

## LA FARMACOLOGIA DE LA RESERPINA Y LA PATOGENIA DE LA HIPERTENSION ARTERIAL

J. DURÁN MOLINA.

Cardiólogo. Académico de Número (\*).  
Santa Cruz de Tenerife.

Al publicar RICHARD BRIGHT (1836) los resultados de 100 autopsias de individuos muertos del mal que, nueve años antes, él mismo había definido y fuera designado pronto con su nombre, hizo resaltar la frecuencia con que en ellos se encontraba hipertrofia considerable del corazón en ausencia de toda lesión valvular, concluyendo por esto que "O bien la composición de la sangre se alteraba a causa de la enfermedad de forma que llegase a constituir estímulo excesivo para la contracción miocárdica, o se afectaba de tal modo la circulación en los minúsculos capilares que se hiciera necesario un superior esfuerzo cardíaco para que pasara la sangre a través de ellos."

La tensión sanguínea de las arterias, puesta primeramente de manifiesto, a decir de STARLING (1927), por el pastor protestante Stephen Hales, y fácilmente medida, desde LUDVIG, por medio de manómetros de mercurio y más tarde de aneroides, no hubo de figurar en las hipótesis del gran clínico inglés, pero tomó carta de naturaleza en el asunto en cuanto se observó que estaba incrementada en los casos que ofrecían aumento de tamaño del corazón, si bien nunca paralelamente a aquél (RAAB, 1955). Sin embargo, su papel sólo llegó a colocarse en primer plano cuando ALLBUTT demostró a principios de nuestro siglo que igualmente puede encontrarse alta sin que existan lesiones apreciables del riñón, y como cuando se ven éstas son en sus comienzos de carácter vascular e indiferenciables de las simultáneas que se aprecian en otros lugares del organismo, se llegó incluso a defender que la nefritis de BRIGHT era consecuencia y no causa de la hipertensión, y aunque hoy los hechos nos obliguen a admitir que ambas posibilidades se dan en clínica, data de aquella época la idea de que la tensión elevada ejerce un efecto ariete sobre las pequeñas arteriolas, que acaba por lesionarlas (PICKERING, 1955).

Pero quedaba en el aire la patogenia de dicha hipertensión, que, renal o no, sólo podía depender de los dos factores que BRIGHT había enunciado; pero en el primero no se pensó siquiera, ya que el corazón ha sido considerado desde las épocas más remotas completamente autónomo en su funcionamiento (ya HARVEY, en su *Motu Cordis*, se asocia a ARISTÓTELES en considerarlo asiento del alma al verle latir en el embrión antes de que tuviera existencia o función en él

ningún otro órgano o aparato (*primum movens*) y hacerle "resucitar", después de parado, en una paloma moribunda mediante la simple aplicación de saliva), cifrándose todo el intrínquilis del asunto en el estado contractural de las pequeñas arterias.

Nadie parece haber visto, sin embargo, que este enfoque unilateral del problema puede ser objeto de reparos, algunos de ellos irrefutables, y ha traído por consecuencia dificultar la comprensión del significado teleológico del todo síndrome hipertensivo, que de no haber sido por ello hubiera desde hace mucho tiempo resultado obvio. Examinemos lo primero, cosa que nos llevará a dilucidar lo otro.

a) Se ha meditado poco en que considerar a las arteriolas agresores y víctimas simultáneas representa un supuesto casi insólito en biología y hasta en patología.

b) Las lesiones vasculares, que se juzgan consecuencia del efecto ariete aludido (BYRON, 1954; PICKERING, 1955, etc.), son idénticas a las que se observan en la arterioesclerosis avanzada diabética o no y estados afines, aunque la tensión haya permanecido siempre normal o hasta baja, según reconoce el propio BYRON (1954), autoridad indiscutible en la materia.

