución del gasto cardíaco y cuando se adopta la posición de pie, lo que origina el fenómeno de hipotensión ortostática, exagerado por la disminución del retorno venoso en dicha posición. Cuando la presión arterial desciende en forma acentuada, la guanetidina es capaz de producir una disminución del caudal sanguíneo renal y de la filtración glomerular; sin embargo, no se observa por lo general un aumento de la urea o del nitrógeno no proteico en la sangre, salvo si existe insuficiencia renal. Por otra parte, debido al bloqueo simpático, disminuye la liberación de la renina y su actividad plasmática. Asimismo, puede disminuirse también el flujo sanguíneo cerebral.

La guanetidina suprime los impulsos simpáticos a nivel de las terminaciones nerviosas posganglionares, es decir que produce un bloqueo adrenérgico posganglionar neuronal presináptico, sin impedir la acción del transmisor químico simpático, como sucede con los fármacos simpaticolíticos o bloqueadores adrenérgicos alfa, por lo cual se ha designado como fármaco simpaticopléjico. El mecanismo de acción es el siguiente:

- a) El fármaco bloquea la liberación de la noradrenalina en las terminaciones simpáticas posganglionares,
- b) Produce luego una depleción de catecolaminas en los tejidos,
- c) Disminuye la captación de catecolaminas circulantes por las terminaciones simpáticas.

Se supone que el bloqueo de la liberación de noradrenalina se debe a una estabilización de la membrana de las terminaciones simpáticas. En cuanto a la depleción de las catecolaminas se debe, en parte, a la liberación de las mismas y también a la inhibición de captación por un

mecanismo de competición entre la guanetidina y la noradrenalina por las vesículas granulosas o gránulos en las terminaciones nerviosas (varicosidades) simpáticas -la guanetidina es captada en vez de la noradrenalina por dichos gránulos para producir los fenómenos señalados-. (2)

Farmacocinética: La guanetidina se absorbe en forma parcial en el tracto digestivo, por las vías parenterales la absorción es completa. Una vez absorbida pasa a la sangre y a los tejidos, por no atravesar la barrera hematoencefálica no provoca depleción de catecolaminas en el cerebro ni produce acciones centrales evidentes. Los efectos hipotensivos se observan a los 5 o 10 minutos si se utilizan por vía i.v. y si la misma se realiza en forma rápida se produce la respuesta presora previa que dura unos 15 min. Por vía oral la acción hipotensora se observa de las 4-6 hrs, llega al máximo a las 24-48 hrs y se mantiene de 5 a 7 días, con dicha vía no se observa fase presora como sucede con la vía i.v. La guanetidina y sus metabolitos formados -se transforman en los microsomas hepáticos- se excretan por el riñón en forma lenta; el fármaco se encuentra en la orina aún a los 14 días. Después de su administración su vida media es de 9 días.

Los hipertensos con insuficiencia renal (depuración de creatinina sérica mayor a 3.5 mg/100 ml) eliminan mucho más lentamente la guanetidina por la orina, de modo que ha de contarse con un factor de acumulación relativamente alto. (47)

Interacciones medicamentosas: Las fenotiazidas inhiben por antagonismo la captación de la guanetidina por las terminaciones simpáticas, disminuyendo su acción antihipertensiva.

Los antidepresivos tricíclicos inhiben en forma competitiva la captación de guanetidina por la neurona adrenérgica, antagonizando su acción antihipertensiva.

Los IMAO existe peligro de brote hipertensivo, al liberarse la noradrenalina por acción de la guanetidina, la que no ha sido destruida por la enzima inhibida.

Los simpaticomiméticos directos -noradrenalina- son acrecentados por fenómenos de supersensibilidad.

Los simpaticomiméticos indirectos -anfetamina, efedrina- por inhibición competitiva de la captación de la guanetidina por la neurona adrenérgica pueden antagonizar su acción.

La guanetidina puede aumentar la actividad de los hipoglucemiantes con producción hipoglucemia, debido tanto al déficit de liberación de las catecolaminas como a su depleción. (69)

Reacciones adversas: Vértigo, fatiga, trastornos en la concentración, letargia, visión borrosa, temblor muscular, cefaleas.

Tracto gastrointestinal: Ver guanetidina.

Aparato respiratorio: Asma, congestión nasal.

Aparato urogenital: Los pacientes con insuficiencia renal latente o manifiesta pueden presentar aumento del nitrógeno residual o uremia, trastornos de la eyaculación e impotencia.

Sangre: Casos aislados de anemia, leucopenia y/o trombocitopenia. (60)

Dosis: 10 a 50 mg/día.

2.4.0. FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA MONOAMINOXIDASA (MAO).

La MAO gobierna la desaminación oxidativa de muchas aminas primarias y secundarias.

Ejemplos:

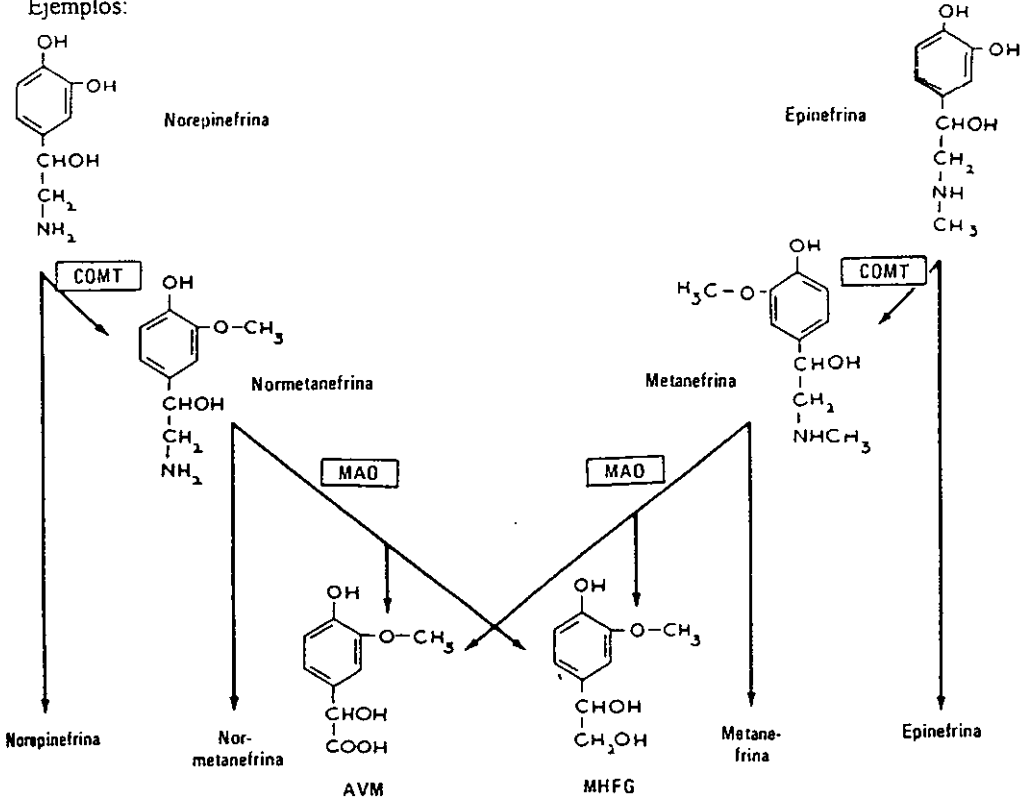


Figura No. 4-A. Metabolismo de las catecolaminas libres.

COMT Catecol-o-metiltransferasa

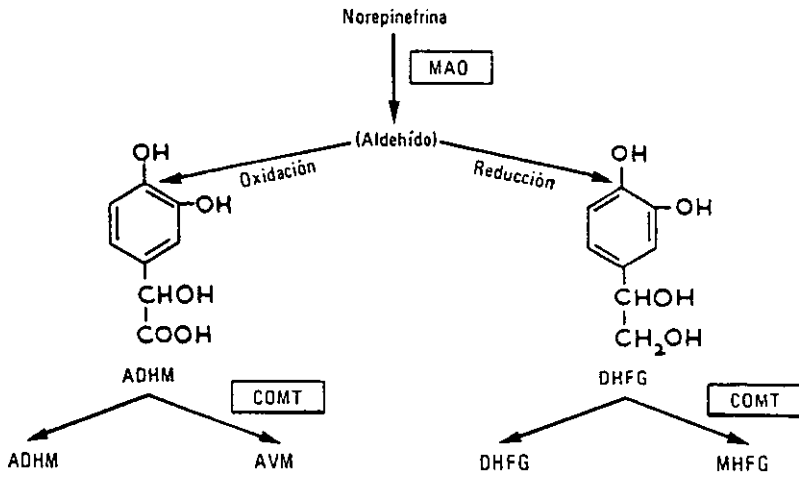
AVM Acido 3 -metoxi-4-hidroximandélico

MHFG Metoxihidroxifenilglicol

MAO Monoaminaoxidas

b) Metabolismo de la norepinefrina (figura 4-B).

Figura 4-B. Metabolismo de la norepinefrina del depósito del almacenamiento y del SNC.



MAO . Monoaminaoxidasa

ADHM. Acido dihidroxifenilglicol.

DHFG. Dihidroxifenilglicol.

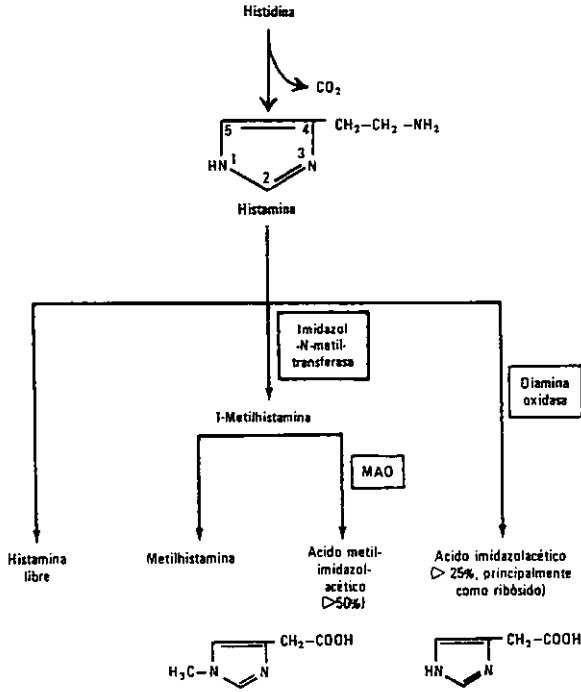
COMT. Catecol-o-metiltransferasa.

AVM. Acido 3-metoxi-4-hidroxi mandélico.

