

**REAL ACADEMIA DE FARMACIA
DE BARCELONA**

SESION INAUGURAL

1 9 7 1

**DISCURSO INAUGURAL
DE CURSO**

por el

Excmo. Sr. Dr. Dn.

FRANCISCO GARCIA-VALDECASAS SANTAMARIA

Académico Numerario

Artículo 45 del Reglamento

La Academia no se hace solidaria de las opiniones científicas expuestas en sus publicaciones, especificándose esta norma en la contraportada de las mismas.

***FUNDAMENTOS FISIOLÓGICOS
DE LA TERAPÉUTICA
ANTIHIPERTENSIVA***

Excelentísimo señor Presidente,
Muy ilustres señores Académicos,
Señoras, señores:

INTRODUCCION

«Hablando en verdad, confieso, que es imposible que las curaciones vayan arregladas al interior mecanismo del cuerpo humano, hasta que los médicos con tanta claridad como de su arte tienen los excelentes relojeros, lleguen a conocer el número, tamaño, figura, disposiciones, oficios, movimientos, conexiones, y demás requisitos de cuantas partes lo componen y lo conservan sano».

Gaspar Casal (1680-1759), «Historia Médica del Principado de Asturias». Obra póstuma, Madrid, 1762.

Nuestros conocimientos sobre la hipertensión arterial como causa de trastornos patológicos no son muy antiguos. La existencia en el interior de las arterias de una presión elevada se demostró por primera vez en el año 1733. Un cura de pueblo inglés, llamado Stephan Hals, sumamente interesado por los problemas fisiológicos, tuvo la idea de insertar en las arterias de un caballo un tubo con una rama vertical suficientemente alta y observar la altura que alcanzaba la sangre en él. Pudo ver que llegaba a más de dos metros. Publicó un libro titulado «Heamastatics» en el año citado (un verdadero hito en la historia de la Fisiología) y aquel mismo año fue recompensado con la «medalla Copley», pero no por su trascendental descubrimiento que pasó desapercibido, sino por una «imaginaria» cura de la litiasis renal.

Cerca de cien años más hubieron de transcurrir antes de que se prestara atención a tan importante hecho. Corría ya el 1824 cuando un notable médico francés, Jean Marie Poiseuille, vuelve sobre el problema y lo estudia con detalle aplicando una técnica perfeccionada: el manómetro de mercurio. Por último, el genial fisiólogo alemán, Emil Ludwig, idea en 1847 el registro gráfico por medio de su universalmente conocido y todavía empleado «quimógrafo».

A partir de Ludwig, la presión arterial se estudió cuidadosamente en los animales sometidos a las más diversas influencias experimentales, pero apenas despertó atención como causa de trastornos patológicos. Se cita a Bright como descubridor de la hipertensión renal, pero este autor sólo observó la relación entre las lesiones renales y la hipertrofia cardíaca. En 1836, cuando Bright hace sus observaciones, nada se sabía de la hipertensión humana. Se han de esperar aún muchos años, hasta, podríamos decir, nuestra época, para que Riva-Rocci ideara el célebre manguito que permite de forma incruenta medir la presión sanguínea en el hombre. Riva Rocci, que murió en 1937, pudo ver universalmente difundida la técnica que introdujo en 1896 convertida en un medio habitual de diagnóstico del médico práctico.

A lo largo de la segunda mitad del siglo XIX se correlaciona la hipertrofia del ventrículo izquierdo en las enfermedades renales con la hipertensión producida por la vasoconstricción periférica. Pero ya en 1871 se describen casos de «hipertrofia cardíaca idiopática» en los que no hay lesión renal. Sin embargo fue el gran clínico francés Henri Huchard el que emitió por primera vez un concepto claro «La hipertensión permanente —decía en 1899— se ha considerado como consecuencia de la nefritis intersticial. La verdad es precisamente lo contrario: la hipertensión arterial es la causa de la arterioesclerosis; precede durante un tiempo mayor o menor a la evolución de diversas enfermedades (cardiopatías, nefritis arterial, etc.), que a su vez son consecuencia de la esclerosis vascular». De esta manera se fija lo que pudiéramos llamar el concepto moderno de la hipertensión, si bien tardaría aun muchos años en ser aceptado universalmente. En 1911, el alemán E. Frank acuña el término «hipertensión esencial», designación usada todavía.

Si trabajoso fue el alcanzar el concepto de «hipertensión arterial» como causa de trastornos patológicos, más lo fue aún el hallar el camino por el que tendríamos que combatirla. La «terapéutica de la hipertensión» sólo se comenzó a necesitar en la clínica, es natural, cuando el concepto nosológico de «hipertensión» quedó aclarado. Es por lo tanto una terapéutica de nuestros días. A pesar de ello ocupa hoy el primer plano del interés científico, conjuntamente con otras terapéuticas también de acción vascular. Se debe esto a que la mayor causa de mortalidad es, en los momentos actuales, la alteración vascular en cualquiera de sus manifestaciones.