c) Desde el descubrimiento de la *renina* por TIEGERSTED y BERGMAN en 1898 se han buscado sin cesar sustancias "presoras" de actuación periférica que necesariamente habrían de existir, toda vez que desde las ya lejanas experiencias de PAGE (1935), BLALOCK y LEVY (1937) y FREEMAN y PAGE (1937) hasta las recientes de MCCARDUS, KINNON y WADE (1958) se encuentra demostrado que la esencia de la hipertensión es exclusivamente humoral. Sin embargo, estas sustancias jamás se han encontrado.

d) La realidad incontrovertible de que la resistencia de salida, como factor mecánico, no representa estímulo para el aumento de la energía de contracción cardíaca. En otros términos, si bien es cierto que el corazón necesitará trabajar más para impulsar la sangre teniendo que vencer para ello una superior resistencia, no existe justificación fisiopatológica para que dicha circunstancia le impulse a efectuarlo, ya que según las conocidas experiencias de STARLING es la presión de entrada la que al regular el grado de repleción diastólica determina la fuerza del siguiente sístole. Buscar paralelo entre lo que sucede en las estenosis valvulares y la hipertensión es inconsecuente, pues en aquéllas queda siempre un residuo sistólico en la cavidad precedente que no presenta la última (MAC MICHAEL, 1950).

e) Todos hemos visto acaecer en un hipertenso cualquiera de estas cuatro incidencias de origen indiscutiblemente cardíaco: infarto de miocardio, fibrilación auricular, desfallecimiento del corazón y pulso alternante. En todas ellas se ve caer la máxima y paralelamente a ella la mínima, hecho particularmente visible en la última citada.

(\*) Extracto de la conferencia del mismo título pronunciada por el autor ante la Real Academia de Medicina de Santa Cruz de Tenerife el 16-IX-1958.

Se hace necesario por todo ello localizar el comienzo de la hipertensión no en las arteriolas, sino en el corazón mismo, respondiendo a estímulos reflejos humorales procedentes de determinados territorios orgánicos. La posibilidad de que así suceda resulta patente a la luz de los trabajos de WARREN, STEAD, BRANNON, MERRILL, etc., iniciados en 1945, demostrativos de que la viscera cardíaca no obedece "in situ" la llamada ley de STARLING más que de una manera subsidiaria y poco importante, regulando principalmente su actuación factores humorales y nerviosos (MAC MICHAEL, 1950, págs. 9-10). Porque, además, así como no hay apoyo fisiológico que justifique el aumento de la energía cardíaca en la incrementada resistencia arteriolar, existe clara explicación a la premisa opuesta en las antiguas y olvidadas experiencias de BAYLISS (1902), demostrativas de que todo aumento de presión en una arteria, grande o pequeña, acarrea en ésta consecutiva contracción refleja.

Orientadas las cosas de este modo, estaríamos en condiciones de hallar explicación teleológica a todo síndrome hipertensivo sin más que recordar que el primordial efecto de la tensión sanguínea es permitir la ultrafiltración en los precapilares, porque si reflexionamos en ello veremos que todas las incidencias clínicas o experimentales que acompañan a la hipertensión entrañan una dificultad de llegada de la sangre a presión adecuada hasta el riñón, cerebro, útero, etc., según expusimos detalladamente en nuestra comunicación a la III Reunión Hispano-Lusa de Endocrinología, celebrada en Valladolid en octubre de 1957. Y es que, naturalmente, con ello la afección hipertensiva resulta simplemente expresión del esfuerzo realizado por el organismo para que no se interrumpan determinados procesos metabólicos o funciones vitales, amenazados por una ultrafiltración entorpecida. Este esfuerzo, iniciado mediante correlaciones humorales por el corazón, traerá como consecuencia, de acuerdo con las citadas experiencias de BAYLISS, una vasoconstricción de todos los lugares en que el exceso de fuerza de la sangre no sólo no sea necesario, sino que pueda resultar perjudicial a las delicadas estructuras de órganos como la retina, etc., pudiéndose en los casos en que la naturaleza del obstáculo ultrafiltratorio primario sea fácil de contrarrestar a ese estado que se denomina desde hace años como hipertensión benigna, y en otros bien por tratarse de sujetos hiperreactivos o porque el impedimento a la ultrafiltración que provoca el síndrome resulte poco menos que insuperable a cuadros de hipertensión más graves y eventualmente a la que lleva el nombre de maligna. Indudablemente, aunque la producción de estados hipertensivos por la tensión nerviosa sostenida (¿por qué llamar a eso "stress"? ) puede justificarse por el aumento emocional primario de la energía cardíaca, no hay inconveniente en admitir una inicial vasoconstricción periférica en ellos, si bien su efecto de rechazo sobre el cora-

