

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMÉNEZ DÍAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO
REDACCION Y ADMINISTRACIÓN: Antonio Maura, 13. MADRID. Teléfono 22 18 29.

TOMO LXII

31 DE JULIO DE 1956

NUMERO 2

REVISIONES DE CONJUNTO

INQUIETUDES DEL CLÍNICO ANTE EL ENFERMO HIPERTENSO ARTERIAL (*)

P. DE LA BARREDA.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas. Clínica de Nuestra Señora de la Concepción.
Director: Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Intentaré resumir algunas de estas inquietudes en tres aspectos. Estos son: de orden clínico unos, otros patogenéticos y en tercer lugar los terapéuticos.

Es evidente que los clínicos han venido poco a poco experimentando ampliaciones prácticas que han superado ya los clásicos jalones iniciados por BRIGHT^{1, 2, 3 y 4}, seguidos por MAHOMED^{5, 6 y 7}, ALL-BUTT^{8 y 9}, HUCHARD¹⁰, VAN BASCH¹¹, cristalizados en los conceptos clásicos de VOLHARD^{12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y 19}, pero superados hoy por la experiencia de todos^{20 y 21}. No hay duda de que el pensamiento del clínico se ha ido influenciando de conocimientos derivados de nuevas técnicas en la valoración de los mecanismos de la regulación de la presión arterial, al mismo tiempo que la experiencia clínica le enfrenta diariamente con contradicciones de los conceptos clásicos. Los enfermos, como fuente directa del conocimiento, superarán siempre a todo rigorismo nosológico.

El revivir la historia de la evolución de tales etapas, aparte de enseñarnos mucho sobre etiología y patogenia, nos ayuda a comprender mucho mejor lo que vivimos diariamente; pero detenernos mucho en ello nos privaría del tiempo necesario para comentar aspectos concretos del problema, impidiendo nuestra aportación personal a los mismos. Es ya una adquisición de todo clínico que las cifras aisladas de la presión arterial son sólo un signo físico, como lo es la fiebre, el temblor, la ictericia, etc., que, por tanto, ante estos signos, se nos exige siempre que busquemos la enfermedad fundamental; sólo cuando no logremos objetivarla, aceptaremos, pero

como dolorosa prueba de nuestra insuficiencia, que ante aquel hipertenso estamos todavía ante una forma de hipertensión esencial.

Tampoco va siendo ya consistente el concepto de hipertonia benigna y maligna, sino el de la situación real y actual, pues el benigno puede convertirse en maligno y muchos de los considerados malignos pueden ahora regresar y tomar una evolución benigna.

Merece también comentarse brevemente la realidad clínica de la falsa hipertensión; me refiero a enfermos en que la hipertensión es sólo de máxima, los que no son para nosotros verdaderos hipertensos. La práctica nos ha ido enseñando a todos el hallazgo de una presión arterial elevada de máxima en los casos más diversos (bradicardias, bloqueo completo, insuficiencia aórtica, fistula arteriovenosa, persistencia del ductus arterioso, anemia grave, enfermedad de Paget, tirotoxicosis, rigidez de la aorta o de sus principales ramas o cambios degenerativos en la túnica media en viejos, diabéticos, etc.). Esto ha sido así porque de todos los mecanismos que regulan la presión arterial, sólo el que aumenta de manera difusa la resistencia periférica de las arteriolas eleva, consiguientemente, la presión arterial mínima y máxima, lo que obliga a buscar en el factor periférico el punto nodal (como veremos en seguida) de su auténtica patogenia. Sabemos ya todos que ni el volumen minuto, ni la cantidad de sangre circulante, ni su viscosidad, ni la función elástica de arterias grandes, pueden aceptarse hoy como causa de hipertensión verdadera, aunque sí como mecanismos importantes de regulación circulatoria. Las tablas I y II resumen el comentario previo.

Así vemos que el grupo de las verdaderas hipertensiones reúne una relación de diversas enfermedades fundamentales en las que la elevación de las cifras de tensión es un signo que las acompaña. Como verán, también señalo el grupo esencial, todavía, desgraciadamente, muy numeroso, en el que desconocemos su causa; nosotros preferimos llamarla no fisiada. Reparando un poco sobre estas tablas, veremos por qué cada autor, según su gusto, intenta esquematizar clasificaciones que, por el orden expuesto, serían renales, urológicas, endocrinas, neu-

(*) Conferencia pronunciada en el Colegio Médico Provincial de Málaga. Marzo 1956.

TABLA I

HIPERTENSION SISTOLICA Y DIASTOLICA
(Verdadera hipertensión)

1.—Secundarias a enfermedades conocidas:

- Nefritis aguda, crónica y metabólica.
Nefritis en estados terminales.
Pielonefritis: unilateral o bilateral.
Riñón poliquístico.
Litiasis renal.
Lesión vascular del riñón.
Riñón amiloideo.
Nefritis de irradiación.
Glomérulo nefritis diabética (KIMMELSTIEL-WILSON).
Nefrosis necrótica.
Obstrucción al paso de la orina uni o bilateral.
Arteriosclerosis, trombo o tromboangitis de la arteria renal.
Compresión renal por tumores mixtos, masas retroperitoneales o perinefritis (rara).
Coartación de la aorta.
Feocromocitoma.
Cushing.
Poliomielitis bulbar y otras enfermedades del S. N. C.
Algunas formas de hipertensión intracranial (más frecuentes en traumas que en tumores).
Depresión psíquica.
Periarteritis nudosa.
Lupus eritematoso diseminado con afección glomerular (raro).
Toxemia } Preeclámpsia.
Plomo. } Post-toxemia

2.—Primaria, sin enfermedad conocida (hipertensión esencial).