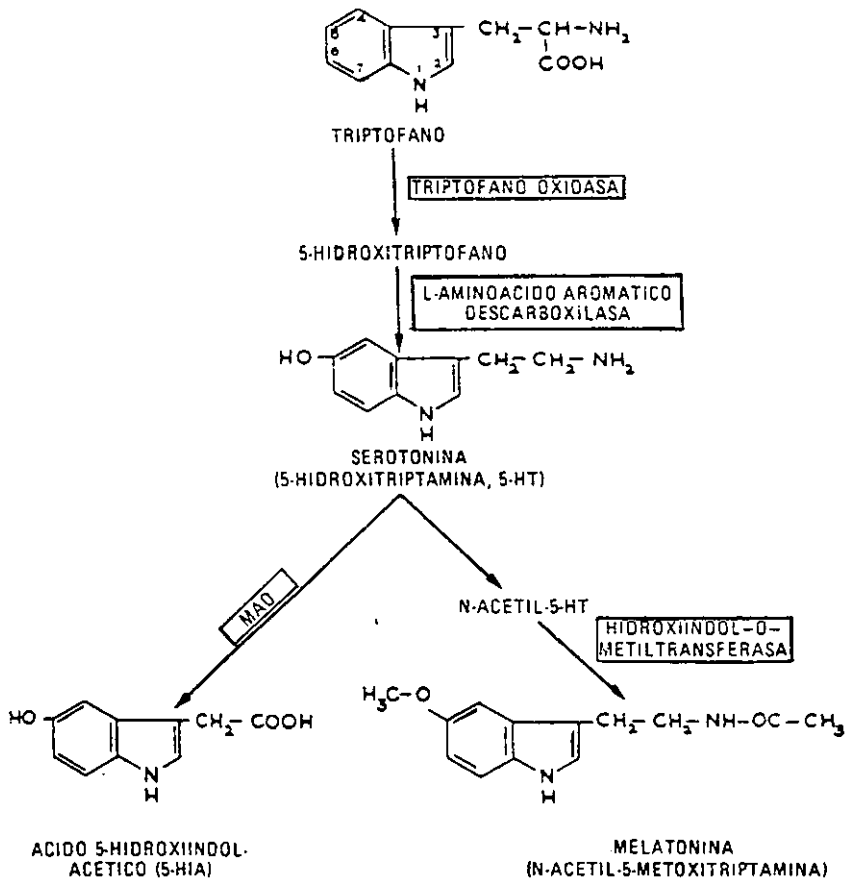
MHFG. Metoxihidroxifenilglicol.

c) Metabolismo de la histamina (figura 4-C).

Figura 4-C. Síntesis, metabolismo y metabolitos activos urinarios de la histamina.



d) Metabolismo de la serotonina figura 4-D.



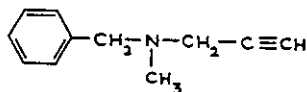
Que la MAO sea importante en la relación a cualquiera de sus posibles sustratos depende de la existencia de vías metabólicas alternativas para ese sustrato y de la accesibilidad del sustrato para la enzima.

La norepinefrina y la serotonina del SNC (y la norepinefrina de los nervios periféricos) son metabolizados por la MAO intracelular (mitocondrial) antes de que puedan abandonar el cuerpo celular. La inhibición de la MAO puede, por tanto, tener mayor importancia para los efectos centrales que para los periféricos de los inhibidores de la MAO. (41)

2.4.1. PARGALINA.

Nombre Químico: N-bencil-N-metil-2-propinilamina.

Estructura química:



P.M. 159.22 g/mol.

Usos terapéuticos: Hipertensión moderada, antidepresor. (54,60)

Farmacodinamia: La pargilina es un inhibidor de la síntesis de catecolaminas, la respuesta hipotensora tiene componente postural intenso, lo cual indica trastorno de la fleboconstricción simpática. Pocos datos sugieren que en este efecto participe el SNC.

Los inhibidores de la MAO disminuyen la transmisión por ganglios simpáticos y no por parasimpáticos, se ha demostrado que la administración crónica de pargilina disminuye la liberación de la noradrenalina como respuesta al estímulo preganglionar.

Los inhibidores de la MAO tienen un efecto para prevenir la depleción de la noradrenalina tisular por guanetidina y reserpina, pero no disminuyen de manera notable ni uniforme la liberación de noradrenalina durante la actividad nerviosa y aumentan las respuestas a simpaticomiméticos de acción indirecta.

La pargilina tiene efecto inconstante en la cantidad de noradrenalina en los tejidos, pero disminuye el índice de síntesis de recambio de la misma en animales de laboratorio y en seres humanos.

La disminución de la presión arterial provocada por IMAO tiene evolución lenta. Pueden necesitarse 3 semanas o más, para alcanzar el efecto máximo, y el efecto desaparece lentamente. El descenso de la presión arterial se ha atribuido principalmente a la disminución del gasto cardíaco o de la resistencia periférica. Se ha sugerido que estos agentes pueden inhibir la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas. Se ha propuesto que la inhibición de la MAO en las neuronas adrenérgicas puede causar acumulación y liberación de un falso transmisor la octopamina, a partir del precursor normal y sustrato de la MAO, la tiramina. El falso transmisor es un agente presor menos eficaz que la noradrenalina, probablemente hay un mecanismo negativo de retroalimentación con subsecuente inhibición de la producción de noradrenalina cuando se inhibe la MAO. Esta acción arranca del hecho de que cuando la concentración de noradrenalina libre aumenta debido a la inhibición de la MAO da como resultado la inhibición de la hidrolasa de la tirosina (el paso limitante de la velocidad en la producción de la noradrenalina) y reduce la síntesis de noradrenalina.

Es probable que el efecto hipotensor de los inhibidores de la MAO sea resultado de multiples factores, algunos de los cuales no se han determinado. (32)

Reacciones adversas: Este fármaco favorece la retención de líquidos y aumento de peso no debido a esta causa, lo cual crea, en algunos casos, problemas en el curso del tratamiento médico. Otros efectos desagradables, observados durante la administración de la pargilina son la estimulación del SNC -con insomnio, pesadillas y ocasionalmete, reacciones psicóticas-, calambres musculares, náuseas, diarrea o estreñimiento, debilidad, vahídos y sintomas de hipotensión ortóstatica. (34)

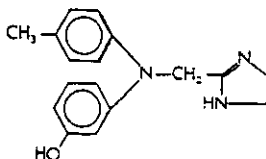
Interacciones medicamentosas: El efecto más grave se relaciona con la inhibición de la MAO en el hígado e intestino, lo cual conduce a una marcada sensibilidad a ciertos alimentos, bebidas y fármacos. De este modo pueden producirse crisis hipertensivas a veces mortales, después de la ingesión de alimentos y bebidas (quesos cheddar y stilton, vinos rojos, especialmente Chianti, algunas cervezas, extracto de levadura y arenques en salmuera). La tiramina de los alimentos probablemente se forma por la descarboxilación bacteriana de la tirosina.

Los inhibidores de la MAO tienen efectos acumulativos y por esa razón suele comenzarse a dar dosis en nivel bajo, y aumentarla poco a poco hasta llegar al nivel conveniente de presión, la inhibición de la MAO puede persistir por tres semanas después de la última administración, los fármacos que pueden actuar son: sedantes, antihistamínicos, simpaticomiméticos, antidepresores, narcóticos, agentes hipoglucémicos. (60)

2.5.0. FÁRMACOS BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS DE LOS RECEPTORES ALFA

2.5.1. FENTOLAMINA.

Estructura química:



Indicaciones terapéuticas: Hipertensión arterial.

Farmacodinamia: La fentolamina produce un bloqueo competitivo de eficacia moderada y relativamente transitoria de los receptores adrenérgicos alfa_{1,2}. (fármaco no selectivo). Ejercen importantes acciones directas en la musculatura cardiaca y lisa que puede dividirse en tres clases: 1) Simpaticomimética, estimulación cardiaca, 2) Parasimpaticomimética, estimulación del conducto gastrointestinal que puede bloquearse con atropina y 3) Histaminoide, estimulación de la secreción gástrica y vasodilatación periférica.

Por vía I.V. la fentolamina produce vasodilatación y estimulación cardiaca, la respuesta de la presión sanguínea varía según las contribuciones relativas de los efectos. La fentolamina produce desenso de la presión, puede disminuir la resistencia periférica y aumentar la capacidad venosa. La dilatación depende principalmente de la acción directa sobre el músculo vascular.

La fentolamina bloquea la mayoría de las respuestas del músculo liso que implican la participación de receptores adrenérgicos alfa_{1,2}. (2)

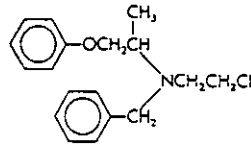
Farmacocinética: La fentolamina es un 20% más activa por vía oral que por vía parenteral y sólo un 10% de la dosis inyectadas pueden recobrase en la orina en forma activa. (33)

Reacciones adversas: Estimulación cardiaca y gastrointestinal producen taquicardia, arritmias cardiacas, dolor anginoso, dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea, exacerbación de úlcera péptica. (43)

Dosis: 25 a 50 mg, tres veces al día, la dosis parenteral es de 50 a 200 mg por vía I.V., intramuscular o subcutánea. (2)

2.5.2. FENOXIBENZAMINA.

Estructura química:



Nombre químico: N-bencil, N-fenoxiisopropil - B - cloretilamina.

Indicaciones terapéuticas: Hipertensión, angina de pecho, asma bronquial.

Farmacodinamia: La fenoxibenzamina bloquea los estímulos adrenérgicos mediados por los receptores alfa de manera no selectiva es decir, bloquea receptores alfa_{1,2} principalmente las respuestas excitadoras del músculo liso y de las glándulas exócrinas.

Además del bloqueo de los receptores -adrenérgicos, las haloalquilaminas inhiben respuestas a la 5-hidroxitriptamina (5-HT), serotina, a la histamina y la acetilcolina.

La inyección rápida de una haloalquilamina produce un descenso súbito de la presión sanguínea, en lo cual probablemente intervienen otros factores además del bloqueo de los receptores adrenérgicos alfa.

Las respuestas presoras a la adrenalina y otras aminas simpaticomiméticas son bloqueadas o invertidas por la fenoxibenzamina.

La fenoxibenzamina produce taquicardia refleja, inhibe de manera eficaz arritmias cardiacas en cuya génesis participan catecolaminas.

La fenoxibenzamina no modifica la concentración sanguínea normal de potasio, pero facilita la desaparición de potasio inyectado por vía I.V. e impide el aumento rápido que puede producirse por adrenalina.

Después que se ha logrado bloqueo completo con una haloalquilamina, no se modifica por exposición a otro fármaco que tenga facultad de tener acción mutua con los mismos receptores. Este estado puede llamarse bloqueo sin equilibrio y resulta de formación de un enlace covalente estable entre el antagonista y el receptor. Este mecanismo parece ser la causa del carácter pleno y la persistencia del bloqueo producido por agentes de este grupo. Además de producir el bloqueo adrenérgico alfa, las haloalquilaminas, y quizá otras clases de agentes de bloqueo adrenérgico alfa, causan importantes efectos en el metabolismo de las catecolaminas. La fenoxibenzamina aumenta el índice de recambio periférico de noradrenalina, lo cual se acompaña de aumento de la actividad de hidroxilasa tirosina. (10)

Farmacocinética: 20 al 30% de la fenoxibenzamina administrada por vía oral se absorbe en forma activa.

La fenoxibenzamina tiene una gran liposolubilidad al pH del organismo y se acumulan en la grasa neutra cuando se administran en grandes dosis. Su unión estable con los componentes de los tejidos más que su lenta liberación en los depósitos grasos es lo que determina su larga acción. Más del 50% se excreta en 12 hrs pero y más del 80% en 24 hrs pero quedan cantidades pequeñas en diversos tejidos durante 1 semana.

En la administración i.v., el efecto máximo se alcanza en 1 hr, el bloqueo producido por una sola dosis tiene un período de duración de 24 hrs y es detectable de 3 a 4 días. (30)

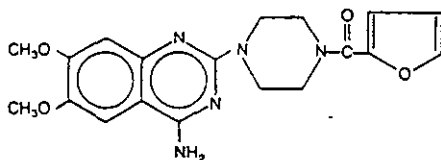
Reacciones adversas: Hipotensión postural, miosis, constricción nasal, inhibición de la eyaculación, irritación tisular local, sudación, debilidad, cansancio. (47)

Dosis: La fenoxibenzamina su dosis oral varía entre 20 y 200 mg diarios y debe alcanzarse en incrementos pequeños. Cuando se administra por vía I.V. la fenoxibenzamina, debe diluirse y darse por venoclisis lenta. La dosis más frecuente es de 1 mg/kg diluida en 250 a 500 ml de una solución de glucosa al 5% de cloruro de sodio al 0.9% y se da por venoclisis lenta durante 1 hora o más. (60)

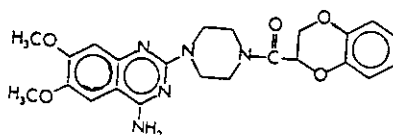
2.5.3. PRAZOSINA, DOXAZOSINA, TERAZOSINA.