zón deberá supeditarse al impedimento que dicha vasoconstricción puede suponer para la libre ultrafiltración de los territorios afectados, ya que es imposible explicarlo por razones mecánicas, según más arriba expusimos.

En todo caso, queda bien explicado, por todo cuanto venimos diciendo, por qué los hipotensores médicos o quirúrgicos de acción periférica hayan tenido en sus resultados tan escasa consistencia que PLATT y STAMBURY (1950) han podido decir: "... la simpaticectomía apenas encontraría justificación en los casos de cefaleas invalidizantes ("crippling") como medida sintomática, si bien en pocos casos valdría la pena conseguir el alivio de tal síntoma al precio de originar otros que no existían", frases que PARKES (1958) considera aplicables a los procedimientos medicamentosos de base periférica, por lo que llega a la conclusión de que los únicos verdaderamente útiles son los de acción central. Ahora bien, en general se admite que dicha acción central se ejerce por intermedio de determinados centros encefálicos sin que hasta la fecha se haya podido concertar el mecanismo de su esencia.

Nosotros, ciñéndonos a la *reserpina*, que orienta el presente trabajo vamos a repasar lo investigado acerca de su modo de actuar, que como es sabido es ambivalente, ya que mejora y hasta cura determinadas afecciones mentales a la vez que hace bajar la tensión arterial.

Este medicamento, introducido no hace demasiado tiempo en la farmacología de Occidente, traída de la Oriental, donde aparentemente se venía utilizando para el tratamiento de afecciones variadas desde épocas remotas, ha sido ya objeto de amplios estudios experimentales encaminados a esclarecer el mecanismo de sus efectos. Hasta ahora dos líneas de conducirlos se han mostrado fructíferas: a) La manera de comportarse frente a la serotonina; y b) La que ofrecen frente a las hormonas simpaticomiméticas.

Con respecto a la primera, debemos comenzar recordando cuanto hemos expuesto en una publicación referente a la citada sustancia (DURÁN, 1956). Descubierta por STARLING y VERNEY (1925), ha sido identificada químicamente en época no muy lejana con la 5-hidroxitriptamina (RAPPORT, 1949; PAGER, 1952), constituyendo un vasoconstrictor potente que apenas existe en el organismo más que en las plaquetas, porque éstas la absorben con gran avidez y los tejidos todos la destruyen rapidísimamente, muy en particular el pulmón, transformándola en ácido 5-hidroxiindol acético (ERSPAMER, 1955) mediante el fermento monoaminooxidasa (BRANDLEY y cols., 1950). Debe considerarse a la serotonina principalmente como coadyuvante a la hemostasis al liberarse cuando son destruidas las plaquetas en caso de hemorragia, pero desde el primero de DJORK y cols. (1952) se han publicado muchos casos en que originó síntomas muy particulares al ingresar en el torrente cir-



