

Sesión del día 30 de junio de 1971

BLOQUEANTES ADRENÉRGICOS PRESINÁPTICOS: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS

E. CUENCA

CONCEPTO. — Se engloban bajo el término de bloqueantes adrenérgicos presinápticos, a todas las sustancias que inhiben, en mayor o menor proporción, el proceso fisiológico de liberación de noradrenalina, neurotransmisor específico a este nivel.

Teóricamente, no era ilógico el pensar que la administración de fármacos capaces de inhibir los procesos de síntesis, almacenamiento o liberación del neurotransmisor —mecanismo indispensable para el mantenimiento del tono adrenérgico— determinaría una disminución manifiesta de dicho tono. La experiencia así nos lo ha demostrado en la mayor parte de los casos. En efecto, la administración de una sustancia capaz de modificar alguno de los mecanismos señalados, produce una inhibición total o parcial del tono adrenérgico y de las respuestas consecuentes a la estimulación química de un ganglio simpático o a la estimulación eléctrica, pre y postganglionar, de un trayecto simpático. De ahí la denominación de simpaticolíticos, término que también se emplea para designar al grupo de sustancias que nos ocupa. En relación a este aspecto terminológico, el uso del término «simpaticolíticos», como sinónimo de adrenolíticos, hoy no puede aceptarse. En efecto, los primeros, aparte de disminuir el tono simpático, no sólo no inhiben la acción de las catecolaminas exógenas y de otros simpaticomiméticos de acción directa sobre los receptores adrenérgicos alfa y beta, sino que, por el contrario, potencian sus efectos. Inversamente, los adrenolíticos clásicos inhiben de forma manifiesta o incluso pueden llegar a invertir las acciones de las catecolaminas y de sus derivados sin disminuir, la mayor parte de ellos, como no sean administrados en dosis muy próximas a las tóxicas, el tono simpático. SALVÁ (1970) los denomina simpaticolíticos postsinápticos, aunque también considera más apropiado el término de adrenolíticos.

Hecha esta diferenciación, que consideramos de gran importancia, abordaremos en los párrafos siguientes los aspectos relativos al origen, importancia y clasificación del grupo de sustancias que nos ocupa, para terminar con el estudio farmacológico, bioquímico y clínico de aquellas más interesantes desde un punto de vista terapéutico.

ORIGEN Y EVOLUCIÓN. — Desde un punto de vista conceptual, los simpaticolíticos tienen su origen en el descubrimiento de la xilocolina (TM 10) y posteriormente del bretilio. En efecto, los estudios farmacológicos llevados a cabo con ambas sustancias demostraron que tras su administración se inhibían de forma manifiesta los efectos consecuentes a la estimulación simpática sin modificarse, sino más bien potenciarse, la acción de las catecolaminas (EXLEY, 1957; BOURA y GREEN, 1959). Por primera vez se disponía de fármacos capaces de inhibir el tono simpático sin modificar las respuestas de las catecolaminas exógenas. Hasta entonces, la mayor parte de autores no diferenciaban los términos adrenolíticos y simpaticolíticos, utilizándose ambos indistintamente. Pero estos resultados hicieron reconsiderar, como antes hemos señalado, la terminología hasta entonces utilizada.

La importancia terapéutica de los resultados obtenidos era a todas luces innegable, por lo que el bretilio se introdujo en clínica como antihipertensivo (CONWAY, 1960). No obstante, su utilización terapéutica demostró, como luego veremos, que no estaba exento de efectos indeseables (GREEN, 1962), por lo que las investigaciones en este campo prosiguieron con el fin de obtener derivados del bretilio más manejables.

Prácticamente, al mismo tiempo se sintetizó la guanetidina, de efectos muy similares (MAXWELL y cols., 1960), pero con acciones indeseables menos importantes (BAUER, 1961; FERTIG, 1961). El camino estaba trazado, por lo que, con el fin de mejorar la medicación disponible, se sintetizaron un gran número de derivados de la guanetidina. Asimismo, concomitantemente, se sintetizaron aminoácidos afines a los precursores del neurotransmisor con la idea directriz de inhibir su síntesis. La alfa metil-dopa constituye un ejemplo de estos últimos. Esta sustancia inhibía la dopa-decarboxilasa y terapéuticamente se mostraba efectiva como hipotensor. En un principio, su acción se atribuyó a la inhibición enzimática, aunque, como indicaremos luego al hablar específicamente de ella, los estudios ulteriores demostraron que otro mecanismo íntimamente relacionado con el sistema enzimático dopa-decarboxilasa, era el responsable.

La síntesis de todos estos derivados y los resultados farmacológicos y clínicos obtenidos hicieron que sustancias ya conocidas, como la reserpina y drogas afines, se incluyeran también en este grupo. De hecho, el vaciamiento de los depósitos del neurotransmisor imposibilitaría la

liberación del mismo. La acción hipotensora del alcaloide era en parte, pues, consecuente también a un efecto simpaticolítico periférico.

