

Drogas y agentes químicos empleados en el tratamiento de la hipertensión

Por el Excmo. Sr. Doctor
CESAR GONZALEZ GOMEZ
Académico de Número

Excelentísimo señor. Excelentísimos señores académicos. Señoras, señores:

Por acatamiento a un precepto reglamentario que rige la vida de estas Corporaciones, me corresponde hoy, en el solemne acto de la inauguración del Curso Académico, ocupar esta Tribuna, aureolada por el prestigio de cuantos hasta ahora la enaltecieron con su saber y con el brillo de su elocuencia.

Siento la grave responsabilidad inherente a la misión que me ha sido confiada, pero intentaré continuar la tradición gloriosa de esta Academia, confiando siempre más que en el valor mismo de mi aportación en vuestra generosa indulgencia.

Estimo pertinente, dada la índole de mi disertación, recordar que la separación de la Medicina y de la Farmacia se realizó con el noble afán de perfeccionar y complementar el desarrollo de las actividades de los profesionales del futuro, para acelerar el progreso, siempre hondamente deseado, de la Ciencia de Curar.

El cultivo independiente de la Medicina y de la Farmacia no puede conducir, como ha ocurrido en ocasiones, a una divergencia inarmónica, sino que ha de desenvolverse en íntima compenetración, a fin de establecer un nexo entre las actividades de Profesiones, nacidas de un tronco común, que incrementen su esfuerzo creador, en beneficio del ser doliente, para llegar a corregir las más finas y sutiles aberraciones de la materia viva, substrato de los procesos patológicos. Así tendrán ambos profesionales áridos problemas comunes que resolver: el Médico, tratando sagazmente las enfermedades con los medicamentos creados por el Farmacéutico, y cuyos efectos secundarios, revelados por la clínica, sean corregidos por éste, modificando, según el caso, su estructura molecular o las asociaciones medicamentosas, llegando a traducir, entre ambos, en unidades clínicas las establecidas por la Fannacodinamia, lo que conduciría a un rápido y eficaz progreso de la Posología, de tan indiscutible necesidad en la implacable lucha con la enfermedad y el dolor.

Consecuente con estas ideas, someto a vuestra consideración un estudio acerca de las *Drogas y agentes químicos empleados en el tratamiento de la hipertensión*.

En él podréis apreciar cuán estrecha es la unión de la investigación para conocer los mecanismos productores de la hipertensión, con el uso de los agentes químicos que frenan por antagonismo las causas de este síndrome y conducen a la corrección del disturbio hemodinámico que representan.

BASES QUÍMICAS DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El hecho de estar afectada una gran parte de la humanidad por la hipertensión arterial, ha obligado a explorar en el amplio acervo de las sustancias químicas, cualquiera que sea su origen, a fin de hallar las que puedan aportar su influjo beneficioso para su tratamiento.

Comenzaremos por decir que la hipertensión arterial es una perturbación de la función hemodinámica que conduce a un incremento de la resistencia periférica y a una elevada presión diastólica de la sangre. Este disturbio puede ser causado por defectos primarios muy diversos, y la alteración hemodinámica ser producida por muy diferentes mecanismos. Por ello, la hipertensión no es una entidad nosológica, sino un signo revelador de un desorden más fundamental.

Es evidente que en pocos casos la hipertensión está ligada a condiciones patológicas, como defectos congénitos, tumores de las cápsulas suprarrenales o de la glándula pituitaria o a perturbaciones de la función renal, determinando en tales casos que sea denominada hipertensión secundaria. En la inmensa mayoría de los casos no existe una enfermedad o desorden orgánico claramente definido que provoque el síndrome hipertensivo, que, en tales casos, se denomina esencial o primario, por lo que únicamente un proceso de exclusión puede conducir al diagnóstico de hipertensión esencial.

Aun desconociendo la causa o causas primarias de la hipertensión esencial, autores como Schroeder, teniendo en cuenta los tipos que pueden establecerse sobre una base fisiológica, admiten la hipertensión renal, neurogénica, endocrina y arteriosclerótica, por estimar que está ligada a perturbaciones en la función renal, o en los sistemas nervioso, endocrino o arterial. Algunas veces es posible establecer diferencias, entre los diversos tipos de hipertensión esencial por medio del estudio del historial del enfermo y de la aplicación de ciertos ensayos clínicos. De modo general, sin embargo, las técnicas utilizadas para el estudio analítico de cada caso no han llegado a adquirir la perfección deseada para apreciar con certeza las diferentes factores que entran en juego.

Los pacientes hipertensos se clasifican, según el curso evolutivo de la enfermedad, considerando la hipertensión benigna, que es lentamente progresiva, y la hipertensión maligna, que se caracteriza por una presión alta y fija y progresiva alteración de la función renal.

Numerosas investigaciones se han realizado para buscar el posible agente humoral que participa en la hipertensión.

Desde Goldblatte, se sabe que comprimiendo la arteria renal con una pinza especial, el riñón, en estas condiciones, libera una enzima proteolítica llamada renina, la que en sí no es una sustancia presora, pero actúa sobre el hiperteninógeno, que es una globulina de la sangre, y forma el péptido hipertensina o angiotonina. Se ha demostrado posteriormente que la hipertensina existe en dos formas: la hipertensina I, que es un decapeptido, producto inicial de la renina sobre el hiperteninógeno, y la hipertensina II, que es un octapeptido formado por los aminoácidos asparagina, arginina, valina, tiroxina, isaleucina, histidina, prolina y fenilalanina, resultante de la acción sobre la anterior de una enzima existente en el plasma activada por el clora. A los aminoácidos de la hipertensina II se agregan, en la hipertensina I, al final de la cadena peptídica, la histidina y la leucina. La hipertensina II es poderosamente vasocanstrictora y se cree sea el agente responsable que inicia la hipertensión en los animales de experimentación, pero, no obstante, no se explica así la hipertensión crónica en el hombre, ya que no se encuentra aumentada la cantidad ni de renina ni de hipertensina en la sangre de hipertensos crónicos, aconteciendo lo mismo en los animales de experimentación, una vez que ha pasado la fase aguda.

En busca de sustancias de acción presora, que expliquen el desarrollo de los procesos hipertensivos, se ha logrado aislar una proteína elaborada por el riñón, que aunque no es vasopresora, sensibiliza los vasos sanguíneos a la acción de la adrenalina, siendo aquella sustancia antagonizada por un vasodpresor, llamado ferritina, que es una proteína que contiene hierro.

La serotonina, 5-hidroxitriptamina, se ha estimado como factor que eleva la presión sanguínea, y se ha aislado de la sangre de los hipertensos, entre otras sustancias vasopresoras, la ferentamina, amina de constitución desconocida, habiéndose aislado también de otros tejidos y de la orina sustancias presoras, que, no obstante, no pueden considerarse como responsables del aumento de presión sanguínea en la hipertensión esencial, sin que por ella pueda descartarse la posibilidad de la existencia de un agente humoral responsable.