TABLA II

HIPERTENSION SISTOLICA
(Falsa hipertensión)

- Bradicardia.—Bloqueo completo.
Insuficiencia aórtica?
Fistula arteriovenosa?
Persistencia del ductus arteriosus?
Anemia grave.
Paget.
Tirotoxicosis.
Fiebre.
En rigidez de la aorta o de sus principales ramas.
Cambios degenerativos en la túnica media, en viejos, diabéticos.
Hernia del hiato esofágico.

rógenas, angiopáticas. Pero más importante que su clasificación nos parece el dilema que nos plantea el enfermo verdadero, muy especialmente en los que objetivamos un factor renal; ¿podemos decir que tal factor es consecuencia o es causa? En el cuadro destacado por JIMÉNEZ DÍAZ como síndrome isquémico maligno, cuadro que puede estar integrado desde el punto de vista visceral, total o parcialmente, por las complicaciones clásicas que puede tener todo hipertenso: alteraciones del fondo de ojo

en los cuatro grados de WAGENER^{23, 24, 25, 26} y KEITH, con o sin signos de encefalopatía hipertensiva; las de ventriculopatía izquierda, con o sin participación coronaria, y las de afectación renal.

La realidad clínica en este aspecto nos muestra que con o sin participación renal (algo todavía más importante), todo el cuadro anterior, parcial o totalmente completo (todo ese cuadro, repito), puede ser reversible si llegamos a conocer a tiempo su mecanismo y logramos su ataque terapéutico.

¡En eso estriba su interés! Y por ese camino se han ampliado mucho últimamente las motivaciones urológicas.

Los clínicos se apoyan en las mismas adquisiciones experimentales con que los fisiólogos intentan explicar la regulación de la presión arterial normal y patológica.

De entre los factores considerados como fundamentales —regulación centrógena, barostáticos o presorreceptores, endocrinos, neurógenos, renales, humorales—, la atención preferente se viene poniendo a los humorales en general y a los neurogénicos; pero, entendámoslo bien, mediados siempre por sus transmisores químicos adrenérgicos y colinérgicos.

De este intento de repasar juntos estos hechos clásicos, destacamos como fundamental, lo que en fin de cuentas es el órgano efector responsable con su respuesta de mantener normalmente o modificar enfermando su tono, imprimiendo los cambios tensionales como consecuencia. Me refiero, naturalmente, al lecho vascular arteriolar. Para el clínico, el problema queda, pues, centrado en la función de ese sector vascular arteriolar alterado difusamente.

En los varios años que llevamos trabajando sobre este tema hemos ido publicando hasta un medio centenar de trabajos, algunos de cuyos resultados están ampliamente comentados en el reciente libro de JIMÉNEZ DÍAZ²⁷.

Repetimos aquí algunos de los puntos que allí se señalan, entre los que nos parecen más en relación con las inquietudes patogenéticas del tema de hoy.

Nosotros partimos de un método de producir hipertensión para estudiar los mecanismos que podían entrar en juego. Este método es el antiguamente estudiado por O. FRANCK²⁸ de la acción hipertensora del estímulo del cabo central del vago cortado en el

TABLA III

FACTORES NEUROHUMORALES

Transmisores químicos	Adrenalina. Nor-adrenalina. Acetilcolina..... Histamina?..... Compuestos X	Adrenérgicos. Colinérgicos. Antidromismo.
Factores humorales	CO ₂ . O ₂ . Láctico. Pitresina-vasopresina. Factor Collip (1928). Serotonina (5-hidroxitriptamina). V. E. M. y V. D. M. Derivados del ácido adenílico. A. T. P. Mecanismos renínicos. Mecanismos de angio-autorregulación (vasomoción activa).	

cuello, que había sido posteriormente olvidado. Cuando se hace la excitación del vago se produce constantemente una hipertensión notable que dura unos minutos. Para ver si tal hipertensión tiene como base la liberación de alguna sustancia activa, hicimos circulación cruzada con otro perro normal, por anastomosis vascular; en estas condiciones pudimos constantemente ver que el estímulo en el perro dador determina una hipertensión en el receptor, menos intensa, pero siempre evidente. Cabía la objeción de que se tratara de un efecto puramente del aumento de sangre ingresada al subir la presión del dador, tanto más cuanto que nosotros mismos pudimos ver ulteriormente que en determinadas condiciones se puede producir reflujo de sangre del perro excitado al receptor; para evitar este error se instituyen experiencias de otro tipo en las que tales factores no pudieran darse. En primer término, si se tiene cerrada la anastomosis y se abre solamente cuando la hipertensión del perro excitado ha pasado ya, se ve, no obstante, elevarse la presión en el receptor. En segundo lugar, si se intercala una bomba de Jouvelet para mantener constante el paso de sangre, la transmisión se hace, no obstante, con toda claridad. Con todas estas experiencias llegamos a la conclusión firme de que en la sangre circula una sustancia hipertensora que se libera al estimular el vago; el estímulo evidentemente alcanza los centros y desde ellos se refleja el mecanismo hipertensor; pero ¿de qué modo? En primer término se investigó si era una acción sobre la hipófisis, como se supuso por CHANG y SATTLER²⁰ y muy posteriormente por PINET y BURSTEIN²¹ y ²²; pero pudimos ver que el perro hipofisectomizado días antes o hecha la hipofisección momentos antes de estimular el vago, sigue dando la misma reacción. Experiencias en perros con extirpación de suprarrenales y de los riñones nos han convencido de que no se trata tampoco de un efecto de la inervación sobre ninguna de estas glándulas. En vista de todo lo anterior, nuestro supuesto fué que el estímulo que se refleja en los centros desciende a lo largo de la médula y se distribuye por el sistema simpático a los vasos, donde se libera algo que circula por la sangre con efecto hipertensor. Efectivamente, la sección de la médula cérvicodorsal suprime por completo el efecto del estímulo.

Una experiencia ulterior, que llamamos de "perro partido", confirma esta conclusión; en un perro en el cual se aisla la circulación de la mitad anterior, que sigue haciéndose por la acción cardíaca, de la posterior, que es perfundida con plasma merced a una bomba de flujo constante; cuando la conexión nerviosa por la médula está conservada, el estímulo del vago produce, al tiempo que en la mitad anterior, una hipertensión en la posterior.