Más recientemente, la observación de que los inhibidores de la MAO producían en tratamientos prolongados hipotensión y que uno de sus derivados, la pargilina, resultaba eficaz como medicamento antihipertensivo, estimuló las investigaciones encaminadas a elucidar el mecanismo responsable de este efecto. Estudios llevados a cabo por GESSA y cols. (1963) demostraron que los inhibidores de la MAO tenían una serie de acciones similares al bretilio, entre ellas, la inhibición de la liberación fisiológica de noradrenalina. Por estas consideraciones, incluimos también dentro de los simpaticolíticos a este grupo de sustancias, aunque, como insistiremos luego, otros mecanismos han sido preconizados.

En conclusión, la hipótesis inicial de que la afectación de los mecanismos de síntesis, almacenamiento y liberación del neurotransmisor inhibiría el tono simpático, estaba demostrada.

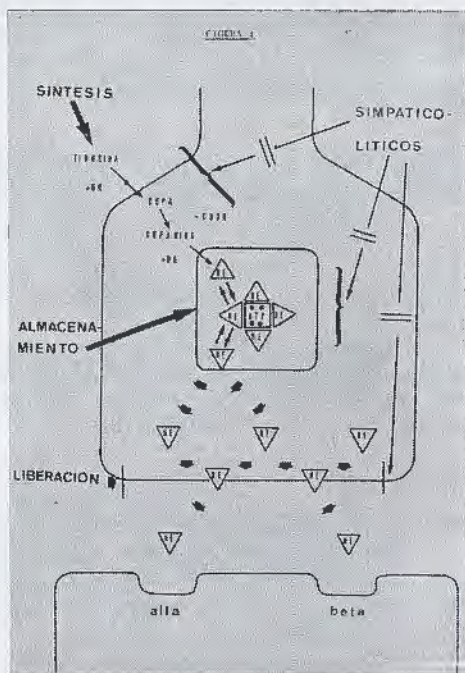


Fig. 1

IMPORTANCIA. — El grupo de sustancias del que nos vamos a ocupar tiene una gran importancia no sólo desde un punto de vista tera-

péutico, sino también fisiológico. En efecto, un gran número de ellas constituyen por su mecanismo de acción particular a nivel de la terminación adrenérgica, agentes terapéuticos de gran importancia en el tratamiento de la hipertensión. En el estudio detallado sobre cada una de ellas, insistiremos más profundamente en el aspecto terapéutico derivado del mecanismo aludido, prescindiendo de otras indicaciones (utilización de la reserpina) como antipsicótico, por ejemplo, que no son consecuentes a este mecanismo.

Por otra parte, la utilización de estas sustancias como reactivos farmacológicos o bioquímicos, ha permitido esclarecer muchos de los procesos fisiológicos que intervienen en el mantenimiento de la función adrenérgica. Una vez más se hace patente la contribución valiosa que la farmacología viene prestando a la fisiología. No obstante, su comentario se saldría fuera de los límites de esta revisión.

CLASIFICACIÓN. — Si consideramos los mecanismos adrenérgicos presinápticos arriba señalados —síntesis, almacenamiento y liberación del neurotransmisor— como el punto de impacto de las sustancias que nos venimos ocupando (fig. 1), la clasificación según su modo de acción es la que nos parece más adecuada (Tabla I).

TABLA I. — CLASIFICACIÓN DE LOS INHIBIDORES PRESINÁPTICOS DE LA TERMINACIÓN ADRENÉRGICA SEGÚN SU MODO DE ACCIÓN

-
1. INHIBIDORES DEL PROCESO DE LIBERACIÓN DEL NEUROTRANSMISOR (noradrenalina)
 2. INHIBIDORES DEL PROCESO DE ALMACENAMIENTO DEL NEUROTRANSMISOR (vaciadores de los depósitos de noradrenalina)
 3. INHIBIDORES DEL PROCESO DE SÍNTESIS DEL NEUROTRANSMISOR Y FORMADORES DE FALSOS NEUROTRANSMISORES
-

Al primer grupo —*inhibidores del proceso de liberación del neurotransmisor*— pertenecen el bretilio y drogas afines; la guanetidina y sus derivados y los inhibidores de la monoaminoxidasa que, como luego veremos, en algunos aspectos se comportan farmacológica y bioquímicamente de forma similar al bretilio (Tabla II).

En el segundo grupo —*inhibidores del proceso de almacenamiento del neurotransmisor*— se incluye la reserpina y sus derivados y la prenilamina (Tabla III).

En el tercer grupo —*inhibidores del proceso de síntesis del neurotransmisor y formadores de falsos neurotransmisores*— debemos desta-

TABLA II. — INHIBIDORES DEL PROCESO DE LIBERACIÓN DEL NEUROTRANSMISOR

1. BRETILIO Y SUSTANCIAS AFINES	Xilocolina (TM 10) * Beta-Metilxilocolina * Benzoil-Xilocolina (BW 172C58) * Bretilio
2. GUANETIDINA Y DERIVADOS	Guanetidina Betanidina Clorobetanidina * Guanoclor Ciclacenina Guanoxano Debrisoquina Guanadrel
3. INHIBIDORES MAO	Pargilina

* No utilizados terapéuticamente en la actualidad como simpaticólficos.

