

Niveles séricos de óxido nítrico en pacientes con crisis hipertensiva

¹Mendoza, Laura, ^{1,2}Bermúdez, Valmore, ^{1,2}Cabrera, Mayela, ²Leal, Nilka, ¹Nucette, Liliana, ¹Nuñez, José, ^{1,2}Reyna, Nadia, ³Velasco Manuel

¹Departamento de Ciencias Fisiológicas. La Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Maracaibo- Estado Zulia.

²Centro de investigaciones Endocrino- Metabólicas "Dr. Felix Gómez". La Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Maracaibo- Estado Zulia.

³Clinical Pharmacology Unit, Vargas Medical School, UCV. Caracas, Venezuela

E-mail: vbermudez@hotmail.com

Recibido: 15/11/2008

Aceptado: 31/01/2009

39

Resumen

Con el propósito de determinar la concentración sérica de óxido nítrico (ON) en pacientes con crisis hipertensiva (CH) se diseñó un estudio prospectivo en el que participaron 10 pacientes normotensos y/o prehipertensos (grupo A), 9 con Hipertensión Arterial (HTA) estadios 1 y/o 2 (grupo B), 9 con CH tipo urgencia hipertensiva (grupo C). Se registró presión arterial (PA) diastólica y sistólica y se midió el ON por el método de Diazotización en todos los individuos. Se encontraron niveles de ON significativamente bajos con respecto al grupo A en los grupos B y C ($p < 0.001$), pero al compararse estos últimos no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Los valores de ON se correlacionaron negativamente con la presión arterial sistólica y diastólica, corroborándose que el nivel de ON fue bajo en aquellos individuos con hipertensión arterial. La sobreproducción repentina de vasoconstrictores podría explicar el aumento súbito de PA en CH.

Palabras claves: hipertensión arterial, crisis hipertensiva, urgencia hipertensiva, óxido nítrico.

Abstract

A prospective clinical study was designed with the purpose to measure nitric oxide (NO), in patients with hypertensive crises (HC). Blood samples were collected from 10 normotense and/or pre-hypertensive individuals (group A), 9 with hypertension (AHT) stages 1 and/or 2 (group B), and 9 with HC but with hypertensive urgency (group C). Systolic and diastolic blood pressure (BP) was recorded by Dynamap and NO was measured by diazotization assay. NO values in group B and C were lower than A group ($p < 0.001$), however, when B and C groups were compared, there was no significant differences between both groups. NO levels were negative correlated with systolic and diastolic BP. We concluded that NO is low in hypertension and HC, but the association between NO and HC with respect to AHT stages 1 and 2 was not corroborated. Further researches are needed to identify vasoconstrictor factors that may lead the sudden elevation of BP levels founded in HC.

Key words: hypertension, hypertensive crises, hypertensive urgency, nitric oxide.

Introducción

La Hipertensión Arterial (HTA) es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, y pesar del notable avance respecto a su tratamiento muchos de estos pacientes en el transcurso de la historia natural de esta enfermedad, pueden presentar uno o varios episodios de Crisis Hipertensiva (CH)^{1,2,3}, caracterizada por una elevación repentina y severa de la presión arterial (PA)^{1,4}, requiriendo una inmediata reducción con el propósito de evitar daños agudos en órganos blancos^{2,5}. Aunque no existe una categorización específica en el Séptimo reporte del Comité Nacional para la Prevención, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial

(JNC 7), los pacientes con PA sistólica (PAS) ≥ 180 mmHg y/o PA diastólica (PAD) ≥ 110 mmHg son usualmente considerados como portadores de CH, lo cual sigue siendo útil en la actualidad⁵⁻⁸. Se puede presentar bajo dos condiciones: Emergencia Hipertensiva (EH), en la que existe daño a órgano(s) blanco(s), y la Urgencia Hipertensiva (UH) en la que no hay daño a órganos blancos^{1,4,9-11}.