Toda vez que hemos de estimar los efectos de los diferentes agentes químicos que se emplean en el tratamiento de los procesos hipertensivos, parece natural considerar primeramente los factores determinantes de la normalidad de la presión sanguínea, como son el rendimiento cardíaco, la resistencia periférica vascular de arterias y arteriolas, el volumen de sangre circulante, su viscosidad, y la elasticidad de las paredes arteriales.

Ya que la etiología de la hipertensión esencial en el hombre es variada, y sus mecanismos fundamentales no bien conocidos, el tratamiento ha de dirigirse a disminuir la resistencia vascular periférica para rebajar la presión solamente a un grado tal que el flujo coronario, cerebral y renal, así como el rendimiento cardíaco, queden asegurados. Los sedativos y los hipnóticos, por su acción depresiva central, desempeñan un papel muy estimable, ya que, durante algún tiempo, disminuyen la tensión nerviosa, que posee indiscutible influjo en los estados hipertensos.

En las consideraciones que hemos de exponer en lo que se refiere a los diferentes agentes químicos empleados en el tratamiento de la hipertensión, distribuyéndolos en distintos grupos, correspondientes a su modo de acción, no incluiremos, como es lógico, todos aquellos cuyo mecanismo de acción es desconocido, como es el caso del dimercaptopropanol, tiocianato, nitroprusiato sódico, sales de cobalto y bismuto, yodo, azida sódica, cafeína, pirógenos y vitaminas, así como tampoco consideraremos los métodos quirúrgicos, los regímenes dietéticos y

el empleo de los diuréticos. Respecto a estos últimos, de uso limitado por su toxicidad, únicamente indicaremos que los ensayos de Sprage y Novell, sobre la clorotiazida, han conducido a su empleo, y el de otros derivados, en el tratamiento de la hipertensión, creyéndose que el efecto, hipotensor está ligado a su actividad natriurética, que corresponde a su poder de eliminar sodio en cantidad elevada. Entre los nuevos diuréticos figura la Spirolactona, que tiene la propiedad de bloquear la aldosterona, a nivel del tubo distal, evitando la resorción del sodio. Si hubiésemos de considerar otros agentes de beneficioso influjo en los procesos hipertensivos, tendríamos que referirnos a la acción quelante sobre ciertos metales, que pueden tener en el organismo determinado, efecto hipotensor, o a la acción inhibitoria sobre algunas enzimas, como la decarboxilasa y la carbónico-anhidrasa.

Antes de proceder al estudio de tales sustancias químicas, expondremos los mecanismos mediante los cuales ejercen la acción hipotensora.

Actúan unos, mediante el bloqueo de la actividad simpáticovasomotora, suprimiendo la transmisión neuro-humoral de la terminación simpática en relación con la fibra muscular lisa, por lo que son verdaderos agentes simpaticolíticos, que inhiben, parcialmente al menos, la estimulación simpática; otros producen el bloqueo de la acción de los agentes humorales de tipo simpaticomimético, como la adrenalina y la nor-adrenalina, invirtiendo, a veces, como en la adrenalina, la acción vasoconstrictora, como sucede con los alcaloides de tipo peptídico del cornezuelo de centeno; algunos bloquean la transmisión ganglionar del sistema nervioso autónomo, como acontece con ciertos compuestos de amonio cuaternario, aunque si bien, al bloquear los ganglios simpáticos, producen una disminución del tono vasomotor, el bloqueo concomitante de los ganglios parasimpáticos provoca, a veces, efectos secundarios indeseables. Otras sustancias, como los alcaloides del Veratrum, estimulan los quimiorreceptores de la región de la circulación coronaria del ventrículo izquierdo, así como la de los presor-receptores en la región del seno carotídeo, provocando impulsos aferentes que son transmitidos a la región de la médula en el sistema nervioso central, despertando, a través de arcos reflejos, impulsos eferentes sobre el vago; que disminuyen la frecuencia cardiaca; a lo que se añade una disminución del impulso vasoconstrictor simpático, que conduce a una relajación del sistema vascular.

La Rauwolfia, por un mecanismo de acción sobre el sistema nervioso central, que conduce a una disminución del tono simpático, determina un descenso de la presión sanguínea, por efecto vasodilatador, siendo, a la vez, probable que la acción sedativa o tranquilizante de la droga contribuya, de modo apreciable, a disminuir dicha tensión. Probablemente interfiere la comunicación entre la médula y el cerebro medio. Bloquea o reduce, igualmente, el efecto presor que origina la excitación del cabo central del vago y la oclusión de la carótida, creyéndose, últimamente, que entran también en juego efectos deplectivos periféricos a través de la catecolamina.

Se ha demostrado la posibilidad, mediante la experimentación animal, de que un factor presor liberado por el sistema nervioso central entre en juego en la hipertensión, ya que el estímulo del cabo central del vago seccionado provoca un aumento de presión sanguínea, que puede ser evitado por sustancias como la hidralazina, y aunque en la hipertensión humana no ha podido demostrarse la existencia de aquel agente presor, debe tomarse en consideración este hecho para investigar farmacodinámicamente, y valorar en su caso, sustancias posiblemente hipotensoras.

Existe otro interesante grupo de agentes terapéuticos como los nitratos, nitritos, papaverina,

ácido adenílico, hidralazida, tolazolina y fentolamina, que, por acción directa sobre la fibra lisa de los vasos, y la consiguiente relajación, disminuye la resistencia periférica, determinando un descenso de la presión sanguínea.

* * *

Para que pueda estimarse verdaderamente útil y adecuada una sustancia hipotensora, ha de reunir un conjunto de propiedades, como es la de producir el descenso de la presión sanguínea después de la administración oral y demostrada su fácil absorción por el tubo digestivo, a dosis diaria tal que represente una fracción no superior al 25 por 100 de aquella que determine no deseables efectos secundarios, como náuseas, diarrea, constipación, cefalalgia, taquicardia o somnolencia.

Ha de poseer una droga de esta especie un amplio coeficiente terapéutico que aleje, después de un uso prolongado, los efectos tóxicos en el sistema nervioso, sangre, riñón e hígado, y no disminuya el rendimiento cardíaco de modo apreciable. Debe ejercer su acción gradualmente, proporcionalmente a la dosis administrada, sin producir habituación después de un uso prolongado.

Se buscan insistentemente sustancias que produzcan el bloqueo ganglionar selectivo del sistema nervioso simpático, no afectando al sistema parasimpático, con lo que, evidentemente, se lograría una disminución de la presión sanguínea, sin efectos secundarios perturbadores, como la constipación, vértigos y debilidad que produce el bloqueo de los gánglios parasimpáticos. Hasta ahora, solamente los ésteres fenólicos de la colina ofrecen resultados alentadores, sin que este grupo de sustancias pueda, hasta el presente, asumir las características de un hipotensor siempre aconsejable.