TABLA III. — INHIBIDORES DEL PROCESO DE ALMACENAMIENTO DEL NEUROTRANSMISOR (vacíaadores de los depósitos de noradrenalina)

RESERPINA
RESCINAMINA
DESERPIDINA
SIROSINGOPINA
PRENILAMINA

car fundamentalmente por su interés terapéutico la alfa metil-dopa y la alfa metil-paratirosina (Tabla IV).

Estudiaremos sucesivamente estos tres grupos de sustancias considerando fundamentalmente los aspectos farmacológicos y bioquímicos que constituyen la base de su utilización terapéutica o la explicación de sus efectos indeseables. Prescindiremos de aquellos aspectos que si bien son de gran interés teórico, sólo servirían para confundir al médico práctico y se apartarían del fin primordial de esta revisión.

INHIBIDORES DE LA LIBERACIÓN DEL NEUROTRANSMISOR. — 1. *Bretilio y sustancias afines.* — Como antes hemos indicado, la xilocaína (TM 10) fue el primer miembro de este grupo con acciones simpatico-

TABLA IV. — INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DEL NEUROTRANSMISOR Y FORMADORES DE FALSOS NEUROTRANSMISORES

1. INHIBIDORES DE LOS SISTEMAS ENZIMÁTICOS QUE INTERVIENEN EN LA SÍNTESIS DEL NEUROTRANSMISOR	<p><i>fenilalanina hidroxilasa:</i> alfa-beta-beta-TRIMETILDOPA p-CLOROFENILALANINA</p> <p><i>tirosina hidroxilasa:</i> alfa-METIL-PARA-TIROSINA alfa-METIL-META-TIROSINA * p-CLOROFENILALANINA * DERIVADOS IODADOS DE LA TIROSINA *</p> <p><i>dopadescarboxilasa:</i> alfa-METIL-DOPAHIDRAZINA * alfa-METIL-DOPA STOB-H * N-m-hidroxibenzil-N-METILHIDRAZINA * N-(DL-seryl)-N'-(2-3-4-trihidroxibenzil)-HIDRAZINA * 5-(3-hidroxicennamonyl)SALICÍLICO*</p> <p><i>dopamina beta-oxidasa:</i> DISULFIRAM * COLCHICINA *</p>
2. FORMADORES DE FALSOS NEUROTRANSMISORES	alfa-metil-DOPA alfa-metil-meta-TIROSINA *

* No utilizados terapéuticamente en la actualidad como simpaticolíticos.

líticas manifiestas. El mecanismo responsable de estas acciones fue aclarado por EXLEY (1957), al observar que la administración de xilocaína inhibía la liberación de noradrenalina a nivel de la terminación nerviosa adrenérgica. En efecto, en los animales tratados, el contenido de noradrenalina en la sangre recogida en la vena esplénica durante la estimulación del nervio esplénico, era menor que en los testigos.

Aparte del efecto simpaticolítico intenso y de larga duración, esta sustancia poseía una serie de acciones farmacológicas: adrenolíticas débiles, curarizantes, simpaticomiméticas indirectas, nicotínicas, etc., de carácter transitorio. Destacaba, no obstante, su acción anestésica local prolongada y su potente acción muscarínica, la cual impidió su utilización terapéutica. Nuevos derivados fueron sintetizados (beta-metil-xilocolina, benzoilxilocolina, bretilio, etc.) con una acción simpaticolítica



FIG. 2

más potente (fig. 2) y prácticamente desprovistos de efectos colinérgicos (BOURA y GREEN, 1959; AVIADO y DIL, 1960; GOKHALE, 1961).

La benzoilxilocolina poseía experimentalmente una actividad simpaticolítica superior a la del bretilio. Pero, en el hombre, ambos compuestos resultaban igualmente activos y el bretilio presentaba una acción anestésica local menor. El último fue pues introducido en terapéutica con buenos auspicios como agente hipotensor (CONWAY, 1960; DOLLERY, 1961), pero pronto tuvo que ser relegado a reactivo farmacológico únicamente debido a sus efectos indeseables (intenso dolor en la región parotídea, debilidad muscular) y a la inconstancia de sus resultados, por la irregularidad de su absorción y la aparición rápida de intolerancia (SOLOFF y cols., 1960). No obstante, en estos últimos años algunos autores recomiendan su administración en la fibrilación ventricular y en otras arritmias agudas (BACANER: Amer. J. Cardiol., 21: 530, 1968; CASTENADA y BACANER: Amer. J. Cardiol., 23: 107, 1969).

2. *Guanetidina y derivados.* — La guanetidina y todos sus derivados, cuyos nombres genéricos vienen recogidos en la tabla II, poseen en líneas generales un perfil farmacológico similar, aunque algunos presentan, como luego veremos, ciertas peculiaridades. Todos ellos disminuyen el tono simpático de forma similar al bretilio e inhiben experimentalmente las respuestas consecuentes a la estimulación simpática (MAXWELL y cols., 1960; REUSE y BERGMANN, 1960; McCUBBIN y colaboradores, 1961; MONTUSCHI y PICKENS, 1962; MOE y cols., 1964; AUGSTEIN y GREEN, 1964; MAXWELL, 1965; SAH y cols., 1966). Su administración determina, pues, aparte de la hipotensión, una inhi-