Estructuras químicas:

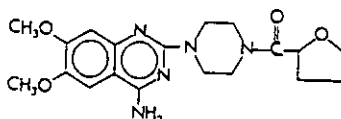
a) Prazosina:



b) Doxazosina:



c) Terazosina:



Indicaciones terapéuticas: Hipertensión moderada ó asociada con otros agentes antihipertensivos (diuréticos, bloqueadores beta) para el tratamiento de cualquier grado de hipertensión. (2)

Farmacodinamia: Estos fármacos son bloqueadores selectivos de los receptores alfa₁ adrenérgicos. Al principio aminoran la resistencia arteriolar y la capacitancia venosa, esto causa incremento reflejo (mediado por actividad simpática) de la frecuencia cardiaca y de la actividad de renina plasmática. Durante el tratamiento a largo plazo, la vasodilatación persiste pero el gasto y la frecuencia cardiacos así como la actividad de renina plasmática vuelven a lo normal. El flujo sanguíneo renal no cambia durante el tratamiento con antagonistas de los receptores alfa₁ adrenérgicos. El bloqueo alfa₁ adrenérgico genera hipotensión postural de magnitud variable dependiendo del volumen plasmático. Durante al administración continua en muchos pacientes sobreviene retención de sal y agua, y esto atenúa la hipotensión postural. Los antagonistas de los receptores alfa₁ adrenérgicos reducen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, así como el colestreol total y el LDL-

colesterol, y aumentan el HDL-colesterol. Esos efectos en potencia favorables en los lípidos persisten cuando se proporciona al mismo tiempo un diurético tiazídico. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de esos cambios inducidos por estos fármacos. (31)

Farmacocinética: La prazosina se absorbe bien por todas las vías y se distribuye por todos los tejidos, especialmente en el pulmón y sistema cardiovascular. En el organismo se metaboliza principalmente por demetilación e hidrólisis el fármaco y sus metabolitos se excretan en la orina y las heces a través de la eliminación biliar. Su vida media es de alrededor de unos 90 minutos.

La terazosina presenta una biodisponibilidad de 90%, es extensamente metabolizada y tiene una vida media de 12 hrs. (2)

Reacciones adversas: Debilidad y síncope ocasional y se observa durante la hora posterior a la primera dosis. Esta respuesta, que se considera secundaria a una hipotensión ortostática, es agravada por el ejercicio físico y la depleción de sodio. El efecto se produce por venodilatación (reducción de precarga) a la cual se desarrolla una rápida tolerancia, como ya se ha mencionado con respecto a su uso en la insuficiencia cardíaca congestiva. (31)

Interacciones medicamentosas: Estos fármacos suelen usarse con diuréticos y bloqueadores de receptores beta adrenérgicos los cuáles compensan los efectos adversos y potencian el efecto antihipertensivo. (60)

Precaución: No se administre a personas con feocrocitoma por que puede presentarse una respuesta vasoconstrictora a la adrenalina por activación de receptores alfa₂ adrenérgicos vasculares no bloqueados.

Uso en el embarazo: Estos fármacos son clasificados como la categoría C para su uso en el embarazo por la FDA, no se administre en el período de lactación. (11)

Dosis: Prazosina, 2 mg, 3 veces al día, por vía oral, la dosis máxima es usualmente 20 mg, pero algunos pacientes pueden requerir hasta 40 mg.

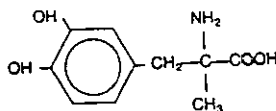
Terazosina: 1 mg inicialmente, incrementar gradualmente hasta ajustar dosis, la dosis máxima es de 20 mg. (10)

2.6.0. FÁRMACOS DE ACCIÓN CENTRAL.

2.6.1. METILDOPA.

Nombre químico: 1-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metil alanina.

Estructura química:



Fórmula molecular: $C_{10}H_{13}NO_4$

P.M. 211.24 g/mol.

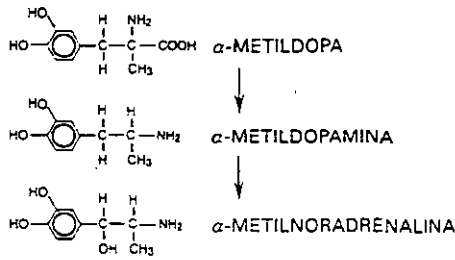
Indicaciones terapéuticas: Hipertensión arterial, enfermedad carcinoide. (54, 70)

Nota: La metildopa es un antihipertensor cuando se administra con un diurético. Las reacciones adversas frecuentes y el potencial de anormalidades inmunitarias provoca que no se utilice como fármaco de 1a. opción en la monoterapia. (33)

Farmacodinamia: La metildopa es un antihipertensor de acción central. Es un prefármaco que ejerce su efecto antihipertensivo por medio de un metabolito activo.

La metildopa disminuye las reservas neuronales de noradrenalina. El mecanismo es el siguiente: La metildopa es metabolizada por el aminoácido L-arómico descarboxilasa en neuronas adrenérgicas hacia la alfa-metildopamina, que después se convierte en una alfa-metilnoradrenalina (Fig. 6-A). Está última se almacena en las vesículas neurosecretorias de neuronas adrenérgicas, y sustituye a la noradrenalina en sí. De este modo, cuando la neurona adrenérgica descarga su neurotransmisor, se libera alfa-metilnoradrenalina.

Figura 6-A. Metabolismo de la metildopa en neuronas adrenérgicas.



Debido a que la alfa-metilnoradrenalina es igual de potente que la noradrenalina como vasoconstrictor, la sustitución de esta última por aquella en las vesículas neurosecretoria adrenérgicas periféricas no alteran la respuesta vasoconstrictora a la neurotransmisión adrenérgica. Más bien la alfa-metilnoradrenalina actúa en el cerebro para inhibir los estímulos eferentes neuronales adrenérgicos desde el tallo encefálico, y este efecto central constituye la principal causa de su efecto antihipertensivo. Es probable que la metilnoradrenalina actúe como un alfa₂ agonista en el tallo encefálico para atenuar la salida de señales adrenérgicas vasoconstrictoras hacia el sistema nervioso simpático. (33)

La metildopa reduce la resistencia vascular y el gasto cardiaco puede ó no disminuir, el flujo sanguíneo renal se conserva y la función renal no cambia. Las concentraciones plasmáticas de la noradrenalina disminuyen en relación con el decremento de la presión arterial, y esto refleja la disminución del tono simpático. La metildopa reduce la secreción de renina.

Con la administración prolongada de metildopa a menudo se retiene agua y sal de manera gradual, lo cual tiende a disminuir el efecto antihipertensivo. (18)

El tratamiento con metildopa revierte la hipertrofia del ventrículo izquierdo en el transcurso de 12 semanas, sin relación manifiesta con el grado de cambio de presión arterial. (72)

Farmacocinética: Cuando se administra por vía oral, la metildopa se absorbe mediante un transportador aminoácido activo. Las concentraciones plasmáticas máximas se presentan en 3 hrs. El fármaco se distribuye 0.4 lt/kg, el tiempo de vida media es de 2 hrs. la metildopa se excreta en la orina, principalmente como conjugado sulfato (50 a 70%) y como medicamento inalterado (25%). El 75% se excreta como metabolitos (metildopamina, metilnoradrenalina y los productos O-metilados de esas catecolaminas. La vida media de la metildopa se prolonga de 4 a 6 hrs en pacientes con insuficiencia renal. El efecto máximo se presenta a las 7 hrs incluso después de la administración i.v. (única dosis) la duración de la acción es de 24 hrs. (73)

Racciones adversas: Sedación, somnolencia persistente, vértigo, liberación de prolactina con lactación resultante, pesadillas, depresión psíquica, sequedad de la boca, congestión nasal, trastornos gastrointestinales, hipotensión postural, retención de sal y agua con aumento de peso y edema.

La metildopa causa alergia cuando se administra en tratamiento crónico, se han presentado casos de anemia hemolítica, daño hepático reversible, hepatitis, fiebre medicamentosa, leucopenia, trombocitopenia, lupus eritematoso, erupciones cutáneas, miocarditis, fibrosis retroperitoneal, pancreatitis, diarrea y mala absorción. (31)

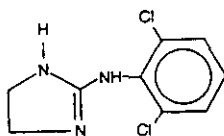
Interacciones medicamentosas: La acción de la metildopa es intensificada por anestésicos e inhibida por los simpaticomiméticos. La metildopa potencia la acción de levaterenol.

Dosis: 125 a 1000 mg/día por vía oral. (41)

2.6.2. CLONIDINA.

Nombre químico: 2-(2,6-Diclorofenilamino)-2-imidazolina.

Estructura química:



Fórmula molecular: C₁₀ H₁₃ NO₄

P.M. 230 g/mol.

Indicaciones terapéuticas: Hipertensión arterial y en algunos casos de migraña. (54)

Nota: Este fármaco no constituye una opción principal para la monoterapia contra la hipertensión, ni es la primera elección en el uso conjunto con un diurético. (60)

Farmacodinamia: Estos fármacos estimulan a los receptores alfa₂ adrenérgicos en el tallo encefálico, lo cual da como resultado disminución de las eferencias simpáticas desde el SNC. La disminución de las concentraciones plasmáticas de noradrenalina se correlacionan de

manera directa con el efecto hipotensivo. Los antagonistas alfa₂ adrenérgicos disminuyen la presión arterial mediante el decremento del gasto cardiaco y la resistencia periférica.

Hay decremento de los reflejos simpáticos pero no se encuentran inhibidos por completo.

Los antagonistas alfa₂ adrenérgicos no interfieren en la respuesta hemodinámica al ejercicio.

Disminuyen la contractibilidad miocárdica y la frecuencia cardiaca. El flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular se hallan conservados. La secreción de renina a menudo esta disminuida, no hay correlación entre la respuesta hipotensiva y el efecto sobre la actividad de renina plasmática. Es posible que ocurra retención de sal y agua. Estos fármacos no tienen efecto sobre los lípidos plasmáticos, o bien producen reducción leve del colesterol total, el LDL-colesterol, y de los triglicéridos. (36)

Farmacocinética: Se tienen muy pocos datos acerca de la farmacocinética de la clonidina, porque se necesitan dosis muy pequeñas para producir el efecto. Sin embargo, la acción tiene duración breve y se necesitan tres o cuatro dosis para sostener el efecto hipotensor. (31)

Reacciones adversas: Ver metildopa. La suspensión súbita de un antagonista alfa₂ adrenérgico puede causar síndrome de supresión que consta de cefalea, aprensión, temblores, dolor abdominal, sudación y taquicardia. La presión arterial quizás aumente hasta cifras por arriba de las previas al tratamiento.

Interacciones medicamentosas: Son infrecuentes, Los diuréticos potencian el efecto hipotensivo de este fármaco. Los antidepresores tricíclicos inhiben el efecto antihipertensivo de la clonidina. (34)

Dosis: 400 mcg a 0.3 mg al día. (60)

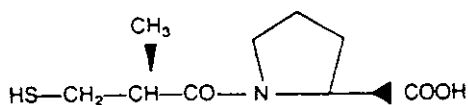
2.7.0. INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA II (I.E.C.A.) Y BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES AT₁

2.7.1. ESTRUCTURA QUÍMICA, FÓRMULA MOLECULAR Y P.M.

a) Captopril

Nombre químico: 1-(2S)-3-mercapto-2-metil propionil-L-prolina.