Dignos de mención y prometedores en el tratamiento de la hipertensión esencial, son los agentes, recientemente descubiertos, como el bretylium y la guanetidina, que poseen propiedades bloqueantes del sistema simpático, solamente en las terminaciones de los nervios postganglionares, desalojando las catecolaminas de los lugares de almacenamiento, y que, por lo tanto, impiden la liberación de Noradrenalina en las terminaciones postganglionares simpáticas, no teniendo los inconvenientes de los bloqueantes ganglionares anteriormente indicados, que bloquean, tanto los gánglios simpáticos, como los parasimpáticos.

Tampoco las preparaciones alcaloídicas del *Veratrum*, que bajan la presión de la sangre, produciendo bradicardia, sin disminuir el rendimiento cardíaco, pueden conceptuarse como ideales, ya que originan náuseas y vómitos que obligan, en muchos casos, a proscribir su empleo.

El mismo uso de la reserpina, que provoca el descenso de la presión sanguínea por un mecanismo depresor central, dentro de las dosis terapéuticas, no tendría limitaciones si no fuese porque, a causa de su efecto sedativo central, posee tendencia a producir parkinsonismo y otros disturbios del sistema nervioso central.

Los adrenolíticos, por producir a las dosis terapéuticas, hipotensión postural, entre otros trastornos, no pueden utilizarse por sí solos en el tratamiento de los estados hipertensivos.

Por la fugacidad de sus efectos, los agentes vasodilatadores, por acción relajante sobre la fibra lisa de los vasos, son de valor limitado, ya que efectos reflejos compensadores neutralizan o abrevian la duración de su acción.

Se infiere de lo expuesto la dificultad de que una sola sustancia, o un grupo de ellas, reúnan todas las buenas cualidades exigibles a un hipotensor perfecto.

* * *

Expondremos siquiera sea brevemente, las características más fundamentales de los agentes quimioterápicos incluidos en los grupos antes mencionados, comenzando por los alcaloides del *Veratrum album*, de Europa, y del *Veratrum viride* y *Cygadenus venerous*, de América, ya que, desde tiempos muy remotos, venían empleándose extractos de estas plantas en el tratamiento de las fiebres y de los trastornos de la circulación periférica. La variable composición alcaloídica de estos extractos y su compleja acción farmacológica, hizo que durante cierto tiempo los alcaloides del *Veratrum* no fuesen utilizados en Terapéutica.

Investigaciones posteriores condujeron al aislamiento y purificación de estos alcaloides, lo

que hizo renacer su interés farmacológico y el de su empleo en el tratamiento de la hipertensión, explicando, al mismo tiempo, las transformaciones que hicieron confusas las anteriores investigaciones.

El esquema de esta compleja composición química de los *Veratrum* se circunscribe a las alcalinas, a los productos de su unión con la glucosa y a los ésteres de aquéllas, en los que uno o más de sus hidróxilos son acilados. La fracción más activamente hipotensora está constituida por los alcaloides estéricos, que derivan de las alcalinas con veintisiete átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, y contiene de siete a nueve átomos de oxígeno, siendo, por ello, los más oxigenados. Son mezclas de alcaloides estéricos más bien que especies químicas definidas, las preparaciones comerciales de los alcaloides del *Veratrum*. El elevado número de ésteres alcaloídicos, que se aproximan a veinte, se explica por ser ésteres de alguna de las alcalinas veracevina, germina, protoverina o cigadenina. Estos ésteres son hidrolizados por las bases en el componente ácido y las alcalinas, las cuales, si no se dirige cuidadosamente la acción del álcali, pueden sufrir transformaciones, de mayor o menor importancia, por contener estas alcalinas una agrupación hemiacetálica, nexo entre los carbonos 4 y 9, lábil ante los álcalis más o menos concentrados, que conducen respectivamente, a la formación de cevina y cavegenina, si se ha partido de la veracevina, interviniendo, a la vez, en la primera, el hidróxilo axial inestable, en posición 3β , que pasa a la forma ecuatorial 3α , más estable, en tanto que la segunda se constituye con la cadena abierta en 4 cetó-isómero, con una transión de los anillos A y B. Por ello, es necesario emplear la metanolisis, o suave tratamiento alcalino, a baja temperatura, para obtener las verdaderas alcalinas de los ésteres.

Los ésteres naturales de la veracevina, veratridina, cevadina y cevacina, tienen acilado el hidroxilo en posición 3.

La germina, isómera de la veracevina, tiene también el grupo hemiacetálico en idéntica posición, y experimenta, aunque más difícilmente, análogas transformaciones que conducen a la isogermina, y luego, a pseudogermina.

La cigadenina está muy relacionada con la germina, distinguiéndose sólo de ella por la ausencia de un grupo hidroxilo en posición 7.

Se presume que la protoverina tiene el mismo oxo-puente 4-9 que las otras alcalinas derivadas de los ésteres de alcaloides.

Existen otras cuatro alcalinas de menor contenido en oxígeno, que pueden encontrarse libres o en combinación glucosídica, siendo la rubijervina y la iso-rubijervina alcaloides esteroídicos, relacionados con las alcalinas de *Solanum*, en tanto que la veratramina y jervina son aminas secundarias, de particular estructura, cuya comparación con las sapogeninas esteroideas sugiere la existencia de un precursor esteroide: en la síntesis biogénica de los alcaloides del *Veratrum*.

Los alcaloides del *Veratrum* producen un descenso de la presión sanguínea acompañado de bradicardia.

Los impulsos aferentes, que parecen tener su origen en el corazón, y son, en gran parte transmitidos por el neumogástrico, causan una inhibición que refleja del mecanismo vasomotor central, siendo evidente que los monoésteres y poliésteres alcaloídicos difieren en el mecanismo depresor de los centros vasomotores.

Sin embargo, la hipotensión es causada por inhibición del sistema simpático, a la vez que por el decrecimiento de la resistencia periférica.

La potencia hipotensora de estos alcaloides es muy marcada, pues la germitrina, indudablemente la más activa, ya a dosis de 50 a 60 γ por vía intravenosa, y de 1 a 1,2 miligramos por vía oral, produce en el hombre un significativo descenso de la presión sanguínea. Los triésteres son algo más activos que los di o tetra ésteres, en tanto que los monoésteres son considerablemente menos activos, mientras las alcalinas y glucósidos tienen escasa acción hipotensora, por lo que no son utilizados, pero las aminas secundarias veratramina y jervina, así como sus glucósidos, poseen interés farmacológico, porque antagonizan el efecto cardioacelerador de las aminas simpáticas y de la estimulación de los nervios cardiosimpáticos.