bición de las reacciones hipertensivas reflejas y un predominio colinérgico que se manifiesta en forma de bradicardia, miosis y diarrea. La disminución del tono simpático a nivel de las venas, reduce el retorno venoso y por ende el débito cardíaco, por lo que la aparición de hipotensión ortostática es frecuente. El mecanismo responsable del efecto simpaticolítico descrito se había atribuido en un principio al vaciamiento de noradrenalina, que algunos derivados: guanetidina (SHEPPARD y ZIMMERMANN, 1959; CASS y cols., 1960), ciclacénina (ORTEGA, 1969) y guanoxano (FROHLICH y cols., 1966), producen en las fibras simpáticas. No obstante, la observación de que la guanetidina ejerce sus efectos simpaticolíticos antes de obtenerse el vaciamiento (a diferencia de la reserpina, en el caso de la guanetidina éste es de instauración lenta) y de que en otros derivados la deplección de noradrenalina es de poca magnitud, como en el caso de la betanidina o inexistente, como en el de la debrisoquina, hizo reconsiderar esta posibilidad. En la actualidad, está demostrado que el modo de acción de estas sustancias es en todo similar al señalado en el apartado anterior: inhibición de la liberación de noradrenalina por las terminaciones postganglionares adrenérgicas (SAH y cols., 1966).

Sí bien desde un punto de vista de su acción simpaticolítica, la guanetidina y todos sus derivados se comportan de forma similar, diferenciándose únicamente en la duración de esta acción (la betanidina, por ejemplo, es de acción muy breve), no debemos pensar que farmacológica y bioquímicamente todos sus efectos son superponibles. Ya nos hemos referido anteriormente al vaciamiento de noradrenalina, pero además existen otras diferencias. Destacaremos fundamentalmente las acciones alfa-adrenérgicas del guanoxano (FROHLICH y cols., 1966), posiblemente relacionadas con la presencia en su estructura del ciclo benzodioxano, fuente de bloqueadores alfa-adrenérgicos. Esta acción del guanoxano constituye teóricamente una ventaja, ya que los demás derivados aumentan la sensibilidad de los receptores adrenérgicos a las catecolaminas (MAXWELL, 1965; SAH y cols., 1966), lo cual no deja de ser un inconveniente. No obstante, en la práctica, según señala SALVÁ (1970), el efecto simpaticolítico es el único que cuenta. Por otra parte, se ha señalado (RAPADO, 1968) que este mismo derivado inhibe el enzima dopamina-beta-oxidasa, el cual interviene en la transformación de dopamina en noradrenalina.

Finalmente, desde un punto de vista clínico, señalaremos que tanto la guanetidina (GILLESPI, 1960; MARONDE y cols., 1960; DOLLER y cols., 1960; BAUER, 1961; BLANSHARD, 1961; FERTING, 1961; McCUBIN, 1961) como sus derivados (MONTUSCHI y PICKENS, 1962; JOHNSTON y cols., 1964; ONESTI y cols., 1965; FROHLICH, 1966; ORTEGA, 1969), son sustancias dotadas de una gran actividad hipotensora, sin los inconvenientes del bloqueo parasimpático que aparece en otras me-

dicaciones antihipertensivas y sin modificar la actividad mental como ocurre con la reserpina. No obstante, como luego veremos, la incidencia relativamente elevada de sus efectos indeseables, aconsejan utilizarlos en dosis moderadas combinados con otros agentes hipotensores. En general, se emplearán en casos de hipertensión arterial grave o resistente a otras medicaciones antihipertensivas más suaves, siendo siempre aconsejable la administración combinada de otros hipotensores: tiazidas, por ejemplo.

La posología recomendada varía naturalmente de un compuesto a otro. En general, siempre es aconsejable iniciar el tratamiento con dosis pequeñas e ir aumentándolas progresivamente. Así por ejemplo, si se utiliza guanetidina, betanidina o guanoxano, el tratamiento se iniciará con dosis del orden de 10 a 20 mg diarios, pudiéndose llegar a administrar hasta 200 mg al día. En el caso de la ciclacenina y debrisoquina, las dosis de comienzo son más elevadas, por lo general entre 30 y 40 mg/día.

Tanto la guanetidina como sus derivados pueden llegar a producir una serie de efectos indeseables cuyo conocimiento por parte del terapeuta es absolutamente necesario. La hipotensión ortostática es uno de los efectos colaterales más frecuentes, por lo cual, en pacientes sometidos a tratamiento con estas sustancias, se les debe aconsejar que antes de levantarse permanezcan sentados un cierto tiempo. No es tampoco infrecuente la aparición de una serie de trastornos derivados del aumento del tono colinérgico, tales como diarrea (a excepción de la betanidina y el guanoxano que producen estreñimiento), dispepsia y cólicos. Finalmente, señalaremos que al igual que ocurre con otros grupos farmacológicos, se han descrito toda una serie de efectos secundarios: dolor parotídeo, trastornos de la eyaculación, acúfenos, fotofobia, trastornos de la acomodación, congestión nasal e incluso disminución de la espermatogénesis (guanetidina), cuya incidencia es muy variable.