La terapéutica ha de basarse siempre en el conocimiento de la causa auténtica de la enfermedad. Es cierto que a lo largo de la Historia de la Medicina, conocemos muchos casos de terapéuticas efectivas sobre trastornos cuya causa todavía se escapaba al conocimiento científico. Estas terapéuticas se adquirían por observaciones afortunadas a lo largo de los miles de años que precedieron a la medicina científica actual. En el caso de la terapéutica antihipertensiva, también se heredaron de la antigüedad algunos remedios importantes los cuales se utilizaban bajo vagos conceptos. El más destacado es la planta Rauwolfia, en la que se incluyen diversas especies procedentes de regiones tropicales (Caribe, África ecuatorial, India). La tradición medicinal de la India (la más importante) la adscribe a un hipotético uso contra las mordeduras de serpientes. Por otra parte, debido a que su nombre en sánscrito es «chandra» que significa luna, se ha querido relacionar con una pretendida indicación en los «lunáticos». Como fuente de más confianza citemos al Dictionnaire des Sciences Médicales (1877), que cita a la Rauwolfia con detalle. Le adscribe dudosa utilidad en aplicación tópica en psoriasis y otras afecciones cutáneas. Al interior la juzga demasiado tóxica. Por último Kähler en su libro «Rauwolfia Alkaloides» (Böhringer Mannheim, 1970) cita recientes investigaciones de Prince en Nigeria donde los indígenas aun emplean la Rauwolfia vomitoria en psicosis.

Sin embargo, si consideramos los remedios que durante el siglo pasado se juzgaban útiles en los síndromes clínicos de frecuente etiología hipertensiva (apoplejía, afecciones renales, etc.), no encontramos otro arsenal que el de las sangrías, purgantes, vomitivos, aplicaciones frías, etcétera, etc.,. En una palabra, nada que pueda entroncar con la moderna terapéutica antihipertensiva, ni que tenga sentido según los mecanismos patogénicos que hoy conocemos. En éste, como en los demás campos de la terapéutica, verdaderos remedios sólo se han podido desarrollar sobre unos fundamentos fisiológicos y fisiopatológicos bien elaborados. Las palabras de Casal, el glorioso descubridor del «Mal de la Rosa», que encabezan estas líneas tienen vigencia permanente.

LINEAS DE ATAQUE TERAPEUTICO

Parece indiscutible que la hipertensión siempre es consecuencia del aumento de las resistencias periféricas a la circulación de la sangre. Este aumento sólo puede tener dos orígenes: 1) Trastornos de los mecanismos reguladores. 2) Alteraciones de las paredes arteriales.

Por lo tanto las dos únicas líneas de acceso a la terapéutica hipertensiva serán: a) Acción farmacológica sobre la regulación nerviosa o humoral, y b) Acción farmacológica protectora o recuperadora de la pared arterial. En el caso primero los progresos que se han hecho en los últimos años han sido considerables y en la actualidad disponemos de un arsenal terapéutico extenso y en muchas ocasiones eficaz. Por el contrario el tratamiento profiláctico o curativo de las degeneraciones arteriales no puede decirse que haya obtenido resultados brillantes. Se nos escapa todavía la causa del trastorno metabólico por el que precozmente las arterias se infiltran y degeneran con placas ateromatosas o esclerosas. Las numerosas teorías propuestas, si bien con base experimental, no han confirmado en la clínica humana las esperanzas que en ellas se depositaron.

Vamos a considerar exclusivamente el primer apartado, es decir la farmacología de la hipertensión esencial, ya que la hipertensión secundaria a alteraciones vasculares o de órganos supone en realidad el tratamiento de la causa primaria fundamentalmente. Las hipertensiones por afectación renal aguda o crónica, por tumores renales o de otros órganos endocrinos (hipófisis, suprarrenales, etc.), por malformaciones congénitas de los grandes vasos o por insuficiencia de la dinámica circulatoria, si bien pueden ser beneficiadas parcialmente por los fármacos hipotensores, no se beneficiarán definitivamente si no se aplica la corrección etiológica correspondiente.

Los mecanismos reguladores de la presión arterial son fundamentalmente de dos clases: 1) neurogénicos y 2) hormonales. Sin embargo ambos mecanismos están tan estrechamente relacionados entre sí y actúan tan conjuntamente que no existe ni en estado fisiológico ni patológico modificaciones de la presión arterial que se deban exclusivamente a uno sólo de ellos. Como ejemplo podríamos citar la hipertensión producida por la descarga del seno carotídeo, debida indudablemente a la estimulación que refleja de las arteriolas por vía del simpático, pero a la que contribuye también aunque en menor proporción la descarga adrenálica de la médula adrenal producida por la propia estimulación del sistema nervioso citado. Lo mismo podríamos decir de las hipertensiones de origen humoral en las que también suele estar presente siempre un componente nervioso.