La alcalina germina puede ser gradualmente esterificada para formar di y triésteres de acción hipotensora que, probablemente, tienen acilgrupos en los mismos hidróxilos que los productos naturales. La actividad óptima se obtiene en los diésteres sintéticos, cuando los radicales acilantes contienen cuatro o cinco carbonos con una ramificación formada por un radical

metilo en posición α . Se incrementa la actividad de estos diésteres por nueva esterificación cuando el tercer acilgrupo es el acetilo. La introducción de un cuarto acilgrupo, con independencia de su tamaño hace decrecer la actividad por debajo de la de los tetraésteres naturales.

La explicación de esta especificidad ha de surgir de la determinación de las posiciones de los grupos esterificantes en los alcaloides naturales y sintéticos.

Se prosiguen los trabajos de investigación sintetizando aminas esteroidicas, en un intento de producir agentes hipotensores. cuyas ventajas los hagan preferibles a los alcaloides naturales.

Las propiedades eméticas de los alcaloides del *Veratrum* restringen su aplicación clínica, aun dentro de la zona manejable, que limita la toxicidad de estos agentes farmacológicos.

* * *

Especial interés poseen, entre los agentes hipotensores, los alcaloides encontrados en las raíces de diversas especies de Apocináceas del género *Rauwolfia*, creado por el botánico francés Plumier, en honor del médico augsburgués Leonarclo Rouwolf, que, en la segunda mitad del siglo XVI, realizó fructíferas excursiones botánicas en el Oriente Medio, para encontrar nuevos remedios curativos. Estas valiosas plantas del género *Rauwolfia* fueron usadas por los pueblos orientales con muy diversos fines, pudiendo admitirse, sin embargo, que su uso en la medicina hindú presentía ya las aplicaciones que a la luz de las modernas investigaciones químicas y farmacológicas han recibido en la medicina contemporánea, como eficaces agentes hipotensores sedativos, en especial en ciertas enfermedades mentales.

Corresponden las primeras investigaciones químicas sobre los alcaloides de *Rauwolfia* a los trabajos de Siddiki y Siddiki sobre los alcaloides de *Rauwolfia serpentina Benth.* Aunque ya en 1918 apareció un informe acerca del empleo de la *Rauwolfia* en el tratamiento de la hipertensión, hasta 1933., en que los investigadores indios dieron a conocer sus trabajos farmacológicos sobre las propiedades hipotensoras del material con alcaloides de la raíz de *Rauwolfia serpentina* y la subsiguiente experimentación clínica, con resultados positivos, no se despertó interés mundial por esta droga, del cual ha resultado el aislamiento, caracterización y valoración biológica de más de veinticuatro alcaloides. Ha sido necesario investigar un gran número de especies de *Rauwolfia* de Asia, Africa y Sudamérica, para atender a la gran demanda de alcaloides de esta especie, particularmente de reserpina, ya que los suministros de *Rauwolfia serepentina* de la India resultaron insuficientes.

Iniciada la utilización clínica de esta droga con el empleo de la raíz pulverizada, se pasó en seguida al uso de extractos de alcaloides totales y productos de su fraccionamiento, hasta llegar a aislar los diferentes constituyentes alcaloidicos, demostrándose que sólo una parte de ellos era esencial, llegando los investigadores suizos a aislar de la fracción oleosa-resinosa que quedaba después de extraer las bases más fuertes, y que se pensaba no era alcaloídica, la reserpina, base débil, reconocida hoy como el constituyente más activo con propiedades sedativas e hipotensoras, siendo el esclarecimiento de su estructura y su síntesis una de las más brillantes conquistas de la química de los alcaloides. Este importante alcaloide ha sido hallado, no sólo en más de veinte especies de *Rauwolfia*, sino también en la *Alstonia constricta* y en la *Tonduzia longifolia*.

Aunque existen otros alcaloides contenidos en las especies de *Rauwolfia*, que difieren de la reserpina por ciertas modificaciones sencillas de su estructura, y poseen propiedades análogas, aquél alcaloide es el mejor conocido y el más empleado clínicamente.

Bein, que ha revisado a fondo la farmacología de la reserpina, admite que la genuina acción de este alcaloide es debida al efecto sedativo central y a la depresión del centro vasomotor, ya que no actúa como vasodilatador periférico, ni posee propiedades gangliopléjicas, adrenolíticas, simpaticolíticas, ni influencia, como la protoveratrina, los reflejos sinocarotideos, lo que podría hacer poner en duda que su verdadera acción hipotensora estuviese determinada por un mecanismo central. Aunque su acción sedativa central, por liberación de la serotonina, que después es oxidada por la mono-amino-oxidasa, es de singular interés, su efecto principal es una disminución de la resistencia periférica. La instauración de la acción farmacológica es generalmente lenta, varios días o semanas, pero la presión sanguínea queda reducida varios días después de suprimir la administración del alcaloide.

Cuidadosos ensayos farmacológicos han demostrado que la actividad total de la raíz de varias especies de *Rauwolfia*, es debida a su contenido en reserpina.

La acción sedativa central de las preparaciones de *Rauwolfia* es independiente de su

actividad hipotensora, aunque coadyuva eficazmente en el tratamiento de la hipertensión. Este efecto sedativo, que induce fácilmente al sueño en los animales de experimentación, contrasta con el de los barbitúricos, que determinan un sueño profundo, del que no despiertan fácilmente, en tanto que la reserpina, aun a altas dosis origina un estado de sueño del cual puede el sujeto ser despertado con facilidad. Esta específica acción sedativa se traduce en la experimentación farmacológica por miosis y relajación de la membrana nictitante, y en el *Macacus Rhesus*, por un efecto que se manifiesta por su docilidad, en tanto que en la rata, la reserpina bloquea los reflejos condicionados.

Efectos tan manifiestos e interesantes de la reserpina, tanto en neuropsiquiatría como en los estados hipertensivos, han inducido a esclarecer su mecanismo de acción, aún insuficientemente conocido, aunque se estima que actúa en una cierta región del hipotálamo, que sirve como centro para regular, cambiar y coordinar, por intermedio de la formación reticular, los estímulos que alcanzan el sistema nervioso central, para producir respuestas mentales.

Contribuyen, aunque en grado exíguo, a la moderación de la hipertensión los alcaloides serpina, sparagina, rauwolfina, rauwolscina y ajmalicina, por ser antiadrenérgicos. La circunstancia de encontrarse la yohimbina entre los alcaloides de la *Rauwolfia* y poseer propiedades vasodilatadoras, adrenolíticas y ligeramente simpaticolíticas, contribuye indudablemente a la acción hipotensora de la droga. El estudio de los isómeros de la reserpina ha demostrado la importancia de ciertas características estructurales, que son necesarias para la actividad hipotensora y sedativa, así como el interés de factores esteroisoméricos, habiéndose comprobado también que ciertas partes de la molécula de la reserpina pueden ser sustituidas, sin destrucción de su actividad, por o cual la deserpidina y la rescinamina son análogos equivalentes a la reserpina.