3. *Inhibidores de la MAO.* — La inclusión de los inhibidores de la MAO en el grupo de inhibidores de la liberación de noradrenalina, tiene su justificación en las experiencias llevadas a cabo por GESSA y colaboradores (1963). Estos autores demostraron que estas sustancias se comportaban en muchos aspectos de forma similar al bretilio y sustancias afines. En efecto, bioquímicamente inhibían, al igual que el bretilio, la deplección de noradrenalina que produce la guanetidina. Asimismo, disminuían o anulaban completamente la hipertensión consecuente a la administración de estimulantes ganglionares o a la estimulación del cabo distal del esplácnico. Los resultados farmacológicos descritos aparecen después de un tratamiento crónico, lo cual hasta cierto punto tiene más valor si consideramos que el efecto hipotensor de las sustancias que nos ocupan, se hace evidente después de varios días de tratamiento. A raíz de estos resultados, los autores llegaron a la con-

clusión de que el efecto hipotensor observado con los inhibidores de la MAO se debía a una acción simpaticolítica en todo similar a la del brelilio y en modo alguno relacionada con la inhibición de la monoamino-oxidasa.

Se han sugerido otras hipótesis para explicar el efecto hipotensor de los inhibidores de la MAO, pero su comentario alargaría excesivamente este capítulo y nuestra única intención, como arriba indicamos, era justificar su inclusión en el grupo que estamos considerando.

De los diferentes inhibidores de la MAO, el que ha obtenido una mayor difusión terapéutica por su acción hipotensora ha sido la pargilina, ya que los efectos inconstantes o las acciones indeseables del resto de los inhibidores, han limitado su empleo (BRYANT y cols., 1961).

Los estudios clínicos llevados a cabo con esta sustancia demostraron su eficacia en todos los tipos de hipertensión arterial, principalmente en la hipertensión grave (MARONDE y cols., 1963; MOSER y cols., 1964). El descenso tensional que produce es similar al de la guanetidina y se aproxima al que se obtiene con alfa-metildopa (MARONDE y cols., 1963).

Al igual que con estas sustancias, la disminución tensional es mayor cuando el paciente está en posición erecta, aunque también se observa una cierta disminución de la presión diastólica en posición supina (MARONDE y cols., 1963). Su eficacia en la hipertensión grave es mayor si se administra en combinación con un diurético tiazídico.

Las dosis recomendadas oscilan por término medio entre 25 y 100 miligramos diarios, aunque algunos autores han llegado a utilizar dosis más elevadas (MOSER, 1964). En general se recomienda iniciar el tratamiento con dosis pequeñas, del orden de 12,5 mg, y aumentar progresivamente esta cantidad cada dos semanas. La aparición de efectos indeseables o la obtención de una presión sistólica de 150 mm/Hg o por debajo y una presión diastólica de 90 mm/Hg o menor, nos marcará la pauta para la suspensión de la medicación o la disminución de la posología (MARONDE y cols., 1963).

La pargilina es, en general, una sustancia bien tolerada, aunque siempre es posible la aparición de una hipotensión ortostática, aumento de peso, insomnio, hiperexcitabilidad, artralgias, fiebre, impotencia y síntomas extrapiramidales (MARTÍ y cols., 1971). Durante el tratamiento no deben ingerirse alimentos que contengan tiramina, tales como los quesos y el vino tinto, porque pueden aparecer crisis hipertensivas. La tiramina es un simpaticomimético que se metaboliza específicamente por la monoamino-oxidasa (MAO) y la pargilina es un potente inhibidor de esta enzima.

Señalaremos finalmente que la pargilina es capaz de potenciar peligrosamente el efecto de los derivados morfínicos (MYRON, 1964) y que debe ser usada con cautela en pacientes con alteraciones de la función renal, ya que es capaz de reducir la filtración glomerular.

INHIBIDORES DEL PROCESO DE ALMACENAMIENTO DEL NEUROTRANSMISOR. — Como viene indicado en la tabla III, incluimos en este grupo a la reserpina y sustancias similares: rescinamina, deserpidina y siro-singopina y a la prenilarina. Todas estas sustancias, a excepción de la prenilarina, poseen un perfil farmacológico y clínico superponible. De ahí que escojamos una como prototipo —la reserpina—, por ser la más importante del grupo (GREEN, 1962). En los párrafos finales, señalaremos muy sucintamente los rasgos diferenciales de la prenilarina.

La actividad hipotensora de la reserpina era conocida antes de que se estableciera definitivamente el concepto de inhibidores presinápticos de la terminación adrenérgica. Se consideraba que sus efectos hipotensores y la acción inhibidora de las respuestas presoras consecuentes a la oclusión carotídea y estimulación del cabo central del vago y de otros nervios, se debían a una acción central. En realidad, por aquel entonces, no se había descrito ninguna acción periférica del alcaloide que pudiera explicar estas acciones y éste producía manifiestos efectos depresores centrales sobre el comportamiento de los animales. Posteriormente, a finales de los años cincuenta, los trabajos de la escuela de BRODIE en los Estados Unidos y CARLSSON en Suecia, hicieron reconsiderar estas conclusiones iniciales. Ambos autores demostraron con métodos físico-químicos precisos que la reserpina producía a nivel central y en la periferia un vaciamiento de los depósitos de noradrenalina además de los de la serotonina. Estos resultados, unidos a la observación de que las sustancias que inhibían la liberación de noradrenalina disminuían el tono adrenérgico, producían hipotensión e inhibían las respuestas obtenidas por estimulación simpática, cambió la forma de pensar acerca del mecanismo responsable de los efectos hipotensores de la reserpina. El alcaloide debería sus acciones tensionales al efecto simpaticolítico periférico consecuente al vaciamiento de noradrenalina que produce, lo que impide que el neurotransmisor alcance en concentraciones suficientes sus receptores específicos. Sin embargo, la observación de que para obtener una simpaticolisis manifiesta eran necesarias dosis muy elevadas del alcaloide y un tratamiento continuado, lo cual no explicaría los efectos hipotensores que experimentalmente aparecen inmediatamente tras su administración, no se descartó la posibilidad de una acción central. En conclusión, la reserpina y sus similares producirían sus efectos hipotensores a través de un mecanismo central y periférico.