Haciendo en el perro partido perfusión salina del tren posterior, no vimos producirse la hipertensión como cuando circulaba sangre o plasma, y esto nos llevó a creer que la pared segregaba una sustancia "pre" que necesitaba ser activada por algo existente en el plasma, o viceversa. Entonces hicimos extractos de la pared arterial, con técnica similar a la empleada por BRAUN MENÉNDEZ²³, ²⁴, ²⁵, ²⁶, ²⁷ y ²⁸ para extraer la renina, y aunque comprobamos su frecuente acción hipertensora, vimos que ésta era mucho mayor cuando este extracto era incubado con hipertensinógeno de perro, lo cual nos llevó a suponer que se trataba de una sustancia hipertensora, arterio-hipertensiva, resultante de la acción de una arterina, fermento liberado del vaso sobre el hipertensinógeno del plasma.

No obstante, al continuar estos estudios pudimos ver que el calentamiento no permitía variar el efecto del extracto de arteria, lo cual contradecía que ésta contuviera un fermento responsable; por otra parte, la acción de los incubados era también inconstante, por lo cual nos surgieron dudas acerca de la interpretación dada por nosotros a los hechos. Empezamos entonces a estudiar el efecto sobre la hipertensión por estímulo vagal, de la dibenamina, que, como se sabe, anula el efecto de la nor-adrenalina e invierte el de la adrenalina; dibenaminizando al perro, si se espera suficiente tiempo y la dosis es adecuada para suprimir el efecto de la nor-adrenalina, se ve anularse el efecto de la excitación del vago. Similar resultado ha sido también obtenido por NICKERSON²⁹.

La supresión del efecto del estímulo vagal por la inyección previa de dibenamina eliminaba que el efecto hipertensor fuera debido, como habíamos pensado anteriormente, a la liberación de un fermento que produjera, actuando sobre el hipertensinógeno del plasma, la sustancia hipertensora. Sin eliminar esta misma posibilidad totalmente, parecía claro que lo que la pared arterial suelta a la circulación era nor-adrenalina o algo similar. Era necesario repetir las experiencias de "perro partido" en su segunda parte, es decir, en cuanto a que, sin plasma, con suero salino, no se producía hipertensión del tren posterior. Una objeción que cabía a aquellos resultados era que la perfusión por suero determinaría la anoxia de la arteria, y por más que se tratara de una experiencia rápida, eso bastara para anular su respuesta incretora. Entonces hicimos la misma experiencia, pero suspendiendo en el suero hematíes del perro reiteradamente lavados para evitar que tuvieran nada de plasma; perfundiéndole el tren posterior con Ringer que llevara glóbulos lavados en suspensión que pasaban antes por una cámara de oxigenación, vimos que el estímulo del vago producía hipertensión del perro posterior, como del anterior, quedando así demostrado que no era necesaria la presencia del plasma y que la sustancia hipertensora era directamente segregada en forma de tal por la pared arterial.

Como antes he dicho, el efecto de la dibenamina parecía indicar que se trataba de nor-adrenalina; con el objeto de comprobarlo se hicieron experiencias de inyecciones de nuestros extractos de arterias al perro dibenaminizado. En el extracto de pared arterial existen nor-adrenalina y adrenalina, predominando una u otra, según el caso.

Después de estas experiencias nos ha parecido seguro que lo que la pared arterial segregaba a la sangre, regulando la presión y pudiendo demostrarse en las circulaciones cruzadas, era esencialmente nor-adrenalina. PAGE³⁰, ³¹, ³², ³³, ³⁴, ³⁵, ³⁶ y ³⁷ y cols. han hallado argumentos para pensar que en el perro normal puede aparecer una sustancia hipertensora que se comporta como nor-adrenalina. CANNON³⁸ y colaboradores habían demostrado anteriormente que de la pared arterial podía extraerse una sustancia hipertensora, cuyo efecto se activa por la cocaína y se invierte por la ergotoxina. Directamente, RAAB³⁹ ha demostrado la existencia de catecolas en la pared arterial, y SCHMITTERLOW⁴⁰ demostró la existencia en ésta de nor-adrenalina. También GADDUM⁴¹ ha visto que la excitación del simpático de la oreja perfundida del conejo libera al líquido de perfusión algo que da la reacción coloreada de la adrenalina, y posteriormente, PEART⁴² y ⁴³ ha demostrado la sa-

lida de nor-adrenalina a la vena esplénica cuando se estimulan los nervios del bazo.

Recientemente, TAYLOR y cols.^{54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71}, y haciendo otras, han confirmado la aparición en la sangre de una sustancia hipertensora, que no creen que sea nor-adrenalina y que no les parece que proceda de la pared arterial, sino que suponen que es una hormona liberada por el cerebro, que actuaría como una glándula endocrina reguladora de la presión. Hemos podido demostrar, en el mismo CLEVELAND, que el artificio técnico en cabeza aislada no es válido para sustentar dicha teoría.

Como conclusión, creemos confirmado: a) que el estímulo del vago se proyecta sobre los vasos a través de la inervación simpática; b) que ésta origina la suelta por la pared arterial a la sangre de una sustancia hipertensora, y c) que ésta debe ser nor-adrenalina y acaso adrenalina.

Si la sustancia hipertensora es adrenalina o nor-adrenalina, o en qué proporción ambas coexisten, hemos tratado de dilucidarlo haciendo el estudio del efecto sobre la presión del gato anestesiado y simultáneamente la acción sobre el ciego rectal del pollo. La acción de la nor-adrenalina sobre el primero es más potente; en cambio, sobre el segundo el efecto inhibidor de la nor-adrenalina es escaso, en tanto que es muy intenso el de la adrenalina. Un cálculo basado en ambas acciones constituye la base de la determinación biológica de ambas sustancias. Ya PAGE y cols. han señalado la existencia de nor-adrenalina en la sangre de animales normales. Siendo así, parece verosímil que en la pared arterial pueda hacerse la demetilación, que transformaría la adrenalina preexistente en nor-adrenalina, que es inyectada a la sangre. La actividad de este sistema se realizaría por el estímulo nervioso, del mismo modo que la liberación y destrucción de la acetilcolina, en las sinapsis colinérgicas y en la neuromuscular. Las investigaciones de JABONERO⁷² sobre la inervación de los vasos nos parece que revisten un gran interés; este autor ha demostrado que la inervación se resuelve en un plexo distal, sincytium de las prolongaciones de las células intersticiales de CAJAL, independiente de la pared vascular misma, que producirían el mediador químico en el tejido intersticial.