Por ser la yohimbina un constituyente de la *Rauwolfia*, se han estudiado sus derivados, y aunque se ha comprobado que alguno de los pertenecientes a este grupo tienen acciones hipotensoras estimables, unidas a virtudes adrenolíticas y sedativas débiles, sin los indeseables efectos centrales de la yohimbina, no pueden aún establecerse relaciones entre la estructura y la actividad, pareciendo que la aromatización del anillo E, elimina ciertos factores de constitución, que ejercen una marcada influencia sobre la actividad biológica.

Al considerar que la serotonina es la 5-hidroxi-triptamina, y, por tanto, un derivado indólico que existe en el suero sanguíneo, unido a la creatinina y al ácido sulfúrico, y por tener aquella propiedades de carácter estimulante muscular y en relación con los efectos vasoconstrictores, se pensó que pudiera la serotonina desempeñar un papel en la hipertensión, por lo que Woolley y Shaw, aplicando el principio ántimetabolito, emplearon segmentos de órganos animales de fibra lisa para valorar los numerosos antagonistas, preparados por síntesis, de la acción estimulante de la serotonina, cuyo efecto es más o menos acentuado, según la estructura y la vía de administración, haciendo suponer que un agente anti-serotoninico podría tener valor práctico, aun siendo discutible el papel que la serotonina desempeña en la hipertensión.

Teniendo en cuenta que los tetrahidrocarbazoles son compuestos de análoga constitución que algunos de los derivados indolantiserotoninicos, los mismos autores estudiaron sus propiedades antiserotoninicas e hipotensoras, con resultados variables también según la vía de administración, ante los efectos presores de la serotonina en el perro, siendo, por otra parte, rara la propiedad de producir efectos hipotensores en el perro normal entre las sustancias antiserotoninicas.

Ya desde los trabajos de Fischer, se conocía la toxicidad hemática de los derivados aromáticos de la hidrazina, pero se deben al investigador suizo Drney y sus colaboradores los trabajos sobre otros derivados de la hidrazina con otros sistemas cíclicos, llegando a preparar compuestos del grupo de las phtalazinas, poco investigadas hasta entonces, alguno de los cuales

poseía interesantes propiedades hipotensoras. Los mejor conocidos son la hidralazina (1-hidrazino-phtlazina) y la dihidralazina (1-4-dihidrazino-phtlazina). La acción de la hidrazinophthalazina sobre el sistema cardiovascular es compleja, habiéndose observado que produce, en los animales de experimentación, un descenso moderado de la presión sanguínea de instauración lenta, pero de larga duración, administrada por vía intravenosa. Como resultado de la disminución de la resistencia periférica de origen central, se produce un descenso de la presión diastólica, ya que su acción adrenolítica y noradrenolítica es débil y no posee ninguna actividad simpaticolítica en el gato ni en el perro, aunque en el hombre, más susceptible a la acción simpaticolítica de la droga, bloquea la acción central vasomotora que sigue a la administración de la noradrenalina. El hecho de poseer este efecto central, no excluye, sin embargo, otros mecanismos de acción, habiéndose intentado explicarla por la supresión de los efectos de la serotonina, y por la inhibición, demostrada *in vitro*, de la diaminaoxidasas, por la hidralazina y compuestos hipotensores relacionados con ella, lo que parecía aceptable en principio, si bien se demostró que las alilphtalazinas, que no poseen propiedades hipotensoras, también inhiben aquella enzima. La hidralazina, aunque ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la hipertensión, por la gradual instauración de su acción, larga duración de su efecto y la moderada hipotensión que produce, presenta efectos secundarios, incluso en administración prolongada, una enfermedad del colágeno que recuerda el cuadro clínico del lupus eritematoso y que desaparece con la interrupción de la administración de la droga, no siendo infrecuente el desarrollo de tolerancia a la droga, que puede retardarse por el empleo de asociaciones con Veratrum, Rauwolfia, u otras sustancias del grupo del exametónio. Se admite que la dihidralazina es menos tóxica que la hidralazina. Está indicada especialmente en casos de toxemia del embarazo, aunque no es tan eficaz en la pre-eclampsia que aparece en los estados hipertensos. Se han de observar precauciones especiales al utilizar la hidralazina en afecciones coronarias, a causa de sus efectos cardíacos.

* * *

Otro grupo de agentes farmacológicos que debe considerarse con relación con el tratamiento de la hipertensión, es el de los compuestos bis-amonio cuaternarios, bien conocidos por su acción gangliopléjica y curarizante, aunque la primera no posee la especificación deseable respecto a los ganglios simpáticos, teniendo efectos secundarios producidos al bloquear simultáneamente los ganglios parasimpáticos, a pesar de lo cual son ampliamente usados solos o asociados a otros agentes, poseyendo un interés particular varios amonios bis-cuaternarios no simétricos. La clorisondamina dimeto-clorido, es un eficaz gangliopléjico, que ha encontrado aplicación práctica en el tratamiento de la hipertensión, aunque cualitativamente se asemeja al pentolinum y a otros agentes gangliopléjicos.

Cuantos trabajos experimentales se han efectuado para establecer propiedades hipotensoras de la serie de compuestos bis-cuaternarios insimétricos, en relación con su estructura y actividad, han conducido a demostrar que no son solamente gangliopléjicos, sino que ejercen acción neuromuscular curarizante, por lo que son exclusivamente agentes hipotensores, a través de un mecanismo central y periférico, que puede ser influenciado por cambios en la estructura de la molécula, estimándose que el agente transmisor de carácter neuro-humoral, al ser, en general, la acetilcolina, podrían obtenerse compuestos con acción antagónica de ésta, que bloqueasen sus efectos en los ganglios simpáticos, parasimpáticos, en la unión mio-neural, o en el sistema nervioso central. La estructura molecular influencia la facilidad de penetración en el grado de especificidad respecto al lugar de acción, siendo, en general, el orden de accesibilidad de los agentes responsables del bloqueo, la unión mio-neural, los ganglios parasimpáticos, el ganglio simpático y el sistema nervioso central.

Los cambios de estructura polarizan de preferencia la acción central o periférica y la intensidad de los efectos, que es a su vez, influenciada por la vía de administración.

Debemos destacar, por su interés, los compuestos de metonium, que se caracterizan por su cadena polimetilénica, que lleva en sus extremos un grupo trimetilamonio. La longitud de la cadena polimetilénica condiciona sus efectos farmacodinámicos, pues cuando contiene menos de cuatro metilenos, son inactivos; de cuatro a seis son potentes gangliopléjicos; con diez, lo que corresponde al decamentonio, se llega a obtener una acción curarizante; de doce a trece poseen, como la eserina, aunque en menor grado, propiedades anticolinesterásicas asociadas a propiedades muscarínicas, y los compuestos que tienen diez y ocho metilenos son tensioactivos, con propiedades antisépticas y detergentes.