Clinicamente señalaremos que antes de la introducción de los diuréticos como terapéutica antihipertensiva, la reserpina constituía el único agente utilizado en la mayoría de los pacientes hipertensos. En la actualidad, participa en la mayoría de las medicaciones antihipertensivas combinadas. Sus efecto simpaticolítico es suave, de ahí que la hipotensión postural no aparezca con la misma frecuencia que los otros inhibidores presinápticos de la terminación adrenérgica.

Los mejores resultados clínicos se obtienen en la hipertensión moderada, asociada a los salidiuréticos. Esta asociación permite reducir la posología del diurético, con lo que se consigue mejorar la tolerancia en tratamientos prolongados. En algunos casos se adicionan a esta asociación alcaloides adrenolíticos de la *Rauwolfia*, con el fin de prevenir los posibles efectos de las catecolaminas liberadas por la reserpina.

En la hipertensión mediana, la combinación de salidiuréticos y reserpina puede dar buenos resultados. De no ser así, se recurrirá a agentes antihipertensivos más potentes.

También se ha preconizado la utilización de reserpina por vía intramuscular en algunas emergencias hipertensivas, pero la respuesta es de aparición lenta y se precisan dosis elevadas que producen bastantes efectos indeseables (SALVÁ, 1968). De utilizarse la vía intramuscular en las emergencias hipertensivas, se administrará en dosis de 1 a 2,5 mg., que se podrán repetir según la gravedad del proceso.

Por vía oral, las dosis usuales son del orden de 0,1 a 0,25 mg al día, pudiéndose llegar a administrar 1 mg (RAPADO, 1968).

Utilizada en combinación con otros agentes antihipertensivos, la posología varía considerablemente y siempre hay que hacer un ajuste individual de la dosis diaria total.

En relación a sus efectos indeseables, llama poderosamente la atención la profunda depresión psíquica que puede aparecer en algunos pacientes, pudiendo llegar incluso al suicidio. Esta depresión es consecuente a la acción psicotrópica de esta sustancia, acción que se hace más patente en tratamientos prolongados debido a la acumulación de efectos. Es, pues, aconsejable disminuir al máximo las dosis de la misma o utilizarla, como antes hemos indicado, asociada a otros hipotensores. Aparte del efecto depresor reseñado, no debe olvidarse la posible aparición de una hipersecreción gástrica que puede producir o reactivar úlceras. Asimismo, no es infrecuente la aparición de diarreas, aumento de peso por retención de líquidos, astenia, bradicardia, impotencia, congestión nasal que a veces se acompaña de anosmia y parkinsonismo farmacológico (MARTÍ, 1971).

Como puede observarse en la tabla III, hemos incluido también en este grupo a la prenilarmina. Esta sustancia disminuye, al igual que las anteriores, el contenido de catecolaminas en diversas estructuras, aunque nunca llega a producir un vaciamiento completo. Su acción simpaticolítica es, por dicho motivo, muy poco intensa. Aparte de esta acción, la prenilarmina posee un efecto adrenolítico beta, lo que explicaría su utilización como antiarrítmico y en la insuficiencia coronaria.

INHIBIDORES DEL PROCESO DE SÍNTESIS DEL NEUROTRANSMISOR Y FORMADORES DE FALSOS NEUROTRANSMISORES. — En este grupo, quizás el más numeroso, se incluyen un gran número de sustancias. En la ta-

bla IV vienen recogidas. Como puede observarse, disponemos en la actualidad de un gran número de fármacos capaces de inhibir los distintos procesos enzimáticos que conducen a la síntesis del neurotransmisor adrenérgico. Todos ellos tienen un gran interés teórico y de hecho constituyen en la actualidad herramientas farmacológicas de gran interés científico. Sin embargo, su importancia terapéutica es limitada. Así por ejemplo, los inhibidores de la fenilalanina-hidroxilasa no provocan ninguna disminución en los niveles de catecolaminas tisulares, ya que este paso enzimático no es limitante para la síntesis del neurotransmisor. Los inhibidores de la tirosina-hidroxilasa reducen el contenido de catecolaminas, pero, sin embargo, no resultan activos en el tratamiento de la hipertensión. Como luego veremos, sólo dos de los compuestos incluidos en este grupo tienen aplicación terapéutica.