Estructura química:



Fórmula molecular: C₉H₁₅SO₃

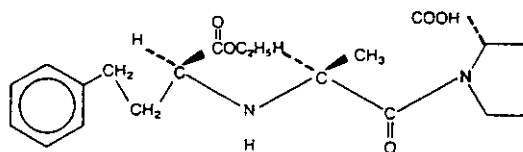
P.M. 203 g/mol

(24,60)

b) Enalapril

Nombre químico: 1-[N-(1-Carboxi-3-fenil propil)]-L-alanil-L-prolina.

Estructura química:



Formula molecular: C₁₈H₂₄N₂O₅

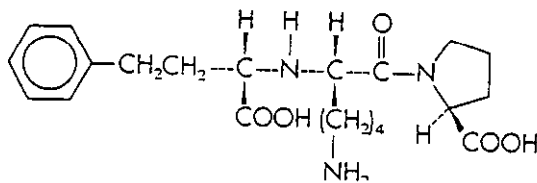
P.M. 348.49 g/mol.

(2,69)

c) Lisinopril

Nombre químico: 1-[N-(1-Carboxi-3-fenilpropil)lisil] prolina

Estructura química:



Fórmula molecular: C₂₁ H₃₁ N₃ O₅

P.M. 405.49 g/mol

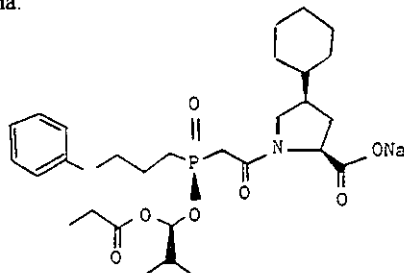
(73, 68)

d) Fosinopril

Nombre químico: 4 ciclohexil-1-[[[2-metil-1- oxopropoxil) propoxil] (4fenilbutil)

fosinopril - acetil -L- prolina.

Estructura química:



Fórmula molecular: C₃₀ H₄₅ N Na O₇ P

P.M. 585.65 g/mol

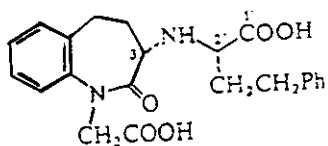
(69,74)

e) Benzapril.

Fórmula molecular: C₂₂ H₂₄ N₂ O₅

P.M. 396.44 g/mol.

Estructura química:

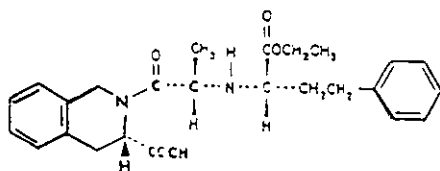


(22,24)

f) Quinapril

Nombre químico: ácido [3S-[2[R(R)] 3R]]-2-[2-[[1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahydro-3-isoquinolina carboxílico.

Estructura química:

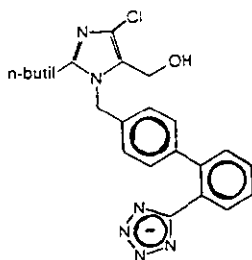


Fórmula molecular: C₂₅ H₃₀ N₂ O₅

P.M. 438.20 g/mol.

g) Losartán.

Estructura química:



(31)

2.7.2. Indicaciones terapéuticas: Hipertensión esencial, Hipertensión renovascular, Insuficiencia cardiaca congestiva.

2.7.3. Farmacodinamia: Estos fármacos y metabolitos activos inhiben la ECA (enzima convertidora de angiotensina) y por tanto, aminora la conversión de angiotensina I a angiotensina II. Disminuyen el aumento de la frecuencia cardiaca -inducido por la vía refleja del simpático -en respuesta a la vasodilatación. Inhiben la degradación del vasodilatador bradiquinina por la quinasa, inhibición que puede desempeñar un papel en el efecto hipotensivo.

La reducción de la presión máxima se consigue después de varios días de tratamiento. Este grupo de fármacos pueden presentar un incremento en el potasio.

Aunque el mecanismo mediante el cual los IECA disminuyen la presión arterial, es principalmente el sistema renina -angiotensina- aldosterona. Los IECA ejercen sus efectos antihipertensivos aún en los pacientes con baja actividad de renina plasmática.

Los IECA reducen la resistencia arterial periférica en hipertensos, el gasto cardiaco se mantiene sin cambios o con un discreto incremento, se incrementa el flujo sanguíneo renal, el índice de filtración glomerular permanece sin cambios. (32)

Lisinopril, disminuye significativamente el progreso de la retinopatía en pacientes con diabetes tipo 1 con o sin nefropatía leve, normotensos. Estos cambios deben ser confirmados en la práctica clínica. (16)

El spirapril disminuye el tiempo de la relación A/E, mejorando la distensibilidad del miocardio, de tal modo que parece mejorar la función diastólica ventricular. No hay

cambios significativos en la presión sanguínea, masa ventricular izquierda, tensión de la pared sistólica ni en las variables hemodinámicas. (3)

2.7.4. Farmacocinética: Cuadro 7-A.

CUADRO 7-A. Resumen de parámetros farmacocinéticos de los IECA y bloqueadores de los receptores AT₁.

NOMBRE DE FARMACO	METABOLITO	CONCENTRACION MÁXIMA	T _{1/2} (Hrs)	% BIODISPONIBILIDAD	% UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS	% ELIMINADO EN FORMA INALTERADO
Captopril	—	1	1.7	60-75	25-30	40-50
Enalapril	Enalaprilato	1.5	11.0	36-44	50	60-75
Benzapril	Benzaprilato	1.5	10.5	37	95-70	1
Lisinopril	—	3.0	4.0	36	< 0	< 100
Cilazapril	Cilazaprilato	2.0	9.0	60		
Quinapril	Quinaprilato	1.0	60	97	97	3
Ramipril	Ramiprilato		1.1-4.5	56	56	56
Losartán	Exp-3174	1.0	2.0	33	-	4-7

Estos fármacos no penetran la barrera hematocefálica, ni el encéfalo.

Después de administrar a ratas que están lactando IECA marcado con C14, su leche presentó reactividad. Por el mismo procedimiento se encontró radioactividad en las placentas de hamsters embarazadas. (2,15,32)

El *losartán* en sí constituye un potente antagonista competitivo de receptores AT₁ pero tiene una vida media breve. El 14% de una dosis oral en seres humanos se convierte en un

metabolito del ácido 5-carboxílico denominado EXP-3174, antagonista no competitivo de los receptores AT₁, de 10 a 40 veces más poderoso que el losartán y tiene vida media más prolongada (6-9 hrs) que dicho medicamento. Este último no debe considerarse un profármaco por que el bloqueo de receptor AT₁ después de una dosis de losartán se debe a los efectos combinados del mismo y el EXP-3174.

Las concentraciones plasmáticas máximas de Losartán (1 hr) es de 198 ng/ml y para EXP-3174 (3 hrs) es de 462 ng/ml después de una dosis de 50 mg de Losartán. El losartán y EXP-3174 no cruzan de manera importante la barrera hematocefálica. El efecto completo de losartán sobre la presión arterial no se observa de manera característica sino hasta 3 a 6 semanas de tratamiento. (14,31)

2.7.5. Reacciones adversas: Por lo general los fármacos IECA son bien tolerados. Los efectos secundarios más frecuentes son: mareos, cefalea, diarrea, fatiga, tos y náusea. Los efectos secundarios menos frecuentes son: incluyendo hipotensión, rash cutáneo y astenia. Ver cuadro 7-B. (2, 34)

Cuadro 7-B. Resumen de Reacciones adversas de los fármacos IECA.

GENERALES	Dolor torácico, edema, debilidad, sudación excesiva
CARDIOVASCULARES	Angina/infarto al miocardio, accidente cerebro vascular crisis hipertensiva trastornos del ritmo, palpitaciones, hipotensión, síncope, enrojecimiento, claudicación. La hipotensión ortostática, tanto la hipotensión como la hipotensión ortostática son motivo de suspensión del tratamiento en 0.1% de los pacientes.

DERMATOLÓGICOS	Urticaria, rash, fotosensibilidad, prurito
ENDOCRINO/METABOLICOS	Gota, disminución de la libido.
GASTROINTESTINAL	Pancreatitis, hepatitis, distensión abdominal, dolor abdominal, flatulencia, constipación, cambios en el apetito/peso, boca seca.
HEMATOLÓGICOS	Linfadenopatía
INMUNOLÓGICOS	Angiodema
MUSCULOESQUELÉTICOS	Artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia, calambres.
NERVIOSO/PSIQUIÁTRICO	Alteraciones en la memoria, temblor, confusión, cambios de ánimo, parestensias, trastornos del sueño, somnolencia, vértigo.
RESPIRATORIOS	Broncoespasmo, faringitis, sinusitis/rinitis, larigitis, inflamación de la garganta, epistáxis.
ORGANOS DE LOS SENTIDOS	Trastornos de la visión, trastornos del gusto, irritación de ojos
UROGENITAL	Insuficiencia renal, frecuencia urinaria

Nota: El Losartán puede presentar las reacciones adversas antes mencionadas (cardiovasculares, gastrointestinales, nerviosas, urogenitales), no presenta reacciones adversas respiratorias. (14)

2.7.6. Interacciones medicamentosas: Diuréticos. Incrementan el efecto hipotensor; Los IECA pueden atenuar las pérdidas de potasio provocadas por diuréticos tiazídicos; Los diuréticos ahorradores de potasio y los suplementos de potasio, pueden aumentar el riesgo de hiperpotasemia.

Puede presentarse toxicidad por litio. Si también se usa un diurético, aumenta el riesgo de toxicidad por litio.

Con antiácidos pueden disminuir la absorción de los IECA.

Los IECA presentan efecto aditivo con otros antihipertensivos.

La indometacina puede disminuir el efecto antihipertensivo.

La administración concomitante de anestésicos puede provocar hipotensión marcada. Debera discontinuarse siempre que sea posible, el uso de nitroglicerina u otros nitratos u otros fármacos de acción vasodilatadora antes de iniciar la terapia con IECA.

Los agentes que alteran la actividad simpática (por ejemplo; agentes bloqueadores ganglionares o agentes bloqueadores adrenérgicos) deberán ser empleados con precaución.

Cimetidina. Disturbios neurológicos; Alopurinol. Reacciones de hipersensibilidad. (69)

2.7.7. Dosis:

a) Captopril

DOSIS INICIAL	25 mg/3 veces al día, 1- 2 semanas
DOSIS DE MANTENIMIENTO	50 mg/3 veces al día.
DOSIS MAXIMA	450 mg al día.