Tienen gran importancia los grupos terminales de estas cadenas polimetilénicas, llamadas

también cabezas catiónicas, dependiendo la actividad hipotensiva de su estructura, siendo óptima cuando la cadena de alquilo es propilénica y, ocasionalmente, cuando siendo etilénica la cadena catiónica menor es trimetilamonio o N-metilpirrolidina, en tanto que la primera cabeza catiónica debe ser más grande que la piridina o N-(con alquil más bajo) piperidina.

Otros agentes de interés en el tratamiento de los procesos hipertensivos son los que a pequeñas dosis inhiben el efecto de la adrenalina y la noradrenalina, ya sea en las terminaciones simpáticas, actuando sobre los efectores (simpaticolíticos) o sobre la adrenalina y noradrenalina, procedentes de la médula suprarrenal, circulantes en el organismo (adrenolíticos), siendo posible que, a mayores dosis, puedan bloquear su acción neuroefectora y humoral, por lo cual se denomina generalmente a los adrenolíticos y a los simpaticolíticos, en conjunto, agentes bloqueantes adrenérgicos. Estos agentes son de acción más específica que los gangliopléjicos, que inhiben las dos ramas, simpática y parasimpática del sistema autónomo y que los fármacos de acción central, que, con frecuencia, tienen múltiples sitios de acción. No obstante, la experimentación clínica no es alentadora, pues algunos son excesivamente débiles o de acción fugaz, por lo que no son efectivos; y otros, más potentes, y de acción más prolongada, tienen efectos secundarios, que limitan su utilidad, y, aunque algunos de ellos son resultado del bloqueo adrenérgico, son molestos e inquietantes para el enfermo. De los alcaloides del cornezuelo, como diremos después, únicamente los dihidro-derivados son moderadamente efectivos en la hipertensión, pudiendo ser debida su eficacia para disminuir la presión sanguínea más que al efecto adrenérgico, a una acción central

Numerosas β -haloalquilaminas bloquean e invierten el efecto presor de la adrenalina y de otras aminas simpático-miméticas, y, aunque su actividad óptima esté ligada a una determinada estructura, por lo que la N-(β -cloroetil) dibencilamina, o dibenamina, primera β haloetilamina, en la cual se observó actividad bloqueante adrenérgica y que fue muy usada en las primeras investigaciones sobre estos compuestos, ha sido sustituida en gran parte por la fenoxibenzamina, que es más activa, aún por vía oral, lo que no ocurre con otras haloetilaminas. Los fármacos de este grupo, aún con diferencias cuantitativas, bloquean los efectos excitantes, del estímulo adrenérgico sobre el músculo liso y las glándulas, pero alteran las respuestas inhibitorias, como la relajación intestinal, la bronquiodilatación y la vasodilatación. La respuesta presora de la noradrenalina está bloqueada al igual que la de la adrenalina, pero la inversión que se consigue para ésta, es más difícil de lograr para aquélla. Las β haloalquilaminas no sólo bloquean también el efecto presor de otras aminas simpaticomiméticas, sino que la fenoxibenzamina produce el bloqueo de la hiperglucemia que la adrenalina origina en el conejo, y reduce, en la rata, el incremento del consumo de oxígeno, determinado por la administración subcutánea de ésta.

Únicamente la fenoxibenzamina puede ser beneficiosa en el tratamiento de ciertos casos de hipertensión, pero su uso no se ha generalizado, por los efectos secundarios debidos al bloqueo adrenérgico, empleándola, sin embargo, a pequeñas dosis, para combatir espasmos vasculares periféricos producidos por mediadores simpaticomiméticos, y para establecer el control preoperatorio del feocromocitoma,

Todos los compuestos activos de esta clase son aminas terciarias con un grupo β , fácilmente desplazable al nitrógeno, lo que predispone la molécula para una ciclización interna, formando, en solución neutra o alcalina, el ion-etilenoimonio, que es necesario, aunque no suficiente, para determinar la actividad en este tipo de compuestos, pensándose que el bloqueo adrenérgico es debido, muy probablemente, a la forma cíclica más que a la β -halo-etilamina, y que la capacidad para la alquilación de ciertos agentes de unión como la bis-(β -cloroetil) amina y los bis-epóxidos, daría lugar a que los iones etilenoimonio, derivados de las β -haloetilaminas produzcan bloqueo adrenérgico por alquilación de alguna sustancia receptora en las células efectoras del sistema adrenérgico.

Aunque *in vitro* se ha demostrado la alquilación de grupos sulfhidrilo, amino y carboxilo, por agentes bloqueantes, como la β haloetilamina, y esto explica alguna de las propiedades farmacológicas de estos compuestos, y tiene analogía con los agentes antimitóticos, es tan poco lo que se conoce sobre la naturaleza de las sustancias receptoras en el sistema nervioso autónomo, que no puede establecerse una conclusión definitiva.

* * *

Los amino-alqui-aril-éteres, como el I-fenoxi-2-dietilamino-etano, aunque fueron de los primeros agentes bloqueantes adrenérgicos obtenidos por síntesis, por ser menos activos, como las fenoxietilaminas, que otras drogas más recientemente obtenidas, no se utilizan actualmente en clínica, pero tienen interés no sólo por haber estimulado la obtención de agentes más activos, sino porque la timiloxietilamina abrió las posibilidades para la investigación en el campo de los antihistamínicos.

Según su estructura, los amino-alquil-aril-éteres tienen diversas propiedades farmacológicas, siendo más eficaces bloqueantes adrenérgicos en general, los derivados de las aminas terciarias y secundarias que los de las primarias, pudiendo ciertas sustituciones en el anillo producir un cambio completo en su actividad, inhibiendo, en unos casos, y exaltando en otros, el efecto presor de la adrenalina.

Ha de destacarse que las sales cuaternarias de algunos amino-alquil-aril-éteres, ejercen un bloqueo adrenérgico particular, pues pueden bloquear la respuesta al estímulo de las terminaciones simpáticas sin afectar a la transmisión ganglionar, suponiéndose que interfieren la síntesis de la noradrenalina.

Pueden considerarse como un tipo especial de amino-alquil-aril-éter, el 2-amino-etil-1,4-benzodioxano, figurando entre los compuestos más activos de este grupo el piperoxano y el prosipal, siendo el primero eficaz contra la respuesta a las aminas simpaticomiméticas, en tanto que el segundo lo es respecto a la respuesta a los impulsos de los nervios simpáticos. La utilidad de los benzodioxanos está muy limitada por sus potentes efectos secundarios, estimulación de la fibra lisa y acción depresora sobre el miocardio, empleándose el piperoxano, Único agente del grupo disponible para la clínica, en el diagnóstico del feocromocitoma.