Han surgido diversas teorías concernientes a la patogénesis de la HTA esencial, la más aceptada es la que interrelaciona factores genéticos con factores ambientales^{4,12-15}. Se ha argumentado que puede ser el resultado de una

variedad de desórdenes que involucra al Sistema Nervioso Central y Autónomo, disfunción renal o endocrina, entre otros^{1,3,9,11,14,16}. Tradicionalmente, el endotelio fue visto como una "malla" estática, únicamente como una barrera semiselectiva¹⁷⁻¹⁹; pero por el contrario, participa activamente en la regulación de la función vascular produciendo diversas sustancias^{11,20,21}. El papel dinámico del endotelio se comenzó a reconocer a partir del año 1980, cuando Furchgott y Zawadzki descubrieron fortuitamente un agente vasodilatador al que llamaron Factor Relajante del Endotelio (EDRF)^{17,22-24}. En 1987, dos grupos de investigadores identificaron al EDRF como Óxido Nítrico (ON). Desde ese instante, el ON ha recibido entera atención en la literatura médica^{17,22-24}. El ON, es una molécula pequeña, liposoluble, capaz de cruzar las membranas celulares rápidamente. Se sintetiza principalmente en las células endoteliales a partir de la L-Arginina, a través de una enzima llamada Óxido nítrico sintetasa (NOS)^{22,24-27}. Tiene diversos efectos, pero se conoce mejor por ser un potente vasodilatador endógeno, y regulador de la PA^{10,24-26,28-30}. Diversos estudios han demostrado concentraciones subfisiológicas de ON en la HTA^{25,27,31-35}, el resultado es decremento de la relajación dependiente del endotelio conocido como Disfunción endotelial^{29,33,34,36-39}. Desafortunadamente, la CH es uno de los problemas médicos agudos menos comprendido^{3,5}, y en la actualidad no se cuenta con estudios que demuestren que las concentraciones séricas del ON se encuentran igualmente disminuidas en la mencionada condición, lo cual podría explicar el aumento repentino y severo de la PA, siendo esto último, la hipótesis planteada en el presente estudio. El propósito de este trabajo fue determinar los niveles séricos de ON en pacientes con CH tipo UH, y así, poder inferir posibles implicaciones fisiopatológicas del ON en la CH. Finalmente, se persigue suministrar un conocimiento que a futuro represente una base fundamental para la intervención farmacológica eficaz y segura en esta condición clínica.

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y transversal, seleccionándose 28 sujetos de ambos géneros, entre 20 y 59 años desde junio a agosto del 2006, en el Hospital "Dr. Adolfo Pons" de Maracaibo, Venezuela, que fueron distribuidos en tres grupos:

Grupo A: (n=10) sujetos normotensos (PAS<120 mmHg / PAD<80 mmHg) y prehipertensos (PAS: 120-139 mmHg / PAD 80-89 mmHg), esta última categoría no se considera una enfermedad según el JNC 7⁴⁰. Este grupo conformó el grupo control.

Grupo B: (n=9) sujetos con HTA esencial reconocidos o de reciente diagnóstico, que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Dar su consentimiento por escrito;
- 2) Tener HTA estadio 1 (PAS: 140 - 159 mmHg / PAD 90-99 mmHg), o HTA estadio 2 (PAS \geq 160 pero <180 mmHg / PAD \geq 100 pero <110 mmHg, según lo expresado en el JNC 7⁴⁰;
- 3) Haber suspendido medicación antihipertensiva de manera voluntaria, por lo menos 2 semanas antes del estudio;
- 3) No presentar complicaciones de HTA, que se descartadas por historia clínica, examen físico, y exámenes complementarios de laboratorio, electrocardiograma y radiografía de tórax.

Los criterios de exclusión fueron: 1) Presentar HTA secundaria; 2) Presentar cualquier condición médica que aumente el riesgo del paciente y que pueda interferir con la culminación del estudio; 3) Historia de alcoholismo o abuso de otras drogas; 4) Trastornos Psiquiátricos 5) embarazo; 6) Participación en otros estudios simultáneamente.

Grupo C: (n=9) individuos que acudieron a la sala de emergencia de adultos del referido hospital, y cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: 1) Dar su consentimiento por escrito; 2) Tener diagnóstico de CH tipo UH representados por aquellos pacientes que presentaban PAS \geq 180 mmHg y/o PAD \geq 110 mmHg siguiendo los criterios de Mesquita², y considerando además que el JNC 7 hace énfasis que en aquellos pacientes con PA más elevadas, \geq 180/110 mmHg, o una o ambas, deben evaluarse y tratarse inmediatamente⁴⁰; 3) Si era paciente hipertenso reconocido y recibían tratamiento antihipertensivo tenían que haberlo suspendido voluntariamente al menos 2 semanas antes. Los criterios de exclusión fueron: 1) Pacientes con EH, que se descartó por historia clínica, examen físico, y datos de laboratorio, electrocardiograma, y radiografía de tórax; y los criterios del 2 al 6, como se planteó en el grupo B.