Los mecanismos neurogénicos mantienen un equilibrio dinámico entre hipertensión e hipotensión, es decir que a través del sistema nervioso se puede producir la desviación hacia el aumento o hacia el descenso y del equilibrio entre ambas acciones resulta la presión arterial normal. Por el contrario en los mecanismos hormonales sólo conocemos acciones hipertensoras. La hipotensión hormonal es consecuente de ausencia de efecto (ausencia de hormona), no de un mecanismo contrario. Por lo tanto podremos actuar:

- 1) Inhibiendo los mecanismos neurogénicos hipertensores.
- 2) Estimulando los mecanismos neurogénicos hipotensores.
- 3) Inhibiendo mecanismos hormonales.

De estas tres posibles acciones, es la primera la que ha ofrecido en la práctica mejores resultados hasta el presente. La mayor parte de las medicaciones eficaces pertenecen al primer grupo. Las otras dos acciones se han aprovechado y aún se aprovechan, pero con resultados mucho más modestos.

INHIBICION DEL MECANISMO NEUROGENICO HIPERTENSOR

Este mecanismo está constituido por el sistema fisiológico que se conoce con el nombre de «adrenérgico alfa». En las paredes arteriales existen terminaciones nerviosas con receptores alfa y con receptores beta de naturaleza adrenérgica. Los primeros producen constricción y aumento de resistencias y los segundos el efecto inverso. Con perspectiva teleológica este sistema adrenérgico tiene por finalidad aumentar el potencial de tensión que ha de repartir la sangre a los distintos órganos en el momento del esfuerzo. Es un mecanismo destinado a redistribuir la sangre en los momentos de emergencia en favor de aquellos órganos que son requeridos en caso de esfuerzo: corazón, pulmones, S. N. C. y los músculos esqueléticos que trabajen. La estimulación simpática general produce vasoconstricción en los territorios con predominio adrenérgico (vísceras abdominales, piel) y vasodilatación en los órganos sometidos a esfuerzo y en el corazón, pulmones y S. N. C.

El sistema «adrenérgico beta», a pesar de pertenecer como el alfa al sistema nervioso simpático, no sólo no produce hipertensión sino que su estimulación general da como resultado más bien una moderada hipotensión. El conjunto de sus acciones puede esquematizarse en:

- a) Aumento de la frecuencia y de la fuerza de contracción cardíaca

ca. b) Dilatación de las vías respiratorias, en especial a nivel de los bronquiolos finos. c) Vasodilatación en casi todos los territorios orgánicos, y d) Inhibición de las actividades digestivas. La consecuencia por lo tanto es un mejor acondicionamiento del organismo como conjunto para el esfuerzo, por el aumento del volumen respiratorio y por el mejor trabajo dinámico circulatorio e irrigación de los órganos fundamentales. La activación del sistema beta resulta así un complemento del sistema alfa en la polarización de las actividades orgánicas hacia la lucha del individuo con el medio ambiente. Sus acciones predominantemente inhibitorias no indican una semejanza fisiológica con el sistema parasimpático (trofotrópico de R. Hess) sino por el contrario actúa en sentido ergotrófico conjuntamente con el sistema alfa.

El hecho de que la estimulación experimental del sistema adrenérgico beta produce vasodilatación generalizada (excepto en los territorios cardíaco-pulmonar y S.N.C.) nos lleva a imaginar una posible senda para obtener en la clínica acciones vasodilatadoras. Por otra parte la posibilidad de bloquear separadamente el sistema alfa o el sistema beta ofrece también perspectivas de posibles efectos selectivos.

En farmacología disponemos actualmente de sustancias bloqueantes del sistema alfa, del sistema beta y también de ambos sistemas conjuntamente por medio de los llamados bloqueantes presinápticos. Las acciones más intensamente hipotensoras se obtienen con los bloqueantes alfa y con los bloqueantes presinápticos. Los bloqueantes beta, sin embargo, tienen aplicación en trastornos circulatorios, pero no por su efecto sobre los vasos sino sobre el músculo cardíaco.

Bloqueo adrenérgico

La interrupción farmacológica del estímulo nervioso ortosimpático al nivel específico de las terminaciones adrenérgicas puede realizarse por tres procedimientos fundamentales. Estos son por orden cronológico de su descubrimiento: 1) Bloqueo adrenérgico de los receptores. 2) Bloqueo del almacenamiento del transmisor sináptico o bloqueo de su síntesis, y 3) Bloqueo de la liberación a la llegada del estímulo nervioso. En consecuencia se pueden agrupar los bloqueantes adrenérgicos en tres grupos según su manera de actuar. Vamos a estudiarlos por separado.