En caso de insuficiencia renal:

ACLARAMIENTO DE CREATININA	DOSIS INICIAL	DOSIS MAXIMA
> 40 ml/min	1 mg una vez/día	5 mg una vez/día
10-40 ml/min	0.5 mg una vez/día	2.5 mg una vez/día
< 10 ml/min	0.25 mg una o dos veces por semana, según la respuesta de la tensión arterial	

b) Enalapril

DOSIS INICIAL	2.5 a 5 mg/día, 1-2 semanas
DOSIS DE MANTENIMIENTO	5-10 mg/día en 1-2 dosis
DOSIS MAXIMA	40 mg/día
EN PACIENTES CON IMPEDIMENTO RENAL	2.5 mg/día

c) Benzapril

DOSIS INICIAL	10-20 mg/día de 1 a 2 semanas
DOSIS DE MANTENIMIENTO	20-40 mg/día en 1 ó 2 tomas
DOSIS MAXIMA	40 mg/día

Los pacientes con insuficiencia cardiaca:

ACLARAMIENTO DE CREATININA	DOSIS INICIAL	DOSIS MAXIMA
< 30 ml/min	2.5 mg/día	10 mg/día

d) Fosinopril

DOSIS INICIAL	10 mg/día
DOSIS DE MANTENIMIENTO	20 a 40 mg/día
DOSIS MAXIMA	80 mg/día
EN CASO DE DAÑO RENAL O HEPATOBILIAR	Igual a la dosis habitual

e) Lisinopril

DOSIS INICIAL	10 mg/día
DOSIS MANTENIMIENTO	20 mg/día
DOSIS MAXIMA	80 mg/día

f) Quinapril

DOSIS INICIAL	5 a 10 mg/día, 4 semanas
DOSIS DE MANTENIMIENTO	10 a 40 mg/día en 2 dosis
DOSIS MAXIMA	80 mg/día

Para pacientes con función renal disminuida.

DEPURACION DE CREATININA	DOSIS
> 60 ml/min	10 mg
60-30 ml/min	5 mg.
30-10 ml/min	2.5 mg

g) Ramipril

DOSIS INICIAL	1.25-2.5 mg/día, 1 ó 2 semanas
DOSIS MANTENIMIENTO	2.5-5.0 mg/día
DOSIS MÁXIMA	10 mg/día

Para pacientes con función renal disminuida.

ACLARAMIENTO DE CREATININA	DOSIS
> 30 ml/min	5 mg/ml
10-30 ml/min	2.5 mg/ml
< 10 ml/min	1.25 mg/ml

h) *Losartán*: 50 mg/día

2.8.0. BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO (BCC)

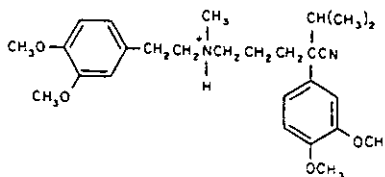
2.8.1. ESTRUCTURA QUÍMICA, FORMULA MOLECULAR Y P.M.

a) Verapamil

Nombre Químico: 2- (3,4-dimetoxifenil) -5- (N-homoveratril-N-metilamino)

2-isopropilvaleronitrilo.

Estructura Química:



Formula molecular: C₂₇H₃₈N₂O₄ .

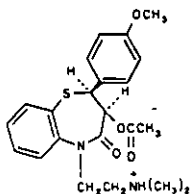
P.M. 454.60 g/mol.

(2,24)

b) Diltiazem

Nombre químico: 3-(Acetoxi)-5- 2- (dimetilamino) etil 2,3,-dihidro-2- (4-metoxifenil) -1,5-benzotiazepin-4 (5H)-ona.

Estructura química:



Formula molecular: C₂₂H₂₆N₂O₄S.

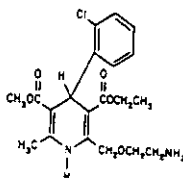
P.M. 414.518 g/mol.

(10,60)

c) Amlodipina

Nombre químico: 2 - (aminoetil metil -4- (2-clorofenil) - 1, 4 dihidro -6-
metil 3,5-piridina carboxílico ácido-3-etil-5-metil-ester.

Estructura química:



Estructura molecular: C₂₀ H₂₅ Cl N₂ O₅

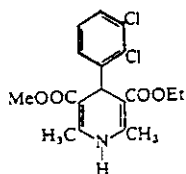
P.M. 408.88 g/mol.

(2,68)

d) Felodipina:

Nombre químico: Etil metil 4-(2,3-diclorofenil) -1, 4 -dihidro-2,6-dimetil-3,5
piridinacarboxilato.

Estructura química:



Fórmula molecular: $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$

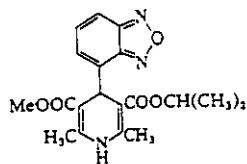
P.M. 384.25 g/mol.

(69,74)

e) Isradipino.

Nombre Químico: 4-(4-benzafurazanil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridina
dicarboxílico acido metil 1-metiletil ester.

Fórmula Química:



Fórmula molecular: $C_{19}H_{21}N_3O_5$

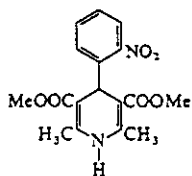
P.M. 371.39 g/mol.

(2,31)

f) Nifedipina

Nombre químico: 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridinacarboxil
ácido dimetil ester.

Estructura química:



Fórmula molecular: $C_{17}H_{18}N_2O_6$

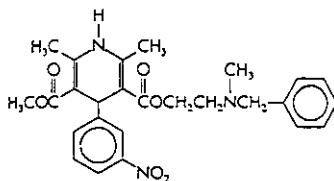
P.M. 346.33 g/mol.

(2, 24)

g) Nicardipina

Nombre químico: 2-(benzilamina) etil metil 1,4 dihidro -2, 6-dimetil-4-(m-nitrofenil)-3,5 monoclorhidrato carboxilato piridinico.

Fórmula química:



Fórmula molecular: $C_{26}H_{29}N_3O_6$

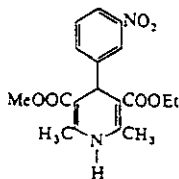
P.M. 479.53 g/mol.

(24,36)

h) Nitrendipina

Nombre químico: 1,4-dihidro-2,6- dimetil-4-(3-nitrofenil) -3,5 - piridinocarboxílico ácido etil metil ester.

Estructura química:



Fórmula molecular: $C_{18}H_{20}N_2O_6$

P.M. 360.36 g/mol.

(2, 23)

2.8.2. Indicaciones terapéuticas: Cuadro 8-A.

Cuadro 8-A, Indicaciones terapéuticas ABCC.

NOMBRE DEL FÁRMACO	INDICACIONES TERAPÉUTICAS
<i>Difenilalquilamina</i> Verapamil	Angina de pecho, hipertensión, taquicardia supraventricular.
<i>Benzotiazepinas</i> Diltiazem	Ver indicaciones para el verapamil
<i>Dihidropiridinas</i> Amlodipina	Angina de pecho e hipertensión
Felodipina	Hipertensión
Isradipina	Hipertensión
Nifedipina	Angina de pecho e hipertensión
Nicardipina	Angina de pecho e hipertensión
Nisoldipina	Angina de pecho e hipertensión
Nitrendipina	Angina de pecho e hipertensión

2.8.3 Farmacocinética:

a) Amlodipina. Se absorbe bien con niveles sanguíneos entre 6 y 12 hrs posteriores a las dosis. Los niveles en el estado estable plasmático, se alcanzan al final de 7 a 8 días de su administración consecutiva. Se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos inactivos excretándose en la orina el 10% del compuesto original y 60% de los metabolitos. (2)

b) Diltiazem. El 80% de una dosis se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal después de su administración y solamente el 40% alcanza la circulación sistémica como fármacos inalterado, ya que sufre un metabolismo extenso en su primer paso a través del hígado. Cerca del 10 al 35% de diltiazem es metabolizado a desacetil-diltiazem que tiene el 25-50% de la actividad vasodilatadora coronaria del diltiazem.

Se encuentra entre un 10-35% unido a la albúmina. Se distribuye en la leche en concentraciones aproximadas a las concentraciones séricas maternas. (39)

c) Felodipina: No hay acumulación significativa durante el tratamiento a largo plazo. La felodipina es ampliamente metabolizada por el hígado. Cerca del 70% de la dosis se excretan como metabolitos en la orina; la fracción restante es excretada en las heces. (42)

d) Isradipina. La absorción del 90% a partir del tracto gastrointestinal, experimenta una importante metabolización del primer paso. La administración de dosis es de 2.5 a 20 mg, el fármaco es detectable en el plasma en el término de 20 minutos. La ingestión con alimentos retrasa el tiempo de concentración sanguínea máximo 1 hr. aproximadamente sin afectar la biodisponibilidad. Tras la ingestión de dosis orales de

hasta 20 mg, tanto la concentración plasmática máxima como área bajo la curva presenta una relación lineal con la dosis.

La depuración total es de 43 lt/hr. El 60-65% aproximadamente de la dosis se excreta por la orina y el 25-30 % por las heces. (1)

e) Nícardipina. Por vía oral se absorbe rápida y totalmente. Los niveles máximos en plasma se absorben entre las 0.5-2 hrs. Cuando se administra con alimentos de alto contenido en grasas, el área bajo la curva concentración-tiempo y los niveles plasmáticos se reducen en un 25%. La farmacocinética de la nicardipina es no lineal debido a que el metabolismo hepático de primer paso es saturable. La nicardipina es metabolizada por el hígado.

El 60% es recuperada en la orina y el 35% en las heces. La mayor parte de la dosis (90%) es recuperada a las 48 hrs. Posteriores a la administración. (2)

f) Nifedipina. Se excreta como metabolitos por vía renal principalmente, solo 5-15%, es eliminado por la bilis en las heces. La vida media de eliminación es de 5.9 a 10.8 hrs. (31)

g) Verapamil. En pacientes con insuficiencia hepática se observa un aumento de la biodisponibilidad. La eliminación del verapamil se presenta de la siguiente forma: A las 24 hrs. Se elimina por vía renal un 50% de la dosis, después de 48 hrs, un 55 a 60% y después de 5 días un 70%, con las heces fecales se elimina hasta un 16%. (70)

h) Nitrendipina. Concentración máxima en plasma tras la administración oral de 10 mg de nitrendipino es de 4.7 ng/ml, la cual se observa a las 2 horas de haberla administrado. La vida media de absorción es de 30 a 60 minutos y la vida media de eliminación es de 8 a 12 horas. La absorción de la sustancia activa es de 88.4.

más o menos 16% fija a proteínas en un 97 a 99% y se elimina por vía renal como metabolitos inactivos (cinco) en 35 a 45%. Nitrendipina pasa a la leche en pequeñas cantidades, las concentraciones corresponden a la concentración en plasma. (2)

A continuación se muestra el cuadro 8-B con el resumen de los parámetros farmacocinéticos de los BCC (Bloqueadores de los canales de calcio).

Cuadro 8-B. Farmacocinética de los fármacos BCC.

NOMBRE DE FÁRMACO	(%) BIODISPONIBILIDAD	T _{1/2} (Hrs)	% UNIÓN A PROTEÍNAS	VOL. DE DISTRIBUCIÓN (L/Kg)	% ELIMINADO EN FORMA INALTERADO	METABOLITOS ACTIVOS
Amlodipina	64	34	97	21	10	NO
Diltiazem	40	3-5	70-80	3.3-5.1	2-4	SI
Felodipina	13- 16	10- 18	99	0.6- 1.5	0	NO
Isradipina	17	9	97	2.9	0	NO
Nicardipina	35	9	95	0.6	< 0.1	NO
Nifedipina	40- 70	2- 5	92- 99	0.6- 1.5	< 1	NO
Verapamil	20- 35	6- 12	96	3.4- 6.1	3- 4	SI

2.8.4 FARMACODINAMIA.

Los fármacos BCC (Bloqueadores de los canales de calcio) son agentes con grupos químicamente heterogéneos, estos compuestos tienen la propiedad específica de inhibir los procesos que dependen del calcio. Los fármacos BCC mediante una inhibición del flujo de los iones de calcio (a través de los canales lentos de calcio) producen un efecto antihipertensivo gradual y sostenido. Debido a lo anterior se producen una serie de procesos

prácticamente simultáneos como son la modulación de la concentración de los iones calcio en células del músculo liso arteriolar, reducción del tono de la musculatura lisa arteriolar y desaparición de la vasoconstricción.