* * *

Relacionadas por sus estructuras con las β -halo-alquil-aminas, aunque carentes de halógeno, están las dibenzazepinas, dotadas de propiedades hipotensoras, entre las que destaca el fosfato de 6-alil-6,7-dihidro, 5 H-dibenzazepina, llamada también azapetina. Su actividad es comparable con la de las imidazolinas y los benzodioxanos, por lo cual poseen actividad adrenolítica lábil. Comparten con las imidazolinas la capacidad de producir una vasodilatación periférica directa, de duración moderada, siendo, por otra parte, más prolongada la acción adrenolítica. Con un previo tratamiento de azapetina, la inyección intravenosa de adrenalina, en el perro, produce una vasodilatación, persistiendo durante varias horas esta capacidad de inversión del efecto presor.

Dentro de la serie de compuestos estudiados, la inhibición o la inversión de los efectos de la adrenalina son más acusados cuando el radical sustituyente en el N, es un grupo alifático de cadena corta, coincidiendo la máxima actividad cuando este radical es el alilo, pues la sustitución por radicales más elevados que el propilo, da compuestos inactivos como adrenolíticos y, hasta algunos, con propiedades hipertensoras.

El alil derivado, empleado en el perro, a dosis de 0,5 mg/kg., produjo un decrecimiento en el efecto presor de la oclusión carotídea, siendo dicha dosis más alta que la que se precisa para inhibir la actividad de la adrenalina. Por su actividad adrenolítica y por su acción directa vasodilatadora, la azapetina se usa principalmente, en el tratamiento de afecciones vasculares periféricas, como la tromboangitis obliterante y en la enfermedad de Raynaud, siendo efectiva en la administración oral, aunque con efectos secundarios, como moderada hipotensión postural, con náuseas, vértigos, etc.

* * *

Bovet y sus colaboradores, en 1950, empezaron a estudiar derivados del 1, 2, 3, 4 tetrahydro- β -naftilamina, tratando de obtener por síntesis sustancias dotadas de propiedades adrenolíticas, porque semejante estructura posee el ácido dihidrolisérgico, y porque la hidrogenación de la mitad del ácido lisérgico de algunos alcaloides del cornezuelo de centeno incrementa su actividad adrenolítica.

Intentando invertir el efecto presor de algunos N-alquilderivados de la tetrahydro- β -naftilamina, se investigaron muchos de los compuestos portadores de este núcleo, incluyendo los aminoderivados, que pueden ser derivados del ácido dihidrolisérgico por apertura del anillo; ω -aminoalquilderivados de tetrahydro- β -naftilamina y diamino compuestos del tipo N,N'-diethyl-N'-[2-(1, 2, 3, 4, tetrahydro-naftil)]- β -alanina-amida, que mostraron pronunciado efecto adrenolítico,

invirtiendo, en el perro, la acción presora de la adrenalina. La cadena de β -alanina-amida, incorporada a una serie de compuestos de benzo-dioxano, condujo a algunas combinaciones que poseían notables propiedades adrenolíticas, en tanto que otros derivados de la tetrahidro- β -naftilamina presentaron propiedades hipertensoras, aunque en menor grado.

Otro grupo de agentes bloqueantes adrenérgicos se ha encontrado entre las imidazolin-2-sustituidas, siendo las más frecuentemente usadas, la tolazolina o benzazolina (2-bencil-2-imidazolina) y la fentolamina. (2-[N-]p-tolil)-N-(m-hidroxifenil)-aminometil]-imidazolina), que, aunque bloquean los efectos de la adrenalina y de otras aminas simpaticomiméticas, moderadamente y con baja especificidad, deben considerarse como lábiles, puesto que su efecto puede ser invertido aumentando la cantidad de amina presora.

Estos dos agentes terapéuticos ejercen marcadas acciones sobre el corazón y músculos lisos a dosis inferiores a la que se requieren para bloquear la acción de la adrenalina, pareciendo que la fentolamina, no es sólo el más adrenolítico, sino el que produce menores efectos secundarios a la dosis requerida. Tales efectos secundarios se refieren a la acción simpaticomimética, que conduce a la taquicardia y a la dilatación coronaria, a la parasimpaticomimética, que aumenta el peristaltismo gastrointestinal, y por sus efectos, parecidos a los de la histamina, sobre los músculos lisos. No es sorprendente la acción histamínica en vista de la analogía estructural con esta amina biógena, y se manifiesta por una estimulación de la secreción gástrica y por un efecto directo sobre la pared de los vasos sanguíneos, que se traduce en una vasodilatación periférica. No producen estas drogas ninguna acción de origen nervioso central. Su utilidad clínica está severamente limitada por sus efectos secundarios gastrointestinales y cardíacos, aún más especialmente en el caso de la benzazolina que en la fentolamina, especialmente en pacientes afectados de úlcera péptica y enfermedad coronaria. Puede resultar, ocasionalmente, después de su administración, una agravación del estado hipertensivo. Su principal indicación está en el tratamiento de trastornos vasculares periféricos, siendo útil la fentolamina para el diagnóstico del feocromocitoma, y la benzazolina para el tratamiento de la poliomiélitis aguda, en la que parece que alivia los dolores y espasmos.

Destacada mención hemos de hacer de los alcaloides del *Claviceps purpurea* Tulasne, que parasitan con frecuencia las espigas del centeno, originando los esclerocios que, murturados con el centeno, dieron lugar, por sus alcaloides, a las formas gangrenosa o convulsiva del ergotismo, que alcanzaron gran difusión, en la Edad Media.

Aunque la composición de los esclerocios del *Claviceps purpurea* es muy compleja, los principios terapéuticos útiles constituyen un grupo de doce alcaloides, los cuales tienen la propiedad de formar complejos intermoleculares, como lo demuestra que la ergotoxina, que, en un principio se consideró como un compuesto puro, fue desdoblado por Stoll en ergocristina, ergokriptina y ergocornina. Estos alcaloides se encuentran en la droga en pares de estereoisómeros fácilmente intercambiables. Los levógiros son amidas o péptidos del ácido lisérgico y son farmacológicamente muy activos, en tanto que los dextrógiros, derivados del ácido isolisérgico, tienen mucha menos actividad farmacológica. La isomería de estos ácidos fue demostrada por Stoll y sus colaboradores, siendo debida a que el carboxilo en el C-S, se encuentra en posición con respecto al hidrógeno en C-S, en el ácido lisérgico, en tanto que en el isolisérgico estos grupos están en posición trans. El doble enlace, en ambos ácidos, se encuentra entre C-9 y C-10 los isómeros levo y dextro de la ergonovina son amidas relativamente sencillas, en tanto que los otros alcaloides tienen un ciclo tripeptídico poco frecuente, ordenado de tal modo que existe como una ortoamida, con un grupo hidroxilo libre.