Existen un gran número de inhibidores de la dopa Descarboxilasa, cuya acción sobre los niveles de catecolaminas es variable. La alfa-metildopa-hidrazina carece, por ejemplo, de acción. A este grupo pertenece también la alfa-metildopa, pero como indicaremos luego, actúa a través de otro mecanismo. En cuanto a los inhibidores de la dopamina-beta-oxidasa, debemos señalar que disminuyen los niveles de noradrenalina, pero aumentan los de la dopamina. Ninguno de estos inhibidores se ha utilizado aún en terapéutica. Los únicos compuestos utilizados clínicamente son la alfa-metil-p-tirosina y la alfa-metildopa. El primero actúa inhibiendo la tirosina-hidroxilasa, por lo que su administración impide la formación de dopa. Esta sustancia se utiliza para el tratamiento del feocromocitoma productor de dopamina, en especial, cuando los adrenolíticos alfa no son eficaces o cuando los adrenolíticos beta, producen fallo cardíaco. La alfa-metil-p-tirosina produce efectos centrales manifiestos, tales como depresión y temblor, el cual se atribuye a la disminución de la dopamina en los ganglios basales.

Finalmente, comentaremos brevemente algunos aspectos relativos a la alfa-metildopa, sustancia de gran interés terapéutico como hipotensor. La alfa-metildopa se introdujo en clínica pensando que la inhibición que provoca de la dopa Descarboxilasa (OATES y cols., 1960) determinaría una disminución manifiesta en el contenido de noradrenalina a nivel de las terminaciones adrenérgicas, lo que conduciría a una disminución del tono simpático, pero en realidad su mecanismo de acción es más complejo. Esta sustancia se descarboxila transformándose en alfa-metildopamina y ésta por oxidación en alfa-metilnoradrenalina. Esta última desplaza a la noradrenalina de sus depósitos, acumulándose así un falso neurotransmisor menos activo, responsable de la disminución del tono simpático (LEVINE y SJOERDSMA, 1964). El vaciamiento del neurotransmisor no es pues consecuente a la inhibición de su síntesis, sino al desplazamiento producido por el metabolito no fisiológico. La inyección de alfa-metildopamina o alfa-metilnoradrenalina, provoca tam-

bién el desplazamiento de la noradrenalina, pero la utilización del aminoácido tiene la ventaja de no ser hipertensivo. La demostración de que la alfa-metildopa-hidrazina, potente inhibidor de la dopa-decarboxilasa, no disminuye los niveles del neurotransmisor, pero inhibe la deplección provocada por la alfa-metildopa, constituye una prueba en favor del mecanismo de acción aludido. No obstante, se pueden plantear una serie de objeciones al mecanismo propuesto. Por ejemplo, la alfa-metilnoradrenalina resulta farmacológicamente tan activa como la noradrenalina y, por otra parte, la excitabilidad simpática disminuye ligeramente por la alfa-metildopa. De ahí que se haya intentado relacionar la hipotensión provocada por la alfa-metildopa, con la acumulación de alfa-metildopamina o con la siempre posible acción sobre los centros vasomotores.

La alfa-metildopa se utiliza fundamentalmente en los casos de hipertensión mediana, generalmente asociada a salidiuréticos y reserpínicos. Se administra por vía oral en dosis que oscilan entre 200 mg y 3 g diarios. Su dosificación ha de ser progresiva en dependencia con la respuesta obtenida. De ahí que sea preferible utilizarla aisladamente y no asociada en el mismo preparado a los diuréticos. En general, la acción máxima suele obtenerse con dosis de 3 g al día. Con dosis superiores no se consigue un aumento de la respuesta.

La mayor parte de los efectos secundarios que aparecen con la utilización de esta sustancia se deben en algunos casos a la utilización de dosis elevadas, necesarias para conseguir el efecto terapéutico. Como efectos indeseables más frecuentes, debemos citar: hipotensión ortostática con síncope postural, astenia y sedación que aparecen hasta en el 50 % de los pacientes tratados, somnolencia que puede obligar a la suspensión del tratamiento, impotencia sexual, trastornos de la eyaculación, parkinsonismo (MARTÍ y cols., 1971). También se ha descrito la aparición de episodios febriles con elevación de las transaminasas, edema por retención de líquidos, cefaleas y más frecuentemente test de Coombs positivo con posibilidad de anemia hemolítica (RAPADO, 1968).

*Departamento de Farmacología y Terapéutica.
Facultad de Medicina de Cádiz.*

BIBLIOGRAFÍA

- AUGSTEIN, R., GREEN, A. F.: Some new adrenergic blocking agents. *Nature*, 201, 628, 1964.
AVIADO, D. M., DIL, A. H.: The effects of a new sympathetic blocking drug (Bretylum) on cardiovascular control. *J. Pharmacol.*, 129, 328, 1960.
BAUER, G. E.: Guanethidine in treatment of hypertension. *Brit. Med. J.*, n.º 5,249, 410, 1961.
BLANSHARD, G.: Guanethidine and hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. *Lancet*, II, 334, 1961.