Seguramente el sistema enzimático de la pared arterial es muy complejo, pudiéndose verificar en él síntesis diversas, como por ejemplo, la recientemente demostrada de la colesterina. CARR, BELL y KRANTZ⁷³ han demostrado últimamente el contenido en adenosintrifosfataza en la pared arterial de diferentes especies animales, principalmente en el perro, y las variaciones que puede experimentar dicha sustancia. El hecho tiene una gran importancia si se tiene presente que BULBRING⁷⁴ demostró "in vitro" la transformación de la nor-adrenalina, por metilación en adrenalina, en presencia de tejido suprarrenal con intervención del ATP (adenosintrifosfórico), lo cual posteriormente se ha confirmado también en la perfusión de suprarrenales del perro por BULBRING y BURNS⁷⁵. Es muy verosímil que la misma, o acaso la inversa reacción, pueda realizarse por la pared arterial, de acuerdo con la sugerencia hecha hace tiempo por RAAB⁷⁶ de existir catecolasas en la pared del vaso. La ATP-asa, que no existe en las venas, sino solamente en las arterias, podría aquí jugar su papel, como en las suprarrenales. No puede aún decirse si la adrenalina de la pared arterial

procede de las suprarrenales o es fabricada en la pared arterial. Nosotros hemos visto ya contenido normal de adrenalina en las arterias de animales adrenalectomizados; pero evidentemente es un estudio que necesita reiterarse. Podría, como para el corazón ha aceptado GOODALL⁷⁷, ser el precursor la hidroxitiramina, o formarse, según la opinión de HOLTZ y KRONEBERG⁷⁸, por decarboxilación de la Dopa después de la oxidación del anillo.

Una significación reguladora de la tensión podría realizarse según uno de estos caminos:

- Variaciones en la forma de nor-adrenalina.
- Variaciones en la intensidad de destrucción de la nor-adrenalina formada.
- Cambios en la proporción adrenalina-nor-adrenalina.

En el primer camino, cambios en el sistema formador (oxidasa de carboxilasa) o de la liberación energética (ATP-asa) podrían irrogar alteraciones en la regulación de la presión sanguínea.

En el segundo sentido, actualmente va abriéndose una nueva vía con el conocimiento de los sistemas enzimáticos encargados de la destrucción de las sustancias simpatomiméticas, adrenérgicas que serían parejos de la colinesterasa destructora de las colinérgicas en las sinapsis, neuromuscular y, en general, en las colinérgicas. Tales sistemas destructores de la nor-adrenalina (amino-oxidasa) han sido demostrados por BURNS⁷⁹ en el iris y en la membrana nictitante, y por THOMPSON y TICKNER⁸⁰ en la pared arterial.

Nosotros, con VILLASANTE, hemos confirmado en la pared arterial no sólo la amino-oxidasa, sino también la colinesterasa.

BURNS señala asimismo cómo los efectos simpatéticos de ciertas drogas se podrían relacionar con su acción inhibidora de la amino-oxidasa; por ejemplo, la cocaína y la efedrina, y asimismo el increta del tiroides tienen este efecto. Resulta interesante que inhibiéndose los fermentos propios de la pared arterial pueda modificarse la tensión.

También el tercer camino ofrece importantes horizontes. GOLDEMBERG y cols.^{81, 82 y 83} han observado el efecto de perfundir el círculo por cateterización cardiaca con adrenalina y nor-adrenalina, en normales e hipertensos, sobre la presión arterial registrada directamente en la arteria con manómetro de HAL-MILTON^{84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94 y 95}. La adrenalina según la dosis en que se emplee, tiene un efecto vasodilatador y desciende la presión en los hipertensos; la nor-adrenalina es vasoconstrictora, eleva la presión en todos, pero más enérgicamente en los hipertensos, como si en éstos faltara adrenalina antagonizante. Según esto, una desviación del equilibrio de formación y liberación al círculo de adrenalina y nor-adrenalina podría ser la explicación del estado hipertensivo.

De todos modos parece que puede considerarse como demostrada nuestra concepción de una participación activa de las arterias, no solamente por el tono de su musculatura, sino por la actividad endocrina de su pared, en la regulación de la presión arterial. Otras funciones generales intervienen seguramente también por la inyección arterial. CELESTINO DA COSTA⁹⁶ ha empleado ese término de "secreción interna de las arterias" en relación con sus estudios histológicos y puede ser aplicado a la secreción de la heparina formada en la pared por las células cebadas (ver la magnífica tesis del Dr. JAIME CELESTINO DA COSTA) o a la regulación de la coagulación sanguínea también evidenciada por nosotros.

La regulación de la presión en la arteria se hace por la liberación esencialmente de nor-adrenalina, acaso con adrenalina en proporción variable, por el estímulo nervioso. Pero esta increción supone una serie de mecanismos enzimáticos que empezamos ahora a conocer, y cuya actividad, como la de otros sistemas, puede alterarse por razones genotípicas o condicionales (trastornos endocrinos, etc.).

La parte esencial jugada por la herencia en la génesis de la hipertensión arterial podría entonces ser aplicada a través de una disfermencia (J. D.).

BASE ANATOMOPATOLÓGICA.

La opinión clásica sobre lesiones arteriolares de los enfermos hipertensos ha sido, y sigue siendo para muchos, la de elastosis para la benigna y endarteritis necrótica para la hipertensión maligna. Sin embargo, aquí como en los aspectos comentados se han venido sumando nuevos hallazgos que nos llevan a nuevas interpretaciones posibles.