culatorio procedente de la masa tumoral de carcinoide argentafín, que es muy rica en 5-hidroxitriptamina y que, en resumen, se concretan a crisis de rubor cutáneo, asma, diarrea y paulatino desarrollo de estenosis de la válvula pulmonar cardíaca, síntomas, en parte, reproducidos por SPIES y STONE (1952), PAGE y MACCUBIN (1953) y PAGE y cols. (1955), mediante la inyección intravenosa a voluntarios de la especie química que nos ocupa. Debido a esta circunstancia, la investigación del ácido 5-hidroxiindolacético ayuda considerablemente en la actualidad al diagnóstico del carcinoide argentafín citado. Sin embargo, la intervención de la serotonina en la enfermedad hipertensiva y en los síndromes mentales es hasta ahora muy poco probable, pero es el caso que diversos investigadores han comprobado recientemente que la reserpina inyectada intravenosamente es capaz de movilizar y hacer desaparecer aquella del cerebro de los mamíferos (BRODIE y cols., 1955), liberarla del interior de las plaquetas "in vitro" (SHORE y cols., 1956) e "in vivo" (HAVERBACK y cols. 1956), y a dosis masivas, en el conejo, de las células intestinales (PLETSCHER y cols., 1955), encontrándose sin duda como consecuencia de todo ello eliminación aumentada urinaria del mencionado ácido 5-hidroxiindolacético en el hombre sometido a terapéutica reserpínica en las proporciones ciertamente elevadas que requieren la esquizofrenia y afines (FRASER y cols., 1957), VALCOURT, 1957; TODRICK y cols., 1958), aunque la altura de dicha eliminación en ningún caso fué proporcional a la mejoría clínica apreciada. Esto, unido a que no se haya comprobado excreción elevada del ácido citado en los hipertensos tratados con la droga que nos ocupa, hace que, al menos por el momento, deba quedar en suspenso toda especulación referente al significado del efecto farmacológico de la reserpina sobre la 5-hidroxitriptamina en su actuación curativa, y por eso vamos a pasar a la línea de investigación que inculcamos en el apartado b).

Empecemos para ello analizando el comportamiento de la reserpina en el hipertiroidismo. CANARY y cols. (1957), ensayando la droga en enfermos de tirotoxicosis, observaron mejoría clínica de todos los casos y hasta remisión total de los síntomas en muchos. Los bocios, sin embargo, no cambiaron de tamaño, aunque el exoftalmos, cuando lo había, se alivió notablemente; pero lo más interesante es que ni el metabolismo basal mejoró ni tampoco la actividad tiroidea medida por la fijación de yodo radioactivo, cosa esta última en concordancia con los resultados de FORD y cols. (1953), quienes tampoco observaron cambios funcionales de la referida glándula mediante la misma prueba en hipertensos tratados con reserpina. Esto quiere decir que dicho fármaco no debe su buen efecto terapéutico en los hipertiroides a interferencia alguna sobre la acción hormonal privativa del tiroideo, sino a otras causas, que sólo pueden ser, contrarrestar el efecto activador de la adrena-

lina y noradrenalina que de aquella acción hormonal se deriva, puesto de relieve por PELTOLA (1951) y BREWSTER y cols. (1956), respectivamente, del que dependen muchos de los cambios metabólicos y sobre todo hemodinámicos que matizan el hipertiroidismo.

No obstante, sería inútil buscar el origen de la acción hipotensora de la reserpina en un efecto anticatecolamínico periférico, en primer lugar, porque habría de ejercerse por intermedio del sistema nervioso vegetativo, que ya anticipamos no participa en la hipertensión, y en segundo lugar, porque desde las experiencias de PLUMMER y cols. (1954) se sabe que la droga que estudiamos carece de acción sobre las arteriolas periféricas. Por eso hay que ir a verla en el corazón mismo, y aquí sí que la investigación ha sido ya fructífera.

En efecto, numerosos observadores (SHAW, 1938; CANNON y LISSAK, 1939; RAAB, 1943) han comprobado la existencia de adrenalina en los extractos de fibra cardíaca, al paso que Von EULER (1946) mostró la de noradrenalina, sustancias que incluso han podido ser dosificadas por GOODAAL en el corazón del carnero y aguilatadas así en 0,79 yg/g. de noradrenalina y 0,15 yg/g. de adrenalina. En una palabra, como expresan BURN y RAND (1958), la fibra cardíaca posee propiedades cromafines. Pues bien, BERTLER y cols. (1956) han encontrado que la adición de reserpina a la mencionada fibra del conejo elimina todo vestigio de adrenalina y noradrenalina en ella, disminuyendo paralelamente la energía y amplitud de su contracción.