Protocolo de medición de Presión Arterial

Tanto en el grupo A como en el grupo B, la medición de la PA se hizo con DYNAMAP (Critikon Inc., modelo 8100, Tampa, U.S.A). La primera medida se realizó después de 10 minutos de reposo, sentado, obteniéndose dos lecturas separadas por 2 minutos, y luego se promediaron. Además en el grupo B, la PA fue documentada en al menos 2 ocasiones separadas con intervalo de una semana. A los individuos del grupo C se les tomó la PA con DYNAMAP, en posición sentada, y reposo por 10 minutos. Se le registró 3 mediciones con 5 minutos de diferencia, y luego se promediaron.

Toma de muestra y medición de ON

A todos los pacientes incluidos se les tomó una muestra de sangre venosa periférica (15 ml) en tubos sin anticoagulante, separando el suero centrifugando a 1.000 G (centrifuga Herlme Z 270 A), durante 10 minutos. Se repartieron en alícuotas colocadas en tubos Eppendorf, y se almacenaron a -70° C. Se midieron los nitritos como indicador de los niveles séricos de ON, por el ensayo de diazotización.

Una alícuota (0,5 ml) del sobrenadante se incubó en una mezcla de Ácido clorhídrico 2N + Ácido sulfanílico (2 mg/ml). Luego se agregó N ~ (1naftil) etilendiamina (1 mg/ml), y se incubó nuevamente durante 30 minutos. Se midió su absorbancia con un espectrofotómetro de luz calibrado a 548 nm (con luz blanca). La concentración de ON sérico, se calculó a través de una curva de de calibración, realizada previamente con nitrito de sodio.

Método estadístico

Los resultados se expresaron en valores absolutos, porcentuales, y además como media ± error Estándar (X ± EE). El análisis estadístico se realizó utilizando test de ANOVA, con post-test de Tukey. Se consideró como estadísticamente significativo cuando la p < 0,05. La relación entre los niveles de ON y de PA se realizó aplicando el test de Correlación de Pearson.

Resultados

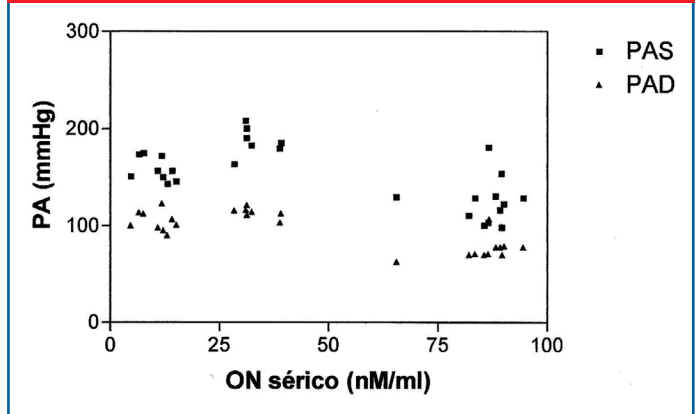
La muestra estuvo conformada por 28 pacientes (n=28), 7 mujeres (25%) y 21 hombres (75%), con una edad comprendida entre 20 y 59 años. La PAD y PAS se encontró dentro de límites normales en 5 pacientes (17.9%), y otros 5 (17,9%) se catalogaron como prehipertensos en el grupo A. En el grupo B, 4 pacientes (14,3%) se diagnosticaron con HTA estadio 1, mientras que 5 individuos (17,8%) se catalogaron con HTA estadio 2. Todos los pacientes del grupo C (n=9, 32,1%) reportaron cifras de PA acordes al diagnóstico de CH tipo UH. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p < 0.01) al compararse la media de las cifras de PA entre los tres grupos (tabla 1). Al compararse las concentraciones séricas de ON entre el grupo A con respecto al grupo B y C, se verificó una disminución significativa en estos dos últimos (p < 0.001). Sin embargo al compararse el grupo B y C entre sí, se observó una disminución de los niveles séricos de ON en la CH tipo UH sin llegar a ser estadísticamente significativo (p > 0,05) (tabla 1). Al relacionarse los valores de ON con la PAS y PAD en los tres grupos, se obtuvo una correlación negativa estadísticamente significativa (r= - 0.6211, p < 0.0005; r=- 0.7212, p < 0.0001), respectivamente (figura 1).