Los fármacos BCC (Bloqueadores de los canales de calcio) inhiben la actividad eléctrica y contráctil de las células del músculo vascular liso, por medio de una acción en la membrana celular.

Estos fármacos producen estos efectos debido a la activación pos-sináptica de los receptores alfa : en la resistencia vascular. Estos fármacos (especialmente el metabolito activo del verapamil) actúan también como bloqueadores de receptores beta, cuando se administran por largos periodos, se incrementa la actividad de afinidad por receptores beta o incrementa la densidad de los mismos.

Los fármacos BCC presentan la actividad de acuerdo a las características de sus estructuras de esta manera tenemos: fenilalquilaminas y benzotiazepinas las cuales tienen mayor afinidad sobre los canales de calcio del miocardio.

Las dihidropiridinas tienen mayor afinidad sobre los canales del calcio de la musculatura arterial lisa. Así pues dilata las paredes vasculares arteriales, en particular las del corazón, cerebro y músculo esquelético sin deprimir la función cardiaca. Como resultado de la vasodilatación periférica, la presión arterial disminuye.

La acción inhibitoria selectiva sobre el nódulo sinusal, pero no menoscaba ni la conducción auriculoventricular ni la función contráctil del miocardio. Por consiguiente, la taquicardia refleja moderada, no produciéndose prolongación del intervalo P-Q incluso tras tratamiento previo con un bloqueador beta. (41)

Efecto electrofisiológico y otros efectos cardiacos: la dosis terapéutica no tiene efecto sobre el sistema especializado de conducción del corazón ni sobre el poder refractario del nodo A-V.

Cuando estos fármacos sean administrado en monoterapia o en adición a bloqueadores beta, no existe, a dosis terapéuticas, efecto negativo sobre la contractibilidad cardiaca.

Efectos renales: tiene un efecto natriurético/diurético y no produce retención general de líquidos. Los estudios en ratas muestran que la reabsorción del sodio filtrado se reduce en los túbulos distales y en los ductos colectores de los riñones. Esto contrarresta la retención de sal y agua que se observa con otros vasodilatadores. No se afecta la excreción diaria de potasio.

La resistencia vascular renal es disminuida mientras el índice de filtración glomerular se mantiene inalterado.

La administración de los BCC no ha sido asociado con ningún efecto metabólico adverso o cambios en los lípidos del plasma, y es adecuada para usarse en pacientes con asma, con diabetes y con gota.

Debido a que los BCC se metabolizan extensamente por el hígado se puede esperar que los niveles plasmáticos se vean influidos por cambios en la función hepática.

La nisoldipina actúa como vasodilatador, inhibidor plaquetario, agente antitrombotico, agente antiaterosclerótico y es un fármaco que previene el broncoespasmo coronario. (29)

Isradipino. Se evalúa su eficiencia como fármaco antihipertensivo en base a la actividad de renina plasmática (ARP).

Se estudian 26 pacientes con hipertensión esencial moderada, se clasifican como:

1) ↓ ARP y 2) ↑ ARP.

Los pacientes con ARP baja disminuyen de manera pronunciada la T.A, con respecto a los pacientes con ARP elevada. Los parámetros de función renal son iguales o sin cambios significativos para ambos grupos de pacientes. (1)

El isradipino disminuye de manera significativa la presión arterial en comparación con el atenolol en pacientes diabéticos hipertensos y eleva de manera significativa la temperatura basal de la circulación sanguínea superficial esto es un beneficio en los pacientes diabéticos con úlceras superficiales. Esta posibilidad genera nuevos estudios. (45)

2.8.5. Reacciones secundarias.

Pueden presentarse, trastornos gastrointestinales, erupciones cutáneas, bradicardia, náusea, anorexia, vómito, diarrea, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión, síncope, palpitaciones, edema en los miembros inferiores.

También pueden presentarse reacciones de fotosensibilidad, urticaria, prurito, disnea, epistaxis, irritación ocular, hiperglucemia, congestión nasal, poliuria y dificultades sexuales.

Pueden ocasionar rubor, cefalea, mareo, fatiga, crecimiento gengival.

Se ha observado elevación de las transaminasas séricas, estos cambios han sido reversibles, durante el tratamiento o posterior a su interrupción. (69)

2.8.6. Interacciones medicamentosas.

Los BCC (Bloqueadores de los canales de calcio) administrados simultáneamente con: Diuréticos tiazidicos, bloqueadores beta, IECA, nitratos de larga acción, nitroglicerina sublingual, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales. Han sido administrados con seguridad. (2)

Bloqueadores beta, ciclosporina y cimetidina: Se intensifica el efecto antihipertensivo.

Digoxina: se observa una elevación de la digoxina en concentración plasmática. (52)

Anestésicos inhalatorios: puede dar lugar a un aumento recíproco de los efectos sobre el miocardio y sistema vascular.

Quinidina: Disminuye su concentración plasmática y se han observado casos aislados de hipotensión.

Litio y rifampicina: Reducen el efecto de los BCC.

Ranitidina: Aumentan las concentraciones plasmáticas de un 60-65% respectivamente. Se producen alteraciones farmacocinética del BCC.

Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: pueden producir edema pulmonar. Debe evitarse la administración intravenosa de bloqueadores beta durante el tratamiento con BCC. (68)

2.8.7. Usos en el embarazo:

Se ha reportado que los BCC se excretan por la leche materna, por lo anterior se debe tener precaución de discontinuar el tratamiento, en mujeres durante el periodo de Lactancia. Los BCC son clasificados por la FDA como fármacos de la categoría C, de uso en embarazo. (2)

2.8.8. Dosis.

Fármaco	Dosis inicial mg/día	Dosis de mantenimiento mg/día	Dosis máxima mg/día
Verapamil	90-180	180-270	270-360
Diltiazem	120-240	240-360	360-480
Amlodipina	2.5-5.0	5.0-7.5	7.5-10.0
Felodipina	5.0-7.5	10-15	15-20
Isradipina	5-10	10-20	20-30
Nifedipina	10-20	20-30	3-40
Nicardipina	20-60	60-100	100-140
Nitrendipina	16-20	20-30	30-40

2.9.0. BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES BETA ADRENÉRGICOS.

Los efectos de las aminas simpaticomiméticas se dividen en dos grupos de acciones dependiendo de que sean activados los receptores beta subtipo 1 ó 2. Se dice que dichos receptores median la vasodilatación en los vasos de resistencia del lecho muscular esquelético, el incremento en la fuerza y frecuencia de la contracción cardiaca y la relajación del músculo liso no vascular.

Dichos fármacos bloquean las acciones simpaticomiméticas distintas a la vasoconstricción, esto es, la vasodilatación, la aceleración cardiaca, el incremento del gasto cardiaco, la dilatación bronquial y la hiperglucemia.

Al conocerse la existencia de receptores beta cardíacos, se trata de desarrollar antagonistas específicos para ellos, que no afectaran los beta receptores que intervienen en la acción de las catecolaminas sobre el árbol bronquial y la vasodilatación.

Estudios superiores llevaron al desarrollo de beta bloqueadores que poseen actividad simpaticomimética intrínseca (ASI). Estos compuestos actúan como agonistas parciales en los beta receptores en niveles endógenos bajos de actividad simpática y funcionan como antagonistas cuando aumenta la actividad beta adrenérgica como tales bloquean su incremento inducido por el ejercicio o es estrés. En el cuadro 9-A se plasman los bloqueadores beta y su clasificación de acuerdo a su selectividad y ASI. (2)

Cuadro 9-A. Clasificación de bloqueadores beta.

COMPUESTO	ANTAGONISTA	ASI
Acebutalol	Selectivo	Si
Atenolol	Selectivo	No
Betaxolol	Selectivo	Si
Carteolol	No selectivo	Si
Esmolol	Selectivo	No
Labetolol	No selectivo	No
Metoprolol	Selectivo	No
Nadolol*	No selectivo	No
Oxprenolol	No selectivo	Si
Penbutalol	No selectivo	Si
Pindolol	No selectivo	Si
Propranolol	No selectivo	No
Sotalol	No selectivo	Si
Timolol	No selectivo	No

*Labetalol es también un antagonista alfa₁ adrenérgico potente.

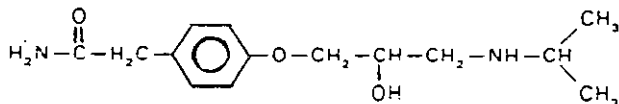
Selectivo: antagonista de receptores beta₁, no selectivo: antagonistas de receptores beta₁ y beta₂, ASI: Actividad simpaticomimética intrínseca.

2.9.1 ESTRUCTURA QUÍMICA, FÓRMULA MOLECULAR Y P.M.

a) ATENOLOL.

Nombre Químico: 4- [2-hidroxi-3-[(1 metiletil) amino] propoxi] - bencenoacetamida.

Estructura Química:



Fórmula Molecular: C₁₄H₂₂N₂O₃

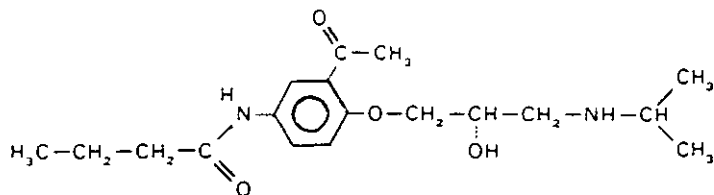
P.M. 266.33 g/mol.

(36, 60)

b) ACEBUTALOL.

Nombre químico: N-[3-acetil-4-[2-hidroxi-3-[(1-metiletil) amino] propoxi] fenil] butanamida.

Estructura química:



Fórmula Molecular: C₁₈H₂₈N₂O₄

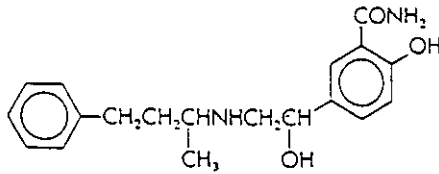
P.M. 336.43 g/mol.

(54, 69)

c) LABETOLOL.

Nombre Químico: 2-hidroxi-5[(1 hidroxi-2-[(metil-3-fenil propil) amino] etil] benzamida.

Estructura Química:



Fórmula Molecular: $C_{19}H_{24}N_2O_3$

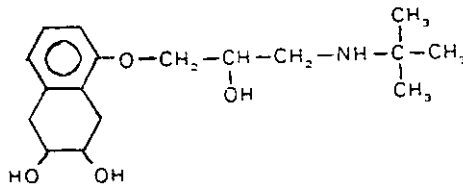
P.M. 328.41 g/mol.

(2,60)

d) NADOLOL

Nombre Químico: 1-(terbutilamino)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-cis-6,7, dihidroxi-1-naftil)oxi)-2-propanol.

Estructura Química:

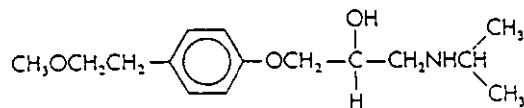


(24, 66)

e) PROPANOLOL:

Nombre Químico: (RS) 1-Isopropilamino-3-naft-1-il-oxi-propan-ol-hidroclorida.

Estructura Química:



Fórmula Molecular: $C_{16}H_{22}ClNO_2$

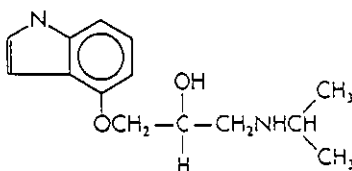
P.M. 295.8 g/mol.