Bloqueo a nivel de receptores

Este bloqueo se obtiene con sustancias de muy diversa composición química. Se pueden establecer dos grupos bien definidos: 1) bloqueantes adrenérgicos alfa, y 2) bloqueantes adrenérgicos beta. En consecuencia de lo que dijimos en el párrafo anterior vamos a considerar exclusivamente los bloqueantes alfa, pues son los únicos hipotensores y vasodilatadores.

Las primeras sustancias conocidas con esta acción fueron los alcaloides del cornezuelo de centeno. El gran farmacólogo inglés H. Dale, descubrió en 1906 que unos alcaloides obtenidos del cornezuelo de centeno producían la inversión del efecto de la adrenalina sobre la presión arterial. Poco después A. Stoll aisló el principal de estos alcaloides, la ergotamina, cuyo uso se difundió de forma considerable por sus efectos estimulantes de la musculatura uterina. Sin embargo, a pesar de mostrar también el fenómeno inversor de Dale no pudo pensarse nunca en el empleo como vasodilatador por la acción estimulante directa sobre la musculatura lisa, lo que da lugar en el uso continuado a fenómenos de isquemia de las extremidades que puede alcanzar el estado de necrosis.

A pesar de ello la ergotamina se difundió como regulador del sistema nervioso simpático en las llamadas «disonías neurovegetativas».

Durante muchos años no se progresó gran cosa en este campo del bloqueo simpático. Hasta pasados más de cuarenta años del descubrimiento de Dale no se logró obtener nuevas sustancias del mismo grupo. Hacia los años 1946 aparecieron por el contrario en gran número y con acciones muy selectivas, lo que permitía el uso clínico.

En primer lugar, de los propios alcaloides del cornezuelo, de centeno, los químicos suizos obtuvieron derivados con mucha menor acción estimulante directa de la musculatura lisa. Estos derivados se obtenían por la hidrogenación del doble enlace del ácido lisérgico y por eso se conocieron con el nombre de dihidro-alcaloides. Pero también a través de otros grupos químicos totalmente diferentes se obtuvieron sustancias del mismo tipo. En general se las clasifica por el grupo químico de que derivan.

La característica farmacológica radica en la inhibición de la estimulación alfa de la adrenalina y por eso se llamaron adrenolíticos. Tanto «in vivo» como «in vitro», las acciones estimulantes de la adrenalina quedan anuladas o aún se convierten en inhibitorias. En realidad estos bloqueantes representan uno de los instrumentos principales para distinguir la naturaleza de los receptores.

Tanto en la experimentación animal como en la clínica, los adrenolíticos producen hipotensión más o menos marcada. La acción hipotensora de los hidroalcaloides es muy poco manifiesta. Por el contrario es muy marcada en las etilaminas y en las hidracinofalacinas. En algunos casos el efecto es muy pasajero, como sucede en los derivados de la imidazolina o de los benzodioxanos, pero en otros es muy permanente, como sucede con la dibenammina y la dibencilina.

Los bloqueantes alfa o adrenolíticos tuvieron su época de auge hacia los años cincuenta. La experiencia clínica posterior se sintió bastante defraudada de los resultados principalmente porque los efectos disminuían con el tiempo y por el contrario aparecían fenómenos de toxicidad crónica desagradables. De este grupo el compuesto que tuvo mayor difusión fue la hidracinofalacina, la cual aparte su acción adrenalítica parece que también tiene acción vasodilatadora directa.

El mayor éxito de los adrenolíticos se ha obtenido en los casos de isquemias locales periféricas (claudicación intermitente, etc.).

Bloqueo a nivel del almacenamiento de los transmisores

La primera sustancia en que se descubrió el bloqueo presináptico fue la reserpina. Este alcaloide obtenido de la *Rauwolfia serpentina* en 1952 sorprendió desde el primer momento por sus curiosas propiedades farmacológicas que fueron estudiadas por Bein y colaboradores (1953). Las plantas del género *Rauwolfia* de tradición medicinal en la India, fueron investigadas por químicos y farmacólogos indios hacia los años treinta, descubriéndose (Chopra y col., 1933) el efecto marcadamente hipotensor propio de muchos de ellos que tienen acción adrenolítica típica. El uso clínico indicaba un efecto beneficioso a largo plazo bastante distinto de la acción experimental brusca y menos duradera de la acción adrenolítica. Por ello el interés de los químicos aumentó y se realizaron grandes trabajos hasta el descubrimiento del alcaloide fundamental antes mencionado.