Tabla 1. Valores de Presión Arterial y Óxido Nítrico

Parámetros (X ±EE)	Grupo A (N= 10)	Grupo B (n=9)	Grupo C (n=9)
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	72.80±1.65 ^{BC}	99.73±1.74 ^{AC}	115.1±1.37 ^{AB}
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	116.4±4.04 ^{BC}	157.1±4.59 ^{AD}	183.2±4.82 ^{AD}
Óxido Nítrico sérico (nM/ml)	85.46±2.48	31.66±11.11 ^A	24,37±4.06 ^A

A p <0.001 diferencia significativa con grupo A
 B p <0.001 diferencia significativa con grupo B
 C p <0.001 diferencia significativa con grupo C
 D p <0.01 diferencia significativa entre B y C

Gráfico 1. Correlación de los valores de la Presión Arterial Sistólica y Presión arterial Diastólica con las concentraciones séricas de óxido nítrico



Discusión

Diversos sistemas (endocrinos, neurales, cardiovasculares, y renales) interactúan en conjunto para alcanzar una regulación eficiente de la PA, que permita una perfusión adecuada a órganos vitales del organismo^{3,27}. Algunos de estos sistemas actúan en segundos o minutos, mientras que otros alcanzan su máxima actividad sólo después de horas o días²⁷. Los agentes endocrinos -los más ampliamente estudiados- pueden tener efecto vasoconstrictor o vasodilatador. Bajo condiciones fisiológicas debe existir un equilibrio entre ambos para lograr un adecuado control de la resistencia vascular y el gasto cardíaco^{41,42}. Cuando se altera el delicado balance entre estos 2 grupos de sustancias se establece el estado hipertensivo^{5,39,41,43}. Al ON se le ha involucrado en la patogénesis de ciertas enfermedades en la esfera cardiovascular, incluyendo la HTA, apoyado por los hallazgos de diverso estudios, que han demostrado deficiencia de ON en ciertos linajes experimentales de ratas y en sujetos hipertensos^{11,14,16,18,23,44}.

En el presente trabajo se encontraron niveles significativamente bajos de ON en pacientes hipertensos con respecto a sus controles, lo que confirma lo establecido en reportes anteriores sobre la participación del ON en la fisiopatología de esta enfermedad⁴⁵. Igualmente, se demostró una correlación negativa significante entre las concentraciones de ON y los valores de PA, hecho que ratifica la intervención de este factor en la regulación del tono vascular. Lamentablemente la hipótesis planteada en este estudio no pudo confirmarse puesto que los niveles séricos de ON no disminuyeron de forma significativa en pacientes con CH tipo UH. Esto, nos hace inferir varios aspectos desde el punto fisiopatológico. En primer lugar, si realmente el ON es un agente clave o no en el desencadenamiento de la CH, se debería ampliar la muestra de estudio -un factor limitante en este trabajo- y así poder corroborar fehacientemente su intervención en el aumento súbito o no de

la PA en esta condición patológica. En segundo término, se podría inferir que en la fisiopatología de este estado debe intervenir otras sustancias con acciones opuestas al ON. Se ha postulado que durante la CH, el endotelio trata de compensar al principio liberando ON, pero, al mismo tiempo, las arteriolas al sentir aumento de PA responden con vasoconstricción, con la finalidad de no sobrepasar los niveles de perfusión que las células puedan soportar y afectar sus funciones. La vasoconstricción prolongada conduce a mayor injuria endotelial, con la consecuente disminución de la producción de ON, la respuesta hipertensiva se hace más severa, provocando un ciclo vicioso³. Entre los agentes vasoconstrictores propuestos en la génesis de la CH serían: un aumento repentino del tono simpático, aumento de la actividad del Sistema Renina-angiotensina-aldosterona, o sobreproducción de endotelina-1^{3,7,8,39}, de tal manera, que se recomienda el estudio de estos y otros agentes vasoconstrictores. Finalmente, se podría plantear que el efecto sumativo o por separado de agentes vasoconstrictores, acompañado con una subproducción de vasodilatadores, pueden intervenir en un individuo con HTA preexistente, conduciendo al aumento súbito y severo de la PA, típico de la CH, agravado por la expresión de marcadores inflamatorios, moléculas de adherencia endotelial, y factores proagregantes plaquetarios, entre otros^{3,7,39}.