Resumo aquí lo más importante:

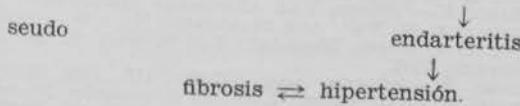
La proliferación de la íntima corresponde a lo que antiguamente se denominaba endarteritis, considerada como consecutiva a la hipertensión arterial, pero nuestro punto de vista es otro, y creemos que siendo la capa mesenquimal subendotelial la única estructura alterada en sentido de proliferación, esta histología es de activación de la pared, y no de lesión secundaria a la hipertensión.

Histoquímicamente, es un mucopolisacárido, y el hecho de encontrarse en dicha pared arterial numerosas mastzellen, y, sobre todo, en los intersticios, permiten pensar que en estas estructuras está la glándula hipertonógena y sugerir una relación entre esta sustancia y la que origina la metacromasia.

En todo caso aquí, como otras veces, la histología ha olvidado la significación funcional de los hallazgos. Del mismo modo que la nefrosis se creía que era una degeneración de los epitelios, lo que hoy sabemos que no es sino un aumento de la actividad atrofítaria, también, en parte al menos, creemos que hay motivo para pensar que lo considerado como lesión en la imagen anatomico-patológica de la hipertensión, es en realidad la imagen de hiperfunción. La endarteritis no sería, pues, una lesión vascular, sino un aumento de la actividad vascular primaria y quizás causante de la hipertensión.

Ultimamente se ha visto que un aumento de sustancia de este tipo de polisacáridos acompaña al depósito lípido en la arterioesclerosis. GORMAHTIGH⁹⁷, y piensa que la arterioesclerosis es una insudación en la pared arterial (fenómenos de la disuria), donde las células contactan al plasma, produciéndose sustancias "in situ", que serían las responsables de la arterioesclerosis. MAC MAHON¹⁰⁰ y se muestra partidario de esta teoría. ¿Hasta qué punto las lesiones de la arterioesclerosis o elastosis no son mera secuela mecánica, sino la expresión de un trastorno funcional de la arteria, cerrándose así un círculo vicioso de lesión al crearse la hipertensión?

Función arterial endocrina con una expresión histoquímica.



El riñón destruye la sustancia hipertensora, salvo en los casos de alteración de esta función des-

tructora, como en la isquemia o perinefritis. En estos casos, el cambio de la tensión media lleva a una proliferación siguiente, cerrándose así el círculo vicioso.

Ahora bien, si trasladamos estos conceptos a la realidad de la clínica, ¿podremos cohonestarlos entre sí? En parte creemos que sí. Revisemos la marcha práctica en el diagnóstico; señalamos ya la importancia de completar toda investigación de rutina en la clínica práctica de cualquier medio ante un hipertenso; aparte de su historia, su hábito, su exploración física, valoremos su función renal, su fondo de ojo, su situación cardiaca y ya también la búsqueda del posible factor urológico; esto es natural preferentemente en los casos en los que no hayamos ya descubierto alguna de las enfermedades primarias del cuadro hipertensivo. Con ALCALÁ hemos publicado recientemente nuestra experiencia sobre determinación de catecolas en orina; hasta ahora tal experiencia es coincidente con la de otros autores; salvo en el feocromocitoma, en las demás formas no nos ayuda por ahora el diagnóstico clínico.

Pensamos que esto será modificado el día que nuevas técnicas permitan una mejor dosificación, y las esperanzas puestas en esos resultados siguen en pie.

Actualmente disponemos de alguna posibilidad más de diagnóstico. Nosotros, con Ríos y ALCALÁ, tenemos en marcha el estudio de las pruebas farmacológicas del Hipometonio, T. E. A., Regitina y Frio, como rutina en nuestros hipertensos del tipo que sea; los resultados serán la tesis doctoral del doctor Ríos¹⁰².

PRUEBAS DE LA HIPERTENSIÓN.

Nuestra experiencia en los farmacológicos.

Nuestra experiencia es la siguiente:

1) *Hipometonio*.—Dosis, 25 mg. intravenosos. Ningún accidente. Mayores descensos en hipertensiones esenciales. Las hipertensiones nefrógenas, malignas primarias y por síndrome de Cushing, los descensos son muy poco intensos. Influye la edad (últimas décadas de la vida) y el sexo (mujeres), donde se encuentran las máximas respuestas hipertensivas. En simpatectomizados, cierta peligrosidad, por la intensa y mantenida hipotensión que puede producirse. Hay influencia de la cifra de la tensión basal, en el sentido de una mayor tendencia a fuertes descensos en la P. A. más elevada. Antídoto en caso necesario: la nor-adrenalina.

Técnica.—Mínimo de reposo del enfermo para valorar P. A. basal: veinte minutos. Una vez inyectado el preparado, las tomas de presión se hacen cada minuto, los primeros cinco, y luego a la media hora, de cinco en cinco.

Regitina.—Dosis, 10 mg. intravenosos. Accidentes, ninguno. Baja de la P. A. mayor de treinta milímetros de mercurio, la presión diastólica, sospecha de Feocromocitoma, habiendo descartado uremia alta, acción previa de sedantes y ciertas intoxicaciones (plúmbica). Descartar también tumores corticales y síndrome de Cushing. Además, en mujeres con hipertensión esencial son también en un 22 por 100 descensos del mismo tipo. El no descenso de la P. A. con la Regitina, no descarta totalmente la presencia de un feocromocitoma, ya que se puede estar en una fase no humorada y que esté mantenida la hipertensión por factores secundarios.

Técnica de las tomas de presión igual que para el Hipometonio. Los máximos descensos se suelen obtener en los primeros minutos.

T. E. A.—Dosis, 150 mg. intravenosos. Accidentes: a veces oleadas de calor a la cara. Respuesta hipertensiva en un tercio de esenciales y en el síndrome de Cushing. Respuesta nula en hipertensiones nefrógenas y malignas primarias y otro tercio de esenciales. Respuesta hipotensora otro 33 por 100 de los enfermos esenciales. Los enfermos con síntomas cerebrales y E. E. G. positivo tienen gran tendencia a la respuesta hipertensiva. En feocromocitoma descarga adrenalínica.