La acción hipotensora de la reserpina es lenta y progresiva. Es característico no poseer acción adrenolítica alguna. Antes al contrario potencia el efecto de la adrenalina inyectada al animal de experimentación (Bein y col., Valdecasas y col., 1954). No podía por lo tanto relacionarse con los otros alcaloides adrenolíticos y había que atribuir la acción hipotensora a efectos sobre el sistema nervioso central, idea apoyada por las otras acciones psíquicas del alcaloide. Otro efecto característico de la reserpina en la dinámica circulatoria era la desaparición del reflejo carotídeo, es decir de la hipertensión reaccional a la oclusión de las carótidas. El carácter central de ese mecanismo fue discutido por nosotros en 1958 al observar que si bien desaparecía el fenómeno hipertensor al disminuir la presión en el seno carotídeo, se conservaba o aún se incrementaba el fenómeno hipotensor producido por el aumento de presión en el mismo órgano. No podía hablarse por ello de inhibición central a no ser que admitiéramos mecanismos diferentes para la hipertensión y para la hipotensión refleja.

La interpretación de estos fenómenos quedó aclarada cuando Brodie y sus col. (1960) descubrieron que el alcaloide producía el vaciamiento de los depósitos de catecolaminas en los tejidos, las cuales así liberadas eran destruidas por la monoaminoxidasa. La consecuencia de este fenómeno es un descenso marcado, hasta valores nimios, de las catecolaminas hísticas, que persiste durante unos quince días hasta que empieza de nuevo a remontarse.

Hoy día sabemos que esta acción bioquímica de la reserpina es la causa, si no de todas, de la mayor parte de sus acciones farmacológicas y en especial de los fenómenos simpaticolíticos. El fenómeno se ha podido seguir en todos sus detalles tanto desde el punto de vista bioquímico como morfológico. En efecto los transmisores sinápticos se encuentran en las terminaciones nerviosas almacenados en pequeñas vesículas visibles con el microscopio electrónico. Después de la reserpina estas vesículas se ven claras o apenas se ven. Naturalmente, las terminaciones desprovistas de su transmisor adrenérgico quedan incapacitadas para transmitir el impulso nervioso y se produce una verdadera sección bioquímica de la conducción nerviosa. Naturalmente los receptores situados en la porción postsináptica de la función no están afectados en lo más mínimo y por ello siguen siendo sensibles a la adrenalina administrada desde el exterior.

Esta acción reserpínica, como ahora ya se le llama, se presenta también en otros alcaloides de la Rauwolfia (deserpídina, rescinamina, etc.) y también en sustancias obtenidas por vía sintética a partir de la estructura del alcaloide. Ninguna ha podido sin embargo superar ni en sus efectos farmacológicos ni en sus acciones clínicas a la reserpina, la cual sigue siendo uno de los fármacos de elección para los cuadros hipertensivos.

Acción semejante a la de la reserpina puede obtenerse por el mecanismo de inhibir la síntesis de los transmisores adrenérgicos. Es bien sabido que en el caso de las catecolaminas la síntesis, partiendo del aminoácido fenil-alanina, recorre los siguientes pasos: tirosina - DOPA - dopamina - noradrenalina - adrenalina. La clave se encuentra en el paso del aminoácido DOPA a la primera amina dopamina por descarboxilación. Este paso se realiza en la propia terminación sináptica por medio de un enzima llamado «DOPA descarboxilasa». Envenenando, pues, este enzima es posible cortar la cadena de reacciones e impedir la formación de los transmisores adrenérgicos. Esto lo realizan algunos compuestos pero en especial tiene importancia, por su acción selectiva y tolerancia, un derivado de la propia DOPA: la llamada «metildopa». La administración de esta sustancia produce efectos semejantes a la reserpina con hipotensión progresiva y efecto tranquilizante.

En la clínica tanto la reserpina y sus derivados como la metildopa producen una hipotensión progresiva como hemos dicho y de efecto moderado que suele ser bien tolerada por los enfermos. En general con las dosis que se suelen emplear en esta indicación no aparecen cuadros nerviosos como el Parkinson ni otros efectos desagradables (bradicardia, etc.). La hipotensión ortostática sí que es frecuente, pero no peligrosa. La moderación de los efectos tiene importancia sobre todo en los enfermos de cierta edad con arterias endurecidas en los que una hipotensión excesiva puede dar lugar a isquemias cerebrales, coronarias, etc.

La simpaticolisis producida por la reserpina da lugar a un exceso de funcionalismo digestivo, en especial de las secreciones gástricas y hay tendencia a que se agraven los enfermos ulcerosos. Un detalle a tener en cuenta y que no debe de sorprender una vez conocido su mecanismo de acción, es que no sólo no está indicada en los tumores secretores de adrenalina (feocromocitoma), sino que está contraindicada, ya que como hemos dicho, el efecto de las catecolaminas está potenciado y así se aumentará en vez de disminuir la hipertensión que sufre el enfermo.

Bloqueo de la liberación

Las sustancias que actúan por este mecanismo constituyen en la actualidad el grupo de hipotensores más enérgico que se conoce. El bloqueo se produce por impedir el mecanismo de «disparo» del mediador adrenérgico a la llegada del impulso nervioso. Es un bloqueo más potente que el conseguido por el mecanismo reserpínico. El cuadro clínico es el de una simpaticolisis general con predominio, lógico, del sistema parasimpático. En consecuencia los síntomas más destacados son hipotensión que domina el cuadro juntamente con bradicardia, hipermotilidad e hipersecreción digestiva, incontinencia urinaria y trastornos de la acomodación de la visión.