Referencias

- Varon J, Marick PE. The diagnosis and management of Hypertensive crises. *Chest*. 2000; 118 (1): 214-227.
- Das Chagas F, Costa FA, Salgado N, Alves GM, Barbosa JBm, Muniz PA, Lages Y, Ribeiro N, Santana W, Cipriano C, Varon J, Marick PE. Prevalence of the true hypertensive crises and appropriateness of the medical management in patients with high blood pressure seen in a general emergency room. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 90 (4): 247-241.
- Aggarwal M, Khan IA. Hypertensive crisis: Hypertensive emergencies and urgencies. *Cardiology Clinics*. 2006; 24: 135-146
- Kitiyakara Ch, Guzman N. Malignant Hypertension and Hypertensive Emergencies. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998; 9 (1): 133-142.
- Varon J, Marick PE. Clinical Review: the management of hypertensive crisis. *Critical Care*. 2003; 7 (5): 374-384.
- Tisdale JE, Huang MB, Bonza S. Risk factor for hipertensive crisis: importance of outpatient blood pressure control. *Family Practice*. 2004; 21 (4): 420-424.
- Varon J, Strickman N. Diagnosis and treatment of hyperntensive crisis in the elderly patients. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2007; 4 (1): 50-55.
- Marick PE, Varon J. Hypertensive Crisis. challenges and management. *Chest*. 2007; 131 (6): 1.949-1.962
- Chiang WK, Jamshahi B. Asymptomatic hypertension in the ED: American journal of emergency Medical. 1998. 16 (7): 701-704.
- Prasad A, Andrews N, Paddar F, Husain M, Quyyumi A. Glutathion reverses endothelial dysfunction and impruves nitric oxide bioavailability. *Journal of American College of Cardiology*. 1999; 34 (2): 507-514.
- Zoorob R, Arif AM, Morelli V. Hypertension. Primary Care; Clinic in Office Practice. 2000; 27 (3): 586-614.
- Re RN. The application of molecular genetic techniques to the study of hypertensive diseases. *Medical Clinics of North American*. 1997; 81 (5): 1099-1112.
- Frolich Ed. Current Clinical pathophysiology consideration in Essential Hypertension. *Medical Clinics of North America*. 1997; 81 (5): 1113-1.1129.
- Hilleman DE, Lynch J. Pathophysiology of Hytersion chronic and acute. *Anesthesiology Clinics of North America*. 1999: 17 (3): 507-528.
- Takami S, Wong Z, Stebbing M, Harry SB. Linkage analysis of endothelial nitric oxide synthase gen with human blood pressure. *Journal of Hypertension*. 1999; 17: 1431-1436.
- Zimmerman RS. Hormonal anl Humoral condiderations in hypertensive disease. *Medical Clinics of North America*. 1997; 8 (5): 1213-1230.
- Harrison DG. Endothelial control of vasomotion and nitric oxide production. *Cardiology Clinics*. 1996; 14(1): 1-15.
- Loskove J, Frishman W. Nitric in the treatment of cardiovascular and pulmonary diseases. *American Heart Journal*. 1995; 129 (3): 604-613.
- Susic D. Hypertension, aging, and Atherosclerosis. The endothelial interface. *Medical Clinics of North America*. 1997; 81 (5): 1231- 1240.
- Fouad FM. Hypertension Hemodinamics. *Medical clinics Of North America*. 1997; 8 (5): 1131-1145.
- Navar LG. The kidney in blood pressure regulation and development of hypertension. *Medical Clinics of North America*. 1997; 81 (5): 1231-1240.
- Aranda M, Pearl R. the pharmacology and physiology of nitric oxide. Understanding its use in anesthesia and critical care medical. *Anesthesiology Clinics of North America*. 1998; 16 (1): 235257.
- Kuo P, Schroeder R. The emerging multifaceted of nitric oxide. *Annal of Surgery*. 1995; 21 (3): 222-236.
- Mizutani T, Laynon J. Clinical Applications of nitric oxide. *Chest*. 1996; 110 (2): 506-524.
- Li H, Forsterman U. Nitric oxide in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Journal of pathology*. 2000; 190 (3): 244-254.
- Liauder L, Soriano F. Biology of nitric oxide signaling. *Critical Care Medicine*. 2000, 28 (4): 37-52.
- Meyer KC, Love R, Zimmerman JJ. The therapeutic potential of nitric oxide in lung transplantation. *Chest* . 1996; 110 (2): 506-524.
- Mehta S, Stewart Dj, Levy RD. The hypotensive effect of L-arginine is associated with increased expired nitric oxide in humans. *Chest* 1996; 109 (6): 1550-1555.
- Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Salvetti A. Endothelial dysfunction in Hypentension. Fact or fancy? . *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1998; 32 (suppl 1): 41-47.
- Simko F. Is NO the king?. Pathophysiological benefit with uncertain clinical impact. *Physiological Research*. 2007; 56 (2): s1-6.
- Barri YM, Wilcox CS. Salt intake determines the renal response to L-arginina in normal subjects. *Kidney Internal*. 1998; 53: 1299-1304.
- Boulanger CM. Secondary endothelial dysfunction. Hypertension and heart Failure. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1999; 31 (1): 39-49.