No sería, pues, descabellado fijar, al menos en parte, en esta propiedad de nuestra droga su indiscutible capacidad hipotensiva, lo cual sería un punto más de apoyo a la teoría de intervención primaria de la viscera cardíaca en la hipertensión.

#### RESUMEN.

Se estudian las más recientes investigaciones acerca de la farmacología de la *reserpina*, haciéndose observar que refuerzan la tesis sostenida por el autor ante la III Reunión Hispano-Lusa de Endocrinología acerca de la intervención primaria del corazón en todo síndrome hipertensivo.

#### BIBLIOGRAFIA

- ALLBUTT.—Edit. Lancet, 2, 81, 1957.  
BAYLISS.—J. Physiol., 105, 38, 1946.  
BERTLER y cols.—Naturwissenschaften, 43, 521, 1956. Citado  
BURN y RAND, L. C.  
BJORK y cols.—Am. Heart J., 44, 133, 1952.  
BLABOCK y LEVY.—Am. Surg., 106, 826, 1937.  
BRADLEY y cols.—Nature, 166, 911, 1950.  
BREWSTER y cols.—Circulation, 13, 1, 1956.  
BRIGHT.—Richard Guy's Hosp. Rep., 1, 383, 1836. Cit. C.  
WILSON, Lancet, 2, 579, 1953.  
BRODIE y cols.—Science, 122, 968, 1955.  
BURN y RAND.—Brit. Med. J., 1, 137, 1958.  
BYRON.—Lancet, 2, 201, 1954.  
CANARY y cols.—New Eng. J. Med., 257, 435, 1957.  
CANNON y LISSAK.—Amer. J. Physiol., 125, 765, 1939.  
CARDUS McKINNON y WADE.—Brit. Heart J., 2, 233, 1958.  
DURÁN.—Acta Méd. Tfe., 6, 55, 1956.  
ERSPAMER.—J. Physiol., 127, 118, 1955.  
EULER, Von.—J. Physiol., 105, 38, 1946.

- FORD y cols.—Med. Rec., 47, 608, 1953.  
 FRASSER y cols.—Fed. Proc., 16, 298, 1957.  
 FREEMAN y PAGE.—Amer. Heart J., 14, 405, 1937.  
 HALEY STEPHAN.—Cit. STARLING, Fisiología humana, 2, 316, 1927.  
 HAVERBACK y cols.—15, 434, 1956.  
 PAGE.—Amer. J. Physiol., 112, 166, 1935.  
 PAGE y McCUBBIN.—Circ. Rev., 1, 354, 1953.  
 PAGE y cols.—Lancet, 1, 198, 1955.  
 PAGE.—J. Pharmacol., 105, 58, 1952.  
 PARKES.—Brit. Heart J., 2, 249, 1958.  
 PELTOLA.—Acta Med. Scand., 140, 34, 1951.  
 PICKERING.—High Blood Pressure. Churchill, London, 1955.  
 PLATT y STAMBUY.—Lancet, 1, 651, 1950.  
 PLETSCHER y cols.—Science, 122, 374, 1955.  
 PLUMMER y cols.—Am. N. Y. Acad. Sci., 59, 8, 1954.  
 RAAB.—Exp. Med. Surg., 1, 88, 1943.  
 RAAB.—Rev. Clin. Esp., 56, 221, 1955.  
 RAPPORT.—J. Biol., 180, 961, 1949.  
 SHAW.—Biochem. J., 32, 19, 1933.  
 SHORE y cols.—Fed. Proc., 15, 483, 1956.  
 SPIES y STONE.—J. Am. Med. Ass., 150, 1,599, 1952.  
 STARLING y VERNEY.—Proc. Soc. Exp. Biol., 97, 321, 1925.  
 TODRICK y cols.—Brit. Med. J., 1, 496, 1958.  
 VALCOURT.—Fed. Proc., 16, 130, 1957.

### SUMMARY

The latest investigations on the pharmacological properties of Reserpine are analysed. It is remarked that they lend support to the view held by the writer in the III Reunión Hispano-

Lusa de Endocrinología concerning the primary participation of the heart in any hypertensive syndrome.