El efecto hipotensor es muy intenso, siendo eficaz incluso en las hipertensiones más graves. Sin embargo su eficacia es su mayor riesgo, en especial en los enfermos de avanzada edad y arterias endurecidas. La hipotensión ortostática es muy manifiesta y puede dar lugar a isquemia de los órganos nobles.

La primera sustancia en la que se demostró este efecto bloqueante, fue en un derivado amónico llamado bretilio. El gran avance sin embargo lo supuso la introducción de un derivado guanidínico, la guanetidina que hoy se considera prototipo del grupo. El éxito de la guanetidina ha estimulado a las casas farmacéuticas a obtener derivados similares que en estos momentos invaden el mercado.

Los bloqueantes de la liberación son indudablemente sustancias muy eficaces, capaces de hacer descender la tensión arterial en todos los enfermos. El problema se plantea al juzgar en qué proporción es conveniente para el enfermo. La hipertensión esencial sin lesiones arteriales es tan sólo un primer estadio (y entonces con más facilidad corregible) de la historia del enfermo hipertensivo. Pronto aparecen lesiones arterioescleróticas que dificultan la irrigación de órganos importantes (riñón, cerebro, corazón) y entonces la hipertensión se convierte en una necesidad compensadora de los déficits de irrigación. En la mayor parte de los casos en que el médico ve al enfermo hipertenso, ha de contar con la existencia de estas lesiones más o menos aparentes. La hipotensión farmacológica puede dar entonces trastornos por sí misma. Por lo tanto siempre habrán de emplearse con cuidado los medicamentos hipotensores y con tanto más cuidado cuanto más eficaces sean.

Estimulación del mecanismo hipotensor

Las posibilidades farmacológicas son las siguientes: 1) Excitación del sistema adrenérgico beta, 2) Excitación del sistema colinérgico, 3) Dilatación arteriolar selectiva.

Conocemos fármacos con acciones específicas de cada uno de los tres grupos detallados y que se han usado en clínica con cierto éxito. Sin embargo no pueden compararse por su eficacia con los que acabamos de citar, ya por unos motivos ya por otros. Por ejemplo los adrenérgicos beta producen vasodilatación periférica e hipotensión, pero que va acompañada de aceleración cardíaca y palpitaciones, tanto por estimulación directa de los beta receptores en el corazón como por acción refleja producida por la hipotensión. De esta manera los estimulantes beta han encontrado indicaciones en el tratamiento del asma, fundamentalmente, pero su éxito como hipotensores ha sido modesto. De todas maneras existen en el mercado compuestos de este tipo que se utilizan de preferencia como vasodilatadores, ahora bien no como hipotensores, sino para combatir las isquemias locales.

La estimulación del parasimpático parece en principio senda más fructífera. En clínica se empleó el propio transmisor sináptico, la acetilcolina, de efectos muy fugaces, pero bastante útil en el tratamiento de las isquemias locales. Los colinérgicos indirectos tienen acción más prolongada, pero tampoco han dado resultado como hipotensores por los trastornos que producen de tipo digestivo y por su inconstante resultado. La estimulación parasimpática tiene siempre el inconveniente del esfuerzo reaccional del organismo a través del simpático que contra-

resta el resultado. Por ello estos colinérgicos indirectos tienen importantes indicaciones médicas, pero no son medicamentos de interés en la hipertensión.

Hablando ahora del sistema colinérgico merece citarse al grupo de fármacos que bloquean las terminaciones colinérgicas a nivel de los ganglios. El bloqueo colinérgico a nivel de los órganos efectores tiene como consecuencia un efecto hipertensivo más bien moderado. Pero el bloqueo del mismo sistema a nivel de los ganglios produce un efecto hipotensor marcado a consecuencia de la interrupción de la vía adrenérgica en dichos ganglios vegetativos donde las sinapsis son de naturaleza colinérgica. Los bloqueantes ganglionares conocieron su época de esplendor pero hoy están en desuso porque el bloqueo conjunto del sistema parasimpático daba lugar a trastornos digestivos importantes, trastornos de la micción y posibilidades de accidentes graves que han hecho que se abandonen.

La dilatación arteriolar selectiva comprende fármacos importantes, pero sólo en el tratamiento de isquemias locales. Cronológicamente, los fármacos primeramente descubiertos de este tipo fueron los nitritos cuya utilidad en los síndromes de isquemia coronaria sigue siendo hoy día tan importante como cuando se descubrieron hace un siglo y eran los únicos del arsenal terapéutico. Son en general medicamentos de acción fugaz, cosa que se ha querido obviar en los modernos derivados aumentando el tamaño de la cadena orgánica sobre la que se asienta el radical nitroso o nitrato. La acción farmacológica se prolonga indiscutiblemente, pero la acción hipotensora en el uso clínico sigue siendo poco eficaz. Aparece bruscamente y el individuo tiende a habituarse con el uso crónico por la capacidad reaccional vegetativa que queda intacta.