33. Kiowski W. Endothelial dysfunction in hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension* 1999; 21: 635-646.
34. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Salvetti A. The role of endothelium in human Hypertension. *Current Opinion in nephrology and Hypertension* 1998; 7 (2): 203-209.
35. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitmain C improves endothelium- dependent vasodilatation by restoring nitric oxide activity in Essential Hypertension. *Circulation* 1998; 97 (22): 2.222-2.229.
36. Calo L, Marcos R, Rigotti P, Pagnin E, Mennella G, Spinello M; Cantaro S, D'Angelo A, Sempkicini A, Antonelo A. Oxidative stress and nitric oxide system in post trasplant Hypertension. *Clinical Nephrology* 2000; 53 (4): 6-7.
37. Crespo MJ, Escobales N, Rodriguez C. Endothelial dysfunction in the San Juan hypertensive rat. Possible role of nitric oxide synthase. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1996; 27 (6): 802-808.
38. Van Zwieten PA. Endothelial dysfunction in hypertension. A critical evaluation. *Blood pressure Supplement*. 1997; 2: 67-70.
39. Guerrero SM, Ordoñez FA. Protocolo de Nefrología. Crisis Hipertensiva. *Bol Pediatr*. 2006; 46 (1): 24-28-
40. Chobaniam AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Rocella EJ. Seventh Report of the Joint national Commitee of prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003, 42: 1.206-1252.
41. Lahera V, Navarro-Cid J, Maeso R, Cachofeiro V. Participation of endothelium-derived vasoconstrictor factors in arterial hypertension. *Revista Española de Cardiología*. 1999; 52 (3): 4-11.
42. Puddu P, Puddu GM, Zaca F, Muscari A. Endothelial Dysfunction in hypertension. *Acta Cardiologia*. 2000; 55 (4): 221-232.
43. Carretero OA, Scicli AG. Local hormonal Factors (intracrine, autocrine, and paracrine in hypertension. *Hypertension*. 1991; 18 (3) 158-169.
44. Gamboa R. Fisiopatología de la Hipertensión Arterial. *Acta Med Per*. 2.006; 23 (2): 76-82.
45. Vyzantiadis T, Karagiannis A, Douma S, Harsoulis P, Vyzantiadis A, Zamboulis Ch. Vascular endothelial growth factor and nitric oxide serum levels in arterial hypertension. *Clinical and experimental hipertensión*. 2006; 28(7):603-609.

Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica

Órgano Oficial de las Sociedades Venezolanas

de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica

Revista Internacional, arbitrada por expertos, de circulación internacional con áreas de interés en ciencias básicas y clínicas en Bioquímica, Fisiología, Fisiopatología y Farmacología, como también en Terapéutica médica, ensayos clínicos, ensayos toxicológicos, fármaco vigilancia.

Dando relevancia a estudios farmacológico clínicos y terapéuticos de drogas nuevas en hipertensión, enfermedad coronaria, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, infecciones locales y sistémicas, procesos articulares degenerativos, enfermedades crónicas del sistema nervioso central.

Envíe su manuscritos de revisión, originales, cartas al editor al e-mail:

manuel.veloscom@gmail.com
veloscom@cantv.net

AVFT esta indexada en:

- 1) LIVECS
- 2) LILACS
- 3) BIREME
- 4) REDALYC
- 5) PERIODICA (UNAM, MEXICO)
- 7) LATINDEX
- 8) EXTRAMED
- 9) SCIELO

www.scielo.org.ve