Técnica, igual que el Hipometonio.

Frío.—Sumersión de la mano hasta la muñeca en agua helada durante un minuto. Tomas de presión en el otro brazo en los primeros minutos cada medio y luego cada minuto hasta recuperación de cifras iniciales, que suele ocurrir antes de los diez minutos. Los mayores descensos se observan en el primer minuto y medio. Hiperreactores a partir de aumentos de la P. A. por encima 20/15. Globalmente los hipertensos dan respuestas hiperreactoras en el 60 por 100. Particularmente los esenciales, en un 85 por 100. Las hipertensiones nefrógenas y malignas primarias tienen tendencia hiporreactora. Igualmente la presentan esenciales, con franca afectación renal, bajo la acción de los sedantes y los simpatectomizados.

Como ven, destaca evidente que la intensidad de respuesta va siendo menos marcada a medida que la arteriopatía evoluciona y el círculo al que antes hacíamos referencia se ha cerrado definitivamente; la posibilidad de recuperación se hace, por tanto, cada vez más difícil; pero ello no quiere decir que no sea posible, en toda la gamma de clases que median entre esa primera, todavía puramente funcional, hasta esa esclerosis, situación de malignidad irreversible. Nuestro interés terapéutico estribaría, por tanto, en evitar esa evolución y en lograr los medios que haga posible la reversibilidad hasta en esas fases del grupo de los todavía irreversibles.

Aparte de la simpatectomía cada día más restringida y de los regímenes hipoclorurados, dieta de arroz (con VIVANCO presentamos en Zurich el año 53 una potencia sobre la dieta en la hipertensión con revisión amplia de estos aspectos para concluir siendo eclécticos, adrenalectomía-Cushing), ahora, y por razones inevitables de tiempo y de lógico cansancio de atención de ustedes me limitaré a comentar las esperanzas puestas en las nuevas drogas, desde el Veratrum viride hasta el Largactil, todavía en fase experimental, pero que revelan el nuevo sesgo que va tomando el tratamiento de la hipertensión arterial buscándose nuevas y eficaces drogas. De todas las actuales reseñaré brevemente:

Sales de tetraetilamonio.

Priscolina.

Hidroergorina y alcaloides correspondientes (Hydrogina).

Los alcaloides del veratrum viride.

Rauwolfia.

Sales de metonium.

Hidracinotalacina.

Largactil.

Las tres primeras ya han dejado de ser empleadas en hipertensos; sólo se han mostrado eficaces en trastornos vasculares periféricos con o sin hipertensión. La hipertensión no la modifican, salvo excepciones que dejan que desear.

El límite de la dosis eficaz y la tóxica del Veratrum viride está muy próximo, lo que ha limitado mucho su empleo.

Entre los medicamentos, los más prometedores son el Hexametonioum y la 1-hidracino-faleína (Apresolina). El Hexametonioum es un producto inhibidor de ganglios nerviosos, que bloquea los impulsos, tanto simpáticos como parasimpáticos (simpatectomía médica). Tiene el inconveniente de producir de modo inesperado reacciones hipotensivas, estreñimiento e intolerancia. El tratamiento ha de realizarse en un hospital, pues se necesita ejercer una ciudadosa vigilancia del enfermo. Se pueden utilizar la vía parenteral y la bucal. "Una sobredosis puede producir fatales resultados, y con frecuencia se observan efectos colaterales indeseables. Por ello, cada caso ha de ser cuidadosa e individualmente justificado. Como el hexametonioum afecta también al sistema nervioso simpático, hay que tener un cuidado extremo, tanto en los tratamientos prolongados como en la terapéutica de urgencia" (*Heart Bulletin*).

La Apresolina tiene una acción central sin efectos sedantes. También bloquea los elementos vasopresores. Se administra ordinariamente por la vía bucal, pero si se desea un efecto rápido, puede recurrir a la vía parenteral. Se ha de comenzar por una dosis pequeña e ir aumentando hasta obtener los efectos deseados. La cefalalgia puede ser molesta, pero, generalmente, desaparece si se prosigue el tratamiento. Las antihistaminas suprimen la cefalea. La Apresolina tiene la calidad única de disminuir la presión sanguínea y aumentar el flujo renal. La Apresolina parece ser aún más eficaz en los enfermos en quienes persiste la hipertensión después de una simpatectomía. (Un comprimido de Largactil Centrógeno.)

Entre los modernos medicamentos contra la hipertensión, el mejor tratamiento es la combinación del Hemetonium con la Apresolina, en dosis alternas cada cuatro horas. En realidad, todos estos medicamentos están en fase experimental. En muchos casos conservarán la presión cerca del valor normal, pero todavía no se sabe con certeza si tienen un efecto favorable sobre la enfermedad vascular progresiva y la longevidad. Es preciso extremar las precauciones cuando se emplean estos medicamentos en pacientes con lesión coronaria, con afectación renal avanzada y cuando se inician accidentes vasculares cerebrales.

BIBLIOGRAFIA

1. BRIGHT, R.—"Reports of Medical Cases, Selected with a View of Illustrating the Symptoms and Cure of Diseases by a Reference to Morbid Anatomy". London, Longman, 1827.
2. BRIGHT, R.—Guy's Hosp. Rep., 1, 9, 1836 a.
3. BRIGHT, R.—Guy's Hosp. Rep., 1, 380, 1836 b.
4. BRIGHT, R.—Guy's Hosp. Rep., 1, 338, 1836 c.
5. MAHOMED, F. A.—Med. Chir. Trans., 57, 197, 1874.
6. MAHOMED, F. A.—Guy's Hosp. Rep., 3rd ser., 24, 363, 1879.
7. MCHAMED, F. A.—Guy's Hosp. Rep., 3rd ser., 25, 295, 1881.
8. ALBUTT, T. C.—Trans. Hunter. Soc., 77, 385, 1895.
9. ALBUTT, T. C.—"Diseases of Arteries, including Angina Pectoris". London, Nacmillan, 1915.
10. HUCHARD, H.—"Maladies du Coeur et des Vaisseaux". París, Do'n, 1889.
11. BASCH, S. VON.—Z. Klin. Med., 2, 6, 1880.
12. VOLHARD, F.—"Nieren und ableitende Harnwege". In BERBBMANN, G. VON, and STAHELIN, R., eds., "Handbuch der inneren Medizin". Vol. 6, part. 1. Berlin, Springer, 1931.
13. VOLHARD, F.—Schweiz. med. Wschr., 78, 1189, 1948.
14. VOLHARD, F., and FAHR, T.—"Die Bright'sche Nierenkrankheit. Klinik, Pathologie und Atlas". Berlin, Springer.
15. VOLHARD y FAHR.—"Bright'sche Nierenkrankheit". Ed. Springer, 1913.