Otros medicamentos vasodilatadores que han cobrado nueva actualidad muy recientemente han sido los alcaloides derivados de la purina y en especial la teofilina. Este tipo de sustancias tienen acción vasodilatadora directa y tradición bien consagrada de medicamentos eficaces en los síndromes coronarios y en las isquemias periféricas. El interés moderno se debe a que según los estudios modernos, actúan a través del ácido adenilmonofosfórico cíclico (AMP-c), sustancia que se forma en el interior celular por la llegada a la célula de diversos estímulos según la localización. En las fibras musculares de las arteriolas el AMP-c se forma por la estimulación de los receptores beta y a través de la activación de fosforilasas-quinasa ocasiona la inhibición de las contracciones. El AMP-c se destruye por la acción de un enzima, la fosfodiesterasa. Pues bien, según los trabajos de Sutherland y col., la teofilina y demás alcaloides púricos inhiben este enzima con lo que se prolonga la vida media del AMP-c.

Pero tampoco hasta ahora este efecto ha dado resultados en el tratamiento de la hipertensión, aún cuando no es infrecuente asociarlos a otros tratamientos y en especial al efecto sedante algunas veces por medio de hipnóticos barbitúricos, ya que antagoniza los efectos centrales y potencia los periféricos.

Otros alcaloides del tipo de la papaverina no han ofrecido moderadamente ninguna nueva inquietud. Conservan su importancia como inhibidores directos de la musculatura lisa en isquemias locales y en fenómenos cólicos, pero no puede contarse con obtener en ellos un efecto general apreciable.

Inhibición de los mecanismos hormonales

Esta última senda de acceso al tratamiento de la hipertensión, no ha tenido hasta ahora los éxitos que prometía al principio. A pesar de todo sigue despertando confianza e ilusión científica pues es razonable admitir que por ella se han de conseguir nuevos progresos para el tratamiento de las afecciones circulatorias.

La regulación hormonal actúa por mecanismos esencialmente distintos de los neurogénicos. Naturalmente prescindimos al considerar

esta regulación de la secreción hormonal adrenalínica que como dijimos al principio está más relacionada con la redistribución de la sangre en el esfuerzo que con el mantenimiento del nivel básico de la presión. En la regulación hormonal consideramos como fundamental la economía de los iones monovalentes y en especial del ión sodio. Esta economía está gobernada por un trípode endocrino constituido por la hipófisis, la corteza suprarrenal y la glándula yuxtaglomerular. No vamos a entrar en consideraciones detalladas sobre este complejo mecanismo, no del todo bien aclarado todavía, pues nos llevaría demasiado tiempo y no sería útil para nuestra finalidad. Digamos tan sólo que la retención de sodio provoca la tendencia hipertensora mientras que el efecto contrario da lugar a la hipotensión. Considerando este punto crucial ya podemos imaginar que se han ideado todos los posibles remedios para conseguir el efecto deseado, desde el dietético a la inhibición hormonal de las glándulas concernientes.

Aparte de las restricciones de sodio en la dieta de los enfermos hipertensivos, medida de indiscutible eficacia y que debe no faltar nunca en la constelación terapéutica que utilicemos, citaremos dos caminos importantes: 1) La inhibición de la secreción de la corteza suprarrenal o de sus acciones periféricas, y 2) La excitación de la eliminación del sodio por el riñón, ya por antagonismo con la secreción suprarrenal ya por efecto directo.

La inhibición cortical se ha intentado atacar interfiriendo la síntesis de la hormona en sus distintos pasos bioquímicos y también con sustancias capaces de producir atrofia corticosuprarrenal. Este camino sólo ha resultado útil (y no mucho) en casos de tumores de esta glándula. La acción competitiva con la principal hormona retentora de sodio la aldosterona, despertó grandes ilusiones hace algunos años. La aldactona, derivado del esterano como las hormonas corticales, ha resultado útil en los casos de hiperaldosteronismo primario o secundario, pero no ha dado resultados en los hipertensos. Logra la eliminación del sodio cuando hay en sangre una concentración de aldosterona superior a la normal, pero no en caso contrario.

El mayor éxito obtenido por esta senda, no se ha logrado a través de las interferencias endocrinas, sino por el efecto directo en los mecanismos enzimáticos que gobiernan la eliminación de sodio, al parecer sin relación con su regulación hormonal. La acción beneficiosa de la «natriuresis» como ahora se llama, producida por los modernos diuréticos constituye uno de los últimos y más importantes progresos terapéuticos de los últimos años. Ya se conocía este efecto beneficioso en los antiguos diuréticos mercuriales, pero no podía imaginarse su uso continuado por la extremada toxicidad de ellos.