- BOURA, A. L. A., GREEN, A. F.: The actions of bretylium: Adrenergic blocking and other effects. *Brit. J. Pharmacol.*, 14, 536, 1959.
- BRYANT, J. M., TOROSDAG, S., SCHWARTZ, N., FLETCHER, L., FERTIG, H., SCHWARTZ, S., QUAN, R. B. F.: Antihypertensive properties of pargyline hydrochloride. *JAMA*, 178, 406, 1961.
- CASS, R., KUNTZMAN, R., BRODIE, B. B.: Norepinephrine depletion as a possible mechanism of action of guanethidine (SU 5864) a new hypotensive agent. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 103, 870, 1960.
- CONWAY, J.: Clinical pharmacology of bretylium tosylate: preliminary observations. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 88, 956, 1960.
- DOLLERY, C. T.: The use of bretylium tosylate (Darenthin) in hypertension. *Med. Clin. of N. A.*, 45, 429, 1961.
- DOLLERY, C. T., EMSLIE-SMITH, D., MILNE, M. D.: Clinical and pharmacological studies with guanethidine in the treatment of hypertension. *Lancet*, II, 381, 1960.
- EXLEY, K. A.: The blocking action of choline 2:6-xylyl-ether bromide on adrenergic nerves. *Brit. J. Pharmacol.*, 12, 297, 1957.
- FERTIG, H.: Clinical experiences with guanethidine in ambulatory hypertensive subjects. *New England J. Med.*, 265, 268, 1961.
- FROHLICH, E. D., DUSTAN, H. P., PAGE, I. H.: Some clinical effects of guanethidine. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 7, 599, 1966.
- GESSA, G. L., CUENCA, E., COSTA, E.: On the mechanisms of hypotensive effects of MAO inhibitors. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 107, 935, 1963.
- GILLESPIE, L.: Clinical pharmacology of newer antihypertensive agents, monoamine oxidase and decarboxylase inhibitors, bretylium tosylate, and guanethidine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 88, 1,011, 1960.
- GOKHALE, S. D.: Potentiation of inhibitory and excitatory effects of catecholamines by bretylium. *Brit. J. Pharmacol.*, 16, 327, 1961.
- GREEN, A. F.: Antihypertensive drugs. *En: Advances in Pharmacology*. Ed. Academic Press., vol. I, 161, 225, 1962.
- JOHNSTON, A. W., PRICHARD, B. N. C., ROSENHEIM, M. L.: The use of bethanidine in the treatment of hypertension. *Lancet*, II, 659, 1964.
- LEVINE, R. J., SJOERDSMA, A.: Dissociation of the decarboxylase-inhibiting and norepinephrine-depleting effects of α -methyl-dopa, α -ethyl-dopa, 4-bromo-3-hydroxy-ben xyloxyamine and related substances. *J. Pharmacol.*, 146, 42, 1964.
- MARONDE, R. F., BARBOUR, B., HAYWOOD, L. J., DENNEY, J.: Clinical evaluation of guanethidine in hypertension. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 88, 990, 1960.
- MARONDE, R. F., HAYWOOD, L. J., FEINSTEIN, D., SOBEL, C.: The monoamine oxidase inhibitor, pargyline hydrochloride, and reserpine. *JAMA*, 184, 7, 1963.
- MARTÍ, M. L., MARONGIU, F. A., LEBAS, J. O.: Iatrogenia por medicamentos. Ed. «El Ateneo», 1971.
- MAXWELL, R. A.: Concerning the mode of action of guanethidine and some derivatives in augmenting the vasomotor action of adrenergic amines in vascular tissues of the rabbit. *J. Pharmacol.*, 148, 320, 1965.
- MAXWELL, R. A., PLUMMER, A. J., SCHNEIDER, F., POVALSKI, H., DANIEL, A. I.: Pharmacology of [2-(octahydro-1-azocinyl) ethyl]-guanidine sulfate (SU-5864). *J. Pharmacol.*, 128, 22, 1960.
- McCUBBIN, J. W.: The clinical and experimental pharmacology of guanethidine. *Med. Clin. of N. A.*, 45, 409, 1961.
- McCUBBIN, J. W., KANEKO, Y., PAGE, I. H.: The peripheral cardiovascular actions of guanethidine in dogs. *J. Pharmacol.*, 131, 346, 1961.
- MOE, R. A., BATES, H. M., PALKOSKI, Z. M., BANZINGER, R.: Cardiovascular effects of 3,4 di-hydro-2 (1H)-isoquinoline carboxamide (Declinax). *Curr. Therap. Res.*, 6, 299, 1964.
- MONTUSCHI, E., PICKENS, P. T.: A clinical trial of two related adrenergic-neurone blocking agents-B.W. 392C60 and B.W. 467C60. *Lancet*, II, 897, 1962.
- MOSEY, M., BRODOFF, B., MILLER, A., GOLDMAN, A. G.: Pargyline treatment of hypertension. *JAMA*, 187, 192, 1964.
- MYRON, I.: Dangerous potentiation of meperidine hydrochloride by pargyline hydrochloride. *JAMA*, 187, 953, 1964.
- OATES, J. A., GILLESPIE, L., UDENFRIEND, S., SJOERDSMA, A.: Decarboxylase inhibition and blood pressure reduction by α -methyl-3, dihydroxi-DL-fenil-alanina. *Science*, 131, 1,890, 1960.

- ONESTI, G., LASCHIAZZA, D., BREST, A