(60, 69)

f) PINDOLOL

Nombre Químico: 1-(1H-indol-4-oxi)-3-(metiletil)amino-2-propanol.

Estructura química:



Fórmula Molecular: $C_{14}H_{20}N_2O_2$.

P.M. 248.32 g/mol.

(2,73)

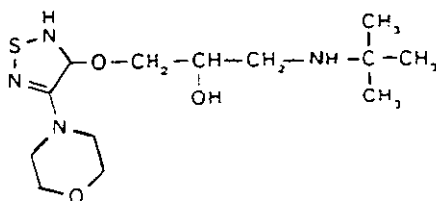
g) TIMOLOL

Nombre Químico: 1-(1,1-dimetiletil)amino-3-(4-morfolinil-1,2,5-tiadiazol-3-oxi-2-propanol).

Fórmula Molecular: $C_{13}H_{24}N_4O_3S$

P.M. 316.41 g/mol.

Estructura Química:

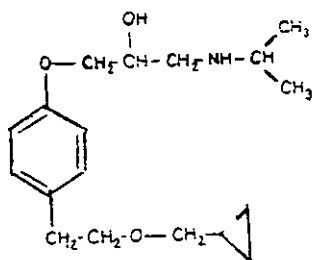


(68, 74)

h) BETAXOLOL

Nombre Químico: (RS)-1 4- 2- (ciclopropilmetoxi)etil fenoxi-3-(1-metiletil)-aminopropan-2-ol hidrocloreuro.

Estructura Química:



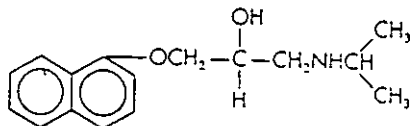
Fórmula Molecular: C₁₈H₃₀ClNO₃

P.M. 343.9 g/mol.

(22, 24)

i) METOPROLOL

Estructura química:



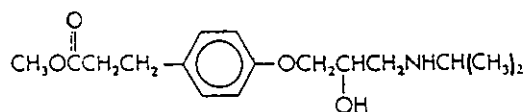
Fórmula molecular: C₁₅H₂₅NO₃

P.M. 267.2 g/mol.

(2, 69)

j) ESMOLOL

Estructura química:



Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4$

P.M. 295 g/mol.

(2, 60)

2.9.2. Indicaciones terapéuticas.

Angina de pecho, arritmias cardíacas, hipertensión, cardiopatías hipertróficas obstructivas, estados de ansiedad.

(30)

2.9.3. Farmacodinamia.

Los fármacos bloqueadores no selectivos de receptores adrenérgicos beta que carecen de ASI, poseen considerable actividad anestésica local y son ópticamente activos. El isómero (-) es 50-100 veces más potente que el isómero (+) para bloquear los receptores beta, los fármacos comerciales son mezclas racémicas.

(49)

Los bloqueadores beta sin ASI, disminuyen la frecuencia y el gasto cardíaco, alargan y disminuyen la velocidad de la sístole mecánica y disminuyen en algo la presión arterial de sujetos en reposo, aumentan la resistencia periférica como resultado de reflejos simpáticos compensadores, y disminuyen el flujo sanguíneo a todos los tejidos excepto el cerebro. Estos fármacos tienen efectos directos mínimos sobre los vasos periféricos. El tratamiento crónico de hipertensos con agentes de bloqueo adrenérgico beta producen disminución de la evolución lenta de la presión arterial.

(2)

Los efectos cardiacos del bloqueo adrenérgico beta a menudo se manifiestan por cambios en la expresión de sodio. Estos efectos sobre la excreción del sodio probablemente resulten de cambios hemodinámicos intrarrenales que son parte de las adaptaciones a la disminución del gasto cardiaco.

En dosis adecuadas disminuyen los efectos cronotrópico e inotrópico de la actividad de nervios simpáticos cardiacos y diagonistas de receptores beta en la circulación.

Todos los fármacos actualmente disponible son antagonistas competitivos de modo que el bloqueo puede vencerse por aumento de la concentración del agonista.

Pueden modificar de manera importante el metabolismo de carbohidratos y grasas.

La respuesta hiperglucémica a la adrenalina disminuye por dichos fármacos. Deben emplearse con prudencia en pacientes con tendencia a la hipoglucemia, y particularmente en diabéticos tratados con insulina.

Puede ser peligroso en asmáticos. A causa de que la broncodilatación es respuesta adrenérgica beta.

Los eosinófilos circulantes aumenta y se anula la disminución característicamente provocada por la adrenalina.

Antagonizan la liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular del riñón que depende de aminas simpaticomiméticas o de actividad de nervios simpáticos. También disminuyen la actividad plasmática de renina provocada por carencia de sodio. Sin embargo, la disminución de la actividad de renina del plasma no es obligada para el efecto antihipertensor de los fármacos de bloqueo adrenérgico beta. (31)

2.9.4. FARMACOCINÉTICA.

Estos fármacos son bien absorbidos en el intestino, son metabolizados en el hígado, tienen metabolitos activos.

En el cuadro 9-B., se resumen los parámetros farmacocinéticos de dichos fármacos.

CUADRO 9-B. RESUMEN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE LOS BLOQUEADORES BETA.

NOMBRE DE FÁRMACO	METABOLITO	K_p OCTANOL / H ₂ O	T _{1/2} (Hrs)	% BIODISPONIBILIDAD	% UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS	% ELIMINADO EN FORMA INALTERADO
Propranolol	Si	3.65	2-3	36	93	0.5
Acebutolol	Si	1.87	3-4	40	26	30-40
Atenolol	No	0.23	6-7	40	5	85 +
Betaxolol	No	0.59	14-22	89	< 50	15
Carteolol	Si	?	6	85	23-30	50-70+
Esmolol	Si	?	0.15	—	55	2
Labetalol	No	?	6-8	25	50	5
Metoprolol	No	2.15	3-7	50	12	5
Nadolol	No	0.71	20-24	30	30	76+
Penbutalol	?	?	26	< 100	50-70	< 10
Pindolol	No	1.75	3-4	95	40	35-40
Timolol	No	2.10	4	50	< 10	15

2.9.5. Reacciones adversas.

Pueden inducir insuficiencia cardiaca congestiva y ataques asmáticos en las personas susceptibles, siendo los agentes no selectivos los que presentan una mayor tendencia a estos

efectos. Se presenta frecuentemente bradicardia, náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento.

Los bloqueadores beta con una elevada liposolubilidad permiten un acceso directo sobre el SNC y como consecuencia se presenta cefalea, alteraciones en el estado de ánimo, alteraciones del sueño, sueños vividos, fatiga, somnolencia, insomnio, cambios de personalidad, alucinamiento, sequedad de la boca, anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis, urticaria, aumento en la sudoración, caída del cabello, disnea, broncoespasmos, rinitis, trastornos en el libido y la potencia, erupciones cutáneas y/o sequedad en los ojos. (2)

2.9.6. Interacciones medicamentosas.

La presión sanguínea es controlada en forma efectiva solo en un 52% de los pacientes cuando se emplea propanolol solo. En combinación con un diurético esta proporción llega a un 81% y el agregado de la hidralazina a la combinación anterior daba resultado de 92% de los pacientes. En consecuencia el propanolol encuentra su mayor aplicación en la terapia combinada, en particular por que puede contrarrestar algunos de los efectos hemodinámicos adversos de otros fármacos hipertensivos.

Si ha de interrumpirse la medicación simultánea con clonidina, la terapia con el beta bloqueador deberá retirarse varios días antes que la clonidina; no se deben ingerir bebidas alcohólicas.

Se deben tomar precauciones cuando se usan agentes anestésicos.

Téngase precaución al tratar a los diabéticos con beta bloqueadores se reajustará el tratamiento antidiabético.

Indometacina y cimetidina reducen el efecto antihipertensivo de los bloqueadores beta.

Cimetidina: reduce el aclaramiento de los beta bloqueadores.

Nicotina: los beta bloqueadores son más efectivos en pacientes no fumadores que en fumadores. (33)

2.9.7. Uso en el embarazo.

El atenolol, esmolol, nadolol, penbutolol, propanolol, timolol son clasificados por la FDA como categoría C . El acebutalol, metoprolol y pindolol pertenecen a la categoría B.

Los beta bloqueadores atraviesan la placenta y causan bradicardia, hipotensión, hipoglicemia en el recién nacido. Los beta bloqueadores se encuentran en la leche materna, por lo tanto no deberá ser administrado en las mujeres lactando.

Los bloqueadores beta no se deben administrar en los 3 primeros meses de la gestación, y se emplearan solo en casos imperiosos. (11)

2.9.8. Dosis.

NOMBRE DEL FÁRMACO	DOSIS INICIAL (mg/día)	DOSIS DE MANTENIMIENTO (mg/día)	DOSIS MÁXIMA (mg/día)
Acebutalol	200-400	400-500	500-600
Atenolol	50-100	100-150	150-200
Betaxolol	10-40	40-60	60-80
Esmolol	10-100	100-200	200-300
Metoprolol	50-100	100-150	150-200
Alprenolol	50-100	100-200	200-400
Carteolol	2.5-5.0	5.0-7.5	7.5-10.0
Lavetalol	300-600	600-1200	1200-2400
Nadololol	40-120	120-240	240-320
Oxprenolol	80-120	120-240	240-400
Penbutalol	20-40	40-60	60-80
Pindolol	5-15	15-30	30-45
Propanolol	40-80	80-120	120-160
Sotalol	80-200	200-400	400-600
Timolol	10-20	20-40	40-60

CONCLUSIONES

Se realizó la revisión bibliográfica de fármacos antihipertensivos existentes en el mercado mexicano en base a 78 citas bibliográficas; 21 libros (12 en inglés) y 57 revistas científicas (53 en inglés) arbitreadas.

La hipertensión arterial es un problema de salud pública, en México la padece un 22% de la población adulta y de no ser tratada adecuada y oportunamente conduce a complicaciones mortales.

Los fármacos antihipertensivos son utilizados con el fin de actuar sobre la presión arterial elevada existente en los hipertensos. La búsqueda de dichos fármacos continúa debido a que no se ha encontrado el fármaco antihipertensivo ideal.

Existe una amplia gama de medicamentos utilizados en México con el fin de disminuir la hipertensión debido a que dicho padecimiento es multifactorial.

Los fármacos antihipertensivos en el mercado mexicano son: tabla I-E.

La mayoría de los principios activos utilizados para la elaboración de dichos medicamentos son de importación.

La elección del fármaco adecuado depende de las características del paciente (edad, tipo de metabolismo, etc.) y las características del fármaco (Farmacocinéticas, farmacológicas, costo).

La monoterapia reduce la hipertensión en un 10% (diurético) a 52% (bloqueador beta) de la población hipertensa. La terapia combinada resuelve la hipertensión hasta un 92% de dicha

población. Una ventaja adicional es que se complementan las acciones farmacológicas para disminuir la presión arterial y se disminuyen los efectos adversos.

Existen numerosas investigaciones de fármacos en estudio que van desde fármacos que disminuyen la presión arterial por nuevos mecanismos de acción hasta la genética-terapéutica.

Se debe concientizar al paciente en los siguientes aspectos:

- Las consecuencias de no controlar este padecimiento.
- La disminución de la presión arterial debe llevarse a cabo en el tiempo que sea necesario y compatible con su estado clínico.
- La importancia relevante de no suspender el tratamiento crónico repentinamente.
- El apoyo a su tratamiento farmacológico con medidas higiénico-dietéticas.