El primer progreso de importancia en esta senda lo constituyó el descubrimiento en 1949 de que las sulfamidas capaces de inhibir el enzima llamada anhidrasa carbónica producían un efecto diurético de gran utilidad en los enfermos edematosos cardíacos. La primera sustancia ensayada, la acetazol-amida, supuso un hito en la historia de la diuresis. Sin embargo no llegó a constituir un remedio eficaz de la hipertensión por dos motivos: la habituación del enfermo y la tendencia a la acidosis.

El camino sin embargo estaba abierto y las investigaciones posteriores dieron ocasión al descubrimiento de nuevos fármacos mucho más potentes. El grupo de las sustancias llamadas «tiacidas» está formado por diuréticos enormemente activos que provocan una eliminación de iones sodio tan intensa como los propios diuréticos mercuriales y son sin embargo bien tolerados para el tratamiento crónico. No producen acidosis sino, al contrario, alcalosis. En los enfermos hipertensos el tratamiento con estos diuréticos coadyuva siempre de modo muy eficaz a los bloqueantes del simpático que estudiamos más atrás, resultando casi imprescindible el asociarlos a los guanidínicos y también a la reserpina. La deprivación de sodio producida por estos diuréticos

ha de vigilarse porque llega a ser excesiva. También provocan la eliminación de potasio que da alteraciones de posible importancia. Ahora bien, empleados con prudencia no suelen producir inconvenientes. Tienen tendencia a producir taquifilaxia usados en forma continúa por lo que la norma de tratamiento es siempre discontinua. Suelen producir anorexia, cosa ventajosa en los hipertensos obesos y contrarrestan la polifagia reserpínica.

Puestos en esta senda los progresos de los últimos años han sido muy importantes. Se han introducido diuréticos que sin tener la fórmula química similar a las tiacidas, tienen efectos muy semejantes. Entre ellas se encuentra la clortalidona, uno de los diuréticos más útiles en la actualidad. Por último citemos al ácido etacrínico, diurético tan poderoso que llega a producir verdadera deshidratación y ha de ser usado con mucha prudencia.

Todos estos diuréticos pueden dar lugar a accidentes debido a su propia acción. La anorexia, la debilidad muscular y los vómitos son debidos al desequilibrio electrolítico. El aumento en la eliminación de valencias ácidas produce alcalosis (al contrario de los inhibidores de la anhidrasa carbónica) y por otra parte hay marcada tendencia a la hiperglicemia y a la hiperuricemia.

CONSIDERACIONES FINALES

En el breve repaso que hemos hecho de la medicación antihipertensiva hemos visto que aún cuando esta terapéutica es reciente, de los últimos años, se han logrado éxitos verdaderamente espectaculares. Si algún día se soñó con disponer de hipotensores verdaderamente eficaces, no hay duda alguna de que hoy día se cuenta con ellos. El médico dispone de fármacos capaces de contrarrestar la hipertensión en la medida que se desee. El problema en la actualidad es el de decidir en qué medida se desea rebajar la hipertensión del enfermo, o mejor todavía, en qué medida requiere el enfermo que se le haga descender su presión arterial.

Por otra parte todavía tenemos muchas lagunas en el conocimiento de las causas que producen la hipertensión llamada esencial y es evidente que, conforme al enunciado de Casal, mientras no rellenemos estas lagunas, mientras no conozcamos con precisión las causas correspondientes, no se podrá imaginar el remedio adecuado. Todavía no sabemos si entre las causas de la enfermedad hipertensiva domina por ejemplo la alteración de la regulación nerviosa como sostenía Heymans o es la alteración endocrina sobre el tripode hipófisis-corteza suprarrenal-riñón lo más importante, o lo es, por último, la alteración nutricional consecuencia de determinadas dietas.

El hecho es que en la mayor parte de los casos el enfermo hipertensivo se presenta al médico en período avanzado de su enfermedad y con lesiones arteriales permanentes de los órganos, con lo que la hipertensión ha llegado a ser de naturaleza orgánica y se forman círculos viciosos a través de las lesiones renales, cerebrales, etc. Siguen teniendo actualidad las experiencias de Heymans en las que demostraba que unos senos carotídeos endurecidos son mucho menos sensibles como órganos presorreceptores y por lo tanto que pueden ser causa de hipertensión. Pero también es cierto que esta degeneración arterial puede ser consecuencia de un proceso hipertensor funcional anterior. El problema por lo tanto se plantea en forma de un tratamiento lo más precoz posible del enfermo para proteger sus arterias de las injurias de la hipertensión. El médico dispone de fármacos adecuados y eficaces. Quizás sea lo más importante establecer una norma correcta de tratamiento del enfermo que acuda a corregir los distintos parámetros y evite el progreso o la degeneración de la enfermedad.