16. FAHR, G.—Amer. J. med. Sci., 175, 453, 1928.
 17. FAHR, T.—Virchow's Arch., 223, 119, 1919.
 18. FAHR, T.—Virchow's Arch., 239, 41, 1922.
 19. FAHR, T.—Klin. Wschr., 15, 505, 1936.
 20. JIMÉNEZ DÍAZ.—"Las hipertensiones arteriales". Editorial Científico-Médica, 1945.
 21. TRÍAS DE BES.—"La hipertensión arterial". Monografía Médica. Barcelona, 1942.
 22. WAGENER, H. P.—J. Am. Med. Ass., 101, 1380, 1933.
 23. WAGNER, H. P.—Proc. Amer. Diab. Ass., 5, 203, 1945.
 24. WAGENER, H. P., and KEITH, N. M.—Medicine, 18, 317, 1939.
 25. KEITH, N. M., and WAGENER, H. P.—Arch. Int. Med., 87, 25, 1951.
 26. KEITH, N. M.; WAGENER, H. P., and BARKER, N. W.—Amer. J. med. Sci., 197, 332, 1939.
 27. KEITH, N. M.; WAGENER, H. P., and KERNOHAN, J. W.—Arch. Int. Med., 41, 141, 1928.
 28. JIMÉNEZ DÍAZ.—"Algunos problemas de la Patología Interna". Vol. II, 1954.
 29. FRANK, O.—S. B. Ges. Morph. Physiol. Münch., 37, 23 abstr.: Ber. Ges. Physiol., 41, 234, 1927.
 30. CHANG y SATTLER.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 44, 82, 1940.
 31. BINET y BURSTEIN.—Compt. Rend. Soc. Biol., 1943, 9, 1949.
 32. BINET y BURSTEIN.—Compt. Rend. Soc. Biol., 1943, 1344, 1949.
 33. BRAUN MENÉNDEZ, E.—C. R. Soc. Biol., 113, 461, 1933.
 34. BRAUN MENÉNDEZ, E.—In Bell, E. T. ed. "Hypertension", p. 133. Minneapolis. Universit of Minnesota Press, 1951.
 35. BRAUN MENÉNDEZ, E.—Stanf. med. Bull., 10, 65, 1952.
 36. BRAUN MENÉNDEZ, E., and COVIAN, M. R.—Rev. Soc. argent. Biol., 24, 130, 1948.
 37. BRAUN MENÉNDEZ, E.; FASCIOLI, J. C.; LELOIR, L. F., and MUÑOZ, J. M.—Rev. Soc. argent. Biol., 15, 420, 1939.
 38. BRAUN MENÉNDEZ, E.; FASCIOLI, J. C.; LELOIR, L. F.; MUÑOZ, J. M., and TAQUINI, A. C.—"Hipertensión arterial nefrógena". Buenos Aires, 1943.
 39. NICKERSON.—J. Pharm. a. exp. Ther., 95, 28, 1949.
 40. NICKERSON.—J. Pharm. a. exp. Ther., 95, 28, 1949.
 41. PAGE, I. H.—Amer. J. med. Sci., 191, 251, 1936.
 42. PAGE, I. H.—Amer. J. Physiol., 122, 352, 1938.
 43. PAGE, I. H.—J. exp. Med., 70, 521, 1939 a.
 44. PAGE, I. H.—Ann. Int. Med., 12, 978, 1939 b.
 45. PAGE, I. H.—Physiol. Rev., 34, 563, 1954.
 46. PAGE, I. H., and SWEET, J. E.—Amer. J. Physiol., 120, 238, 1937.
 47. PAGE, I. H., and TAYLOR, R. D.—Mod. Conc. cardiov. Dis., 18, 51, 1949.
 48. CANNON, W. B., and ROSENBLUETH, A.—"The Supersensitivity of Denervated Structures". New York, Macmillan, 1949.
 49. RAAB, W.—Z. ges. exp. Med., 68, 337, 1939.
 50. SCHMITTERLOW.—Act. Physiol. Scand. Supp. 56, 1948.
 51. GADDUM, J. H.—"Pharmacology". 3rd. ad. London, Oxford University Press, 1948.
 52. PEART, W. S.—J. Physiol., 108, 491, 1949.
 53. PEART, W. S.—In WÖLSTENHOLME, G. E. W. and CAMERON, M. P., eds. "Ciba Foundation Symposium on Hypertension, Humoral and Neurogenic Factors", pág. 104. London, Churchill, 1954.
 54. TAYLOR, H. L.; HENSCHEL, A.; BROZEK, J., and KEYS, A.—Fed. Proc., 8, 154, 1949.
 55. TAYLOR, N. B. G., and NOBLE, R. L.—Proc. Soc. exp. Biol. N. Y., 73, 207, 1950.
 56. TAYLOR, R. D.; CORCORAN, A. C.; DUSTAN, H. P., and PAGE, I. H.—Arch. Int. Med., 93, 705, 1954.
 57. TAYLOR, R. D.; CORCORAN, A. C., and PAGE, I. H.—Amer. J. med. Sci., 213, 475, 1947.
 58. TAYLOR, R. D.; CORCORAN, A. C., and PAGE, I. H.—Arch. Int. Med., 93, 818, 1954.
 59. TAYLOR, R. D.; DUSTAN, H. P.; CORCORAN, A. C., and PAGE, I. H.—Arch. Int. Med., 90, 734, 1952.