### ZUSAMMENFASSUNG

Es werden die neusten Forschungen auf dem Gebiete der Pharmakologie des Reserpins überprüft und darauf hingewiesen, dass dieselben, die vom Autor vor der III Reunión Hispano-Lusa de Endocrinología aufgestellten These unterstützen, wonach bei jedem Hochdrucksyndrom eine primäre Intervention des Herzens besteht.

### RÉSUMÉ

Etude des plus récentes investigations au sujet de la pharmacologie de la Reserpine, faisant observer qu'elles appuient la thèse maintenue par l'auteur dans la III Reunion Hispano-Portugaise d'Endocrinologie, quant à l'intervention primaire du cœur dans n'importe quel syndrome hypertensif.

## NOTAS CLINICAS

### DERMATOMIOSITIS CON CALCINOSIS INTERSTICIAL

E. LÓPEZ GARCÍA, J. RAMÍREZ GUEDES, T. ANTÓN GARRIDO y E. VILLALOBOS.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.  
 Director: C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Existe una viva controversia sobre la existencia de calcinosis en auténticos casos de dermatomiositis. Las opiniones de los tratadistas oscilan entre los que, como BROCK, opinan que todo caso de calcinosis intersticial es realmente de esclerodermia, aunque su comienzo pueda considerarse como típico de dermatomiositis, y aquellos otros como SPAHR y BRENN, que afirman que la dermatomiositis es la causa más frecuente de la calcinosis intersticial. Tal disparidad de opiniones asienta sobre el difícil problema de establecer los límites entre la dermatomiositis y la esclerodermia; así como es fácil establecer el diagnóstico de casos avanzados de esclerodermia y de las fases agudas de la dermatomiositis, son bastante abundantes los enfermos en los que la decisión diagnóstica es sumamente problemática. Consideramos por ello que tiene interés la comunicación del caso siguiente, en el que un comienzo agudo de dermatomiositis fué seguido de la aparición de depósitos cálcicos intersticiales extensos.

El niño F. L. S., de ocho años de edad, ingresó en la Clínica el día 11-IV-1956. En septiembre de 1955 había comenzado con dolor fuerte en ambas piernas, desde el tercio medio hasta el pie, y en ambos brazos, desde el codo hasta la mano, y tenía algo de fiebre. Poco a poco el dolor fué en aumento y quedó inmovilizado en la cama, hasta el punto de que no podía llevarse los alimentos a la boca a causa de los intensos dolores. Le producían vivo dolor los movimientos de la nuca, por lo que tenía la cabeza en hiperextensión, lo cual motivó que fuese diagnosticado de meningoencefalitis. Los brazos los tenía flexionados, con imposibilidad para extenderlos. Tanto la cara como los miembros estaban muy enrojecidos, con tinte violáceo, y los párpados con este mismo color y muy hinchados. En las manos le aparecieron unas máculas rojas, que luego se transformaron en zonas despigmentadas. El niño fué tratado con penicilina y estreptomina sin que mejorase. En el mes de noviembre se inició un tratamiento con cortisona y comenzó a hacer algunos movimientos sin dolor; poco a poco ha ido mejorando hasta el momento actual, en que aún no puede andar por falta de fuerza en las piernas.

La madre del niño no refería ningún antecedente de importancia.

La exploración clínica mostraba un niño con buen desarrollo para la edad. El estado de nutrición era muy deficiente, con musculatura poco voluminosa. La cara era vultuosa, con edema de párpados de color rosaliláceo, y con una fina descamación. La piel de las mejillas, dorso y ala de la nariz y del mentón era eritematosa, fina, con descamación fina. Zonas similares eritematosas, con un centro más pálido y de piel atrófica, se apreciaban en los codos y rodillas (fig. 1), así como en la cara de extensión de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas de los dedos de las manos. Los codos estaban tumefactos y semiflexionados, con ligero aumento de la temperatura, y no era posible extenderlos. Dolor a la