El Farmacéutico debe manejarse en equipo con los profesionales de la salud y de esta manera optimizar recursos, conocimientos y habilidades en beneficio del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allikmets, Kristina., Antihypertensive and Renal Effects of Isradipina in Essential Hipertension. Focus on Renin System Activity. *J of Vascular Diseases. Angiology.* vol. 48, N° 11. p.p. 977-983, 1997.
2. American Medical Association. *Drug Evaluations Annual 1993*, EUA, Chicago.
3. Ashwood A. Valerie., Synthesis and Antihypertensive Activity of 4-(Substituted-Carbonylamino)-2H-1-Benzopyrans. *J. Med. Chem.* 33, 2667-2672., 1990.
4. Attwood, MR., *J. Chem Soc.*, p. 1011, 1986.
5. Balakrishnan V., A potential role for endogenous adenosine in control of human glomerular and tubular function. *Am. J. Physiology.* 265: 504-510, 1993.
6. Bayer A., Plasma electrolytes in elderly patients taking fixed combination diuretics. *Postgrad Med. J.*, 62: 159-162, 1986.
7. Boeg A., Eficacia y safety de losartan combined with hidroclorotiácida in patients with severe hypertension. *Am. J. Hypertension.* 7:37A, 1994.
8. Beckman M., Propanolol increases prostacyclin syntesis in patients with essential hypertension. *Hipertension.*, 12:582-588, 1988.
9. Beermann. B., Clinical Pharmacokinetic of Diuretics. *Clin. Pharmacokinetic.*, 221-245, 1980.
10. Bevan A. John. *Farmacologia por Organos y Sistemas Sobre el Sistema Nervioso.*
11. Briggs, G. Gerald. *A Reference Guide to Fetal and Neonatal, Risk Drugs in Pregnancy and Lactation*, Fourth edition, Williams & Wilkins, USA, 1994.
12. Brown H.C., *J. Clin. pharmacol.*, vol. 20, p.p. 524, 1976.
13. Brunner, D.B., *J. Clin. pharmacol.*, vol. 11, p.p. 461, 1984.
14. Caskey f. J., Failure of losartan to control blood pressure in sclerodema renal crisis. *Lancet*; vol. 349, p.p. 620, 1997
15. Chaturuedi, Nish. Effect of lisinopril on progression of retinopatía in normotensive people with type 1 diabetes. *The Lancet.* vol. 351, p.p. 28-31. 1998.
16. Consejo de Salubridad General. *Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud.* p.p. 64-84, 1989.

17. Cutler R., Clinical pharmacokinetics of furosemda., *Clin. Pharmacokinet*, 279-296, 1979.
18. Day D. Michael. *Farmacología del Sistema Nervioso Autonomo*, Manual moderno, Méx. D.F., 1994.
19. Dazai Yasundobu, Cardiovascular Effect of oral calcium Supplementation: Echocondigrophic Study in Patients Whit Essential Hypertension. *J. Vascular Diseases. Angiology*. Vol. 47, N°3, p.p. 273-280. 1996.
20. DíazBallesteros. *Los grandes síndromes vasculares.*, Ed. IMSS, tomo I y II, 3a. ed. Méx. D.F, 1994.
21. Domecq Catalina y Ruis Alvarez Inés. *Farmacia Clínica, sus Objetivos y Perspectivas de Desarrollo*. Facultad de Ciencias y Farmaceuticas. Universidad de Chile. Ed. PIADE, 1993.
22. Elks J. and C.R. Ganellin. *Diccionario of Drugs*. Ed. Chapman and Hall, NY. 1990.
23. EUCLID study group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet*. p.p. 349-1784, 1787-1792., 1997.
24. European Fharmacopeia, *Council of Europe Strasbourg*. 3rd. edition. 1997.
25. Fitzgerald J.D., *Pharmacol. Biochem. Prop. Drug Subst.*, vol. 2, p.p. 98, 1979.
26. Forte Pablo. Basal Nitric Oxide Synthesis in Essential Hypertension. *The lancet*, vol. 349 y 837-842. 1997.
27. Forte Pablo. Dopamine induced antihypertensive effects and plasma insulin rise are blocked by metoclopramide in labetalol-treated pacientes. *J. Clin. Pharmacol*, vol. 34, p.p. 91-94, 1994.
28. Foye W. O., *Principios de Química Farmacéutica.*, tomo I, Cap. 16 y 17, Ed. Reverté, 1a. edición, 1988.
29. Fujinishi A Kiko. Effects of nisoldipine on Cytosolic Calcium, Platelet Aggregation, and Coagulation/Fibrinolysis in Patients with Coronary Artery Disease. *J. Vascular Diseases. Angiology*. vol. 48, N°6, p.p. 515-520., 1996.
30. Giudicelli J.F., *J. Pharmacol*, vol. 168; p.p. 116, 1969.
31. Goodman and Gilma's. *The Farmacological Basis of Therapeutics*, eight edition, Pergaman Press, United States 1991.
32. Goodman y Gilman. *Las bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 9a. Ed., Mc. Graw-Hill, vol 1, 1996.
33. Goth. *Farmacología Clínica*. ed. Panamericana; 16a. ed. Méx, D.F., 1995.

34. Griffin J.P., *Manual of Adverse Drug Interactions*, Four Edition., Wright, 1988.
35. Guyton Hall. *Tratado de Fisiología Médica*, 9a. ed., Ed. Interamericana, Méx. D.F., 1997.
36. Heel R.C., *Drugs*, vol. 17, p.p.425, 1979
37. Harrison. *Principios de Medicina Interna.*, 13a. ed., Mc. Graw Hill. España, 1994.
38. Hirashi Kawabe. Angiotensin II Pressor Activity Depends on Medial and Lateral Anterior Hypothalamic Pathways. *The Journal of vascular Disease. Angiology*, vol. 46, No. 8, p.p. 641-647. 1995.
39. Janicki S. Diltiazem multi-dose gastrointestinal diffusion system: preparation and release rate studies, *farmaco*; vol. 44; p.p. 531-540, 1989.
40. Junkichi Hama. Atrial Natriuretic Peptide and Antihypertensive Action Due to Beta-blockade in Essential Hypertensive Patients. *J of Vascular Diseases. Angiology*. vol. 46, N°6, p.p. 511-515, 1995.
41. Katzung G. *Farmacología básica y clínica*; editorial el manual moderno, 4a. ed., Méx. D.F., 1990.
42. Kinnaird D.E. Drug therapy evaluation of felodipine as an alternative to nifedipine. *ASHP-Midyear-Clinical-Meeting*; vol.32., p.p. 91E, 1977.
43. Lancaster S.G., *Drugs*, vol.35., p.p. 646, 1988.
44. Leblanc N., Electrophysiological mechanisms of minoxidil sulfate-induced vasodilation of rabbit portal vein. *J. Clin. Pharmacology.*, 65:1102-1111., 1996.
45. Marc S, Effect of Calcium Channel Blockade on Skin Blood Flow in Diabetic Hypertension. *J. of Vascular Diseases. Angiology*, vol. 48, N°3, p.p. 203-211. 1997.
46. Martin, G. Dopamine-induced antihypertensive effects and plasma insulin rise are blocked by metoclopramide in labetalol-treated patients. *J-Clin-Pharmacol-* 34, 91-94. 1994.
47. Mata Rodríguez Carmen. *Farmacología Clínica*, Ediciones Científicas y Técnicas S.A., 1992.
48. McCall, J., Pyrimidine and triazine 3-oxide sulfates: a new family of vasodilators., *J. Med. Chem.*,26:1791-1793., 1989.
49. Miller M Piquette, Effect of aging on the pharmacokinetics of acebutalol enantiomers. *J-Clin-Pharmacology*. 32(Feb). 148-156., 1992.

50. MRCWP. Comparison of the antihypertensive efficacy and adverse reactions to two doses of bendrofluazida on hidroclorotiazida and effect of potassium supplementation on the hypotensive action of bendrofluazida. Substudies of the MRC trials of treatment of mild hypertension., *J. Clin. Pharmacolog.*, 27:271., 1994
51. Natoff, I.L., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol 7, p.p. 569, 1985.
52. Nelson, L., Effect of changing levels of physical activity on blood pressure and haemodynamics in essential hypertension., *Lancet.*, 2:473-476, 1986.
53. Nielsen K., Digoxin-Verapamil Interaction., *Clin. Pharmacol.*, 30:311-316, 1981.
54. Noble T.A., *Clin. pharm.*, vol. 7., p.p. 659, 1988.
55. PAC., *Desequilibrios hidroelectrolíticos y ácido-básicos.*, libro 4, parte D., p.p. 1-4, 47-51., Ed. Intersistemas s.a., Méx. D.F., 1a. ed., 1997.
56. PAC., *Genética/ terapéutica.*, libro 1, parte B., p.p. 3, 47-52., Ed. Intersistemas s.a., Méx. D.F., 1A. ed., 1996.
57. Pahor Marco, Calcium-Channel blockade and incidence of cancer in aged populations. *The lancet*, vol. 348, p.p. 493-497. 1996.
58. Pardell H., Repercusiones orgánicas de la HTA., *Medicine.*, 27:116-135., 1991.
59. Piquette Miller, Effect of again on the pharmacokinetics of acebutolol enantiomers., *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 32, p.p. 148-156, 1992.
60. PLM, *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*, Méx. , 1994.
61. Ram C., Moderate restriction and various diuretics in the treatment of hypertension, effects of potassium wastage and blood pressure control. *Arch. Intern. Med.*, 141:1015-1019., 1996.
62. Robertsaon, J.I., beta-blockade in the 1980s: focus on atenolol., *Drugs.*, vol. 25, Suppl. 2., Adis press, N.Y., 1983.
63. Roland Jan, ACE Inhibition with Spirapril Improves Diastolic Function at Rest Independent of Vasodilation During treatment with Spirapril in Mild to Moderate. Hypertension. *J. Vascular Diseases. Angiology.* vol. 47, N°3, p.p. 233-239, 1996.
64. Schaller, M.D., *J. clin. pharmacol.*, Vol. 28., p.p. 267, 1985

65. Singh B.N., Acebutalol. Review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension, angina pectoris and arritmia. *Drugs*, Vol. 29, 531-569, 1985.
66. Sittig M., *Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia*, Noyes publications, 2a. ed., vol 2., 1988.
67. Tierney, Jr., *Diagnóstico clínico y tratamiento*, Capítulo 11, p.p. 419-439., Manual moderno., México, 1998.
68. Tresguerres, J..A.F., *Fisiología Humana*, Mc Graw Hill, Méx., 1996.
69. Umans. G. Jason, Less nitric oxide, more press, or the converse? *The Lancet*, vol. 349. p.p. 816-817. 1997.
70. USP. D1, *Información de Medicamentos*, tomo I y II, Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo, España 1989.
71. Vademecum Farmaceutico. *Información Profesional Especializada*, Vertiz Narvarte, D.F, 1992.
72. Velázquez B. Lorenzo. *Farmacología y su proyección a la clínica*; De. Oteo, 20a. edición, 1992.
73. Waeber, G., *J. Clin. pharmacol.*, vol.31, p.p. 643, 1981.
74. Warren J.B. Caution with use of inhaled nitric oxide. *The Lancet*, vol. 348, 629-630. 1996.
75. Watthey, J.W., *J. Med. Chem.*, vol. 28, p.p. 1511., 1985.
76. Wu M.T., *J. Pharm. Sci.*, Vol .7., p.p. 352, 1985.
77. Wysocki Marian, Hemorheologic Effects of Vasodilation in Essential Hypertension., *J. Vascular Diseases. Angiology*, vol. 47, N° 9, p.p. 869-875., 1996.
78. Wollam. Gary L. *Diseases of the Cardiovascular System*., 1994.