 60. TAYLOR, R. D., and PAGE, I. H.—Circulation, 3, 551, 1951.
 61. BARREDA, JIMÉNEZ DÍAZ y MORALES.—Rev. Clín. EspaÑ., 19, 310, 1945.
 62. BARREDA y JIMÉNEZ DÍAZ.—Rev. Clín. EspaÑ., 20, 25, 1946.
 63. BARREDA, JIMÉNEZ DÍAZ a. MOLINA.—Rev. EspaÑ. Cardiol., 1, 1, 1947.
 64. MOLINA, MACHADO, BARRERA y JIMÉNEZ DÍAZ.—Rev. Clín. EspaÑ., 26, 7, 1949.
 65. JIMÉNEZ DÍAZ, SOUTO, BARREDA y ALCALÁ.—Rev. Clín. EspaÑ., 39, 243, 1950.
 66. JIMÉNEZ DÍAZ, BARREDA y MOLINA.—Rev. Clín. EspaÑ., 24, 417, 1947.
 67. MOLINA, BARREDA y JIMÉNEZ DÍAZ.—Rev. Clín. EspaÑ., 34, 161, 1949.
 68. JIMÉNEZ DÍAZ, BARREDA, MOLINA y ALCALÁ.—Rev. Clín. EspaÑ., 43, 373, 1951.
 69. BARREDA, MOLINA, ALCALÁ y JIMÉNEZ DÍAZ.—Rev. Clín. EspaÑ., 44, 300, 1952.
 70. JIMÉNEZ DÍAZ, BARREDA, MOLINA y ALVAREZ.—Rev. Clín. EspaÑ. (publ.).
 71. MOLINA, PANIAGUA, BARREDA, JIMÉNEZ DÍAZ y VILLASANTE.—Rev. Clín. EspaÑ., 31, 365, 1948.
 72. JABONERO.—Cardiología, 19, 209, 1951.
 73. CARR, BELL a. KRANTZ.—Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 80, 322, 1952.
 74. BULBRING.—Brit. J. Pharm., 4, 234, 1949.
 75. BULBRING a. BURNS.—Brit. J. Pharmac., 4, 245, 1949.
 76. RAAB.—Exper. Med. a. Surg., 6, 464, 1948; Wien Zeit f. klin. Med., 29, 1, 1948.
 77. GODDALL.—Nature, 166, 738, 1950.
 78. HOLT a. KRONEBERG.—Naunyn's Arch., 206, 150, 1950.
 79. BURNS.—Brit. med. J., 1, 784, 1952.
 80. THOMPSON a. TICKNER.—J. Physiol., 115, 34, 1951.
 81. GOLDENBERG, PINES, BALWIN, GREENE a. ROH.—Am. J. Med., 5, 792, 1948.
 82. GOLDENBERG, M.; SERLIN, I.; EDWARDS, T., and RAPPORTE, M. M.—Amer. J. Med., 16, 103, 1954.
 83. GOLDENBERG, M.; SNYDER, C. H., and ARANOW, H., JR.—J. Am. Med. Ass., 135, 917, 1947.
 84. HAMILTON, A.—"Industrial Toxicology". New York, Harper, 1934.
 85. HAMILTON, A. S., and COLLINS, D. A.—Amer. J. Physiol., 136, 275, 1942.
 86. HAMILTON, H. F. H.—Brit. Heart J., 56, 548, 1949.
 87. HAMILTON, H.; LITCHFIELD, J. W.; PEART, W. S., and SWRY, G. S. C.—Brit. Heart J., 15, 241, 1953.
 88. HAMILTON, M.; PICKERING, G. W.; ROBERTS, J. A. F., and SWRY, G. S. C.—Clin. Sci., 13, 11, 1954 a.
 89. HAMILTON, M.; PICKERING, G. W.; ROBERTS, J. A. F., and SOWRY, G. S. C.—Clin. Sci., 13, 37, 1954 b.
 90. HAMILTON, M.; PICKERING, G. W.; ROBERTS, J. A. F., and SOWRY, G. S. C.—Clin. Sci., 13, 273, 1954 c.
 91. HAMILTON, W. F.—Amer. J. Physiol., 141, 235, 1944.
 92. HAMILTON, W. F.—Circulation, 8, 527, 1953.
 93. HAMILTON, W. F.; BREWER, G., and BROTMANN, I.—Amer. J. Physiol., 107, 427, 1934.
 94. HAMILTON, W. F.; RILEY, R. L.; ATTYAH, A. M.; COURNAND, A.; FOWELL, D. M.; HIMMELSTEIN, A.; NOBLE, R. P.; REMINGTON, J. W.; RICHARDS, D. W., JR.; WHEELER, N. C., and WITHAM, A. C.—Amer. J. Physiol., 153, 309, 1948.
 95. HAMILTON, W. F.; WOODBURY, R. A., and HARPER, H. T., JR.—J. Amer. med. Ass., 107, 853, 1936.
 96. J. CELESTINO D. COSTA.—"A Parede arteriale". Lisboa, 1945.
 97. GOORMAHTIGH, N.—Bull. Acad. R. Med. Belg., 8, 592, 1943.
 98. GOORMAHTIGH, N.—"La fonction endocrine des artéries rénales: son rôle dans la pathogénie de l'hypertension arterielle". Louvain, Fonteyn, 1944.
 99. GOORMAHTIGH, N. and HANDOVSKY, H.—Arch. Path., 26, 1144, 1938.
 100. MAC MAHON, H. E.; VLOSE, H. G., and HASS, G.—Amer. J. Path., 10, 177, 1934.
 101. MAC MAHON, H. E., and PRATT, J. H.—Amer. J. med. Sci., 189, 221, 1935.
 102. RÍOS PÉREZ, V.—Tesis doctoral, 1956.