Todos los alcaloides levógiros producen contracciones uterinas y son ocitócicos, pero únicamente la ergotamina y los compuestos del grupo de la ergotoxina, de estructura peptídica, poseen propiedades bloqueantes adrenérgicas. La hidrogenación del doble enlace produce cambios importantes en las propiedades farmacológicas de los alcaloides peptídicos, haciéndoles más aceptables como hipotensores, pues la hidrogenación disminuye la toxicidad, aumenta el bloqueo adrenérgico y confiere a los dihidroderivados una acción depresora central sobre los centros vasomotores, siendo, probablemente, esta propiedad más importante que el bloqueo adrenérgico en su acción hipotensora. También la hidrogenación reduce la acción vasoconstrictora periférica y el efecto ocitócico de estos alcaloides.

Los dihidroderivados de los tres alcaloides de la ergotoxina, individualmente, o como una mezcla, son los más ampliamente usados en el tratamiento de la hipertensión, y, como puede esperarse de su estructura peptídica, son de efectividad variable administrados por vía oral, y

considerablemente menor que cuando se administran por vía parenteral.

Deben mencionarse también compuestos como los nitratos y nitritos que, al relajar directamente la fibra lisa, probablemente por inhibición de la adenosintrifosfatasa, dilatan los vasos coronarios, por lo que se emplean en el tratamiento de la angina de pecho, y reducen eficazmente la presión sanguínea.

La trinitroglicerina es de efecto demasiado fugaz para ser útil en el tratamiento de la hipertensión, pero el tetranitroeritrol y el exanitromanitol, poseen un efecto depresor más prolongado, aunque se produce habituación a estas drogas y se desarrollan con frecuencia efectos secundarios, como cefalalgia y latidos en las sienes.

Teniendo en cuenta que la niacina, amida del ácido nicotínico, ejerce una acción directa vasodilatadora periférica, se estudiaron compuestos análogos y sus derivados, investigando su acción sobre los vasos sanguíneos, debiendo mencionar entre ellos el β -piridilmetanol, alcohol cuyo efecto es de más larga duración y produce menos enrojecimiento que la niacina, siendo eficaz para vencer los espasmos vasculares inducidos por el frío, y en el tratamiento de disturbios vasculares periféricos. Varios aril-alquil ésteres del ácido nicotínico, son menos activos, en tanto que algunos ésteres nicotínicos de amino alcoholes, el nicotinato de isopropilo y el compuesto tiazoli-5-metanol, con ellos relacionado, poseen propiedades análogas al β -piridilmetanol. El nicotinato de isopropilo destaca, no sólo por ser un poderoso y aparentemente bien tolerado vasodilatador, sino que muestra propiedades eficaces como anestésico local.

La Khelina, metil-2-dimetoxi-5, 8-furano-6, 7-cromona, extraída de la Umbelífera de Egipto, *Ammi visnaga*, posee propiedades espasmolíticas y dilatadoras de los vasos coronarios, y aunque es menos activa que la trinitrina, tiene efectos más intensos y persistentes que la teofilina y la papaverina y su análogo la dimetoxi-5, 8-isopropil-2-cromona, posee aún una acción vasodilatadora más intensa que aquélla.

Mencionaremos ciertas sustancias con efectos hipotensores, cuyo mecanismo de acción es desconocido, o está insuficientemente establecido. Tal sucede con los tiocianatos, que fueron ya estudiados, en 1857 por Claudio Bernard, y figuran entre los agentes hipotensores más antiguamente conocidos. Para algunos autores su acción se ejercería por intermedio de las glándulas endocrinas, tiroides o suprarrenales, en tanto que otros la atribuyen al efecto del cianuro formado, con acción tóxica general, debida a una inhibición de las enzimas respiratorias como la citocromo-oxidasa. Debido a su toxicidad, su concentración en el suero sanguíneo debe ser cuidadosamente vigilada. El nitroprusiato sódico, similar al tiocianato en su efecto hipotensor y en sus reacciones tóxicas, está sujeto también a grandes limitaciones clínicas.

Pequeñas dosis de azida sódica determinan una disminución de la presión sanguínea en pacientes hipertensos igual que en la experimentación farmacodinámica con ratas afectas de hipertensión renal, pero aún debe confirmarse su utilidad clínica.

No dejaremos de mencionar ciertos polipéptidos, de propiedades hipotensoras, extraídos de tejidos animales, sangre o secreciones diversas, como son la calicreína, bradikinina y la sustancia P. así como otras sustancias similares y menos definidas químicamente, que poseen propiedades hipotensoras y espasmolíticas, como el angioxil, extracto de páncreas desinsulinizado, y un polipéptido obtenido por proteolisis de los ganglios linfáticos.

La calicreína, originada por la acción de proteasas, como la tripsina, sobre su precursor el

calicreínogeno, y aún no obtenida en estado de pureza, produce en el perro un marcado descenso en la presión arterial a dosis tan débiles como 0,02 mg/kg. de peso. Esta hipotensión resulta, en parte, de un efecto directo y, también, por la acción de la calidina, formada por la calicreína a partir del calidinógeno, proteína perteneciente a la fracción de las α_2 globulinas del suero sanguíneo.

La sustancia P, obtenida de extractos alcohólicos de ciertos órganos, como el intestino y el cerebro, además de sus propiedades hipotensoras, estimula la contracción de ileon del cobaya, y como tal acción no es inhibida por la atropina, el antihistamínico mepiramina o los ganglioplégicos, se infiere que el efecto de la sustancia P es debido a su acción sobre las fibras musculares lisas.

La bradikina, obtenida por acción del veneno de la serpiente del Brasil, *Bothrops jararaca*, sobre la sangre desfibrinada, del plasma o el suero del perro, produce en el conejo un prolongado efecto hipotensor.

* * *

La investigación de nuevos agentes terapéuticos, empleados para modificar los procesos fisiopatológicos de la hipertensión, sitúa siempre el problema en el terreno de la Farmacodinamia, ciencia con la que el farmacéutico puede contribuir al progreso de la Clínica, siendo aquella la solera que ha de dar al farmacéutico la orientación de los conocimientos que realmente necesita para la creación de los medicamentos pertinentes para cada especialidad médica, lo que constituye la más preciosa aportación de la Farmacia a la Medicina.

Esta exposición, breve y sintética, muestra que son agentes químicos los que, a través de mecanismos biofísicoquímicos, se oponen a los procesos hipertensivos, lo que obliga a una estrecha colaboración en la labor investigadora del médico y del farmacéutico, en su finalidad última de prolongar la vida, alejando el momento de la muerte, ante la que, por ser inevitable, sólo cabe acogerse al consejo del ignorado. Hidalgo de Cuenca, que con tan singular sabiduría cantó a la muerte:

*y pues no hay más que adquirir en la vida que morir,
la tuya rige de modo,
pues está en tu mano todo,
que mueras para vivir.*

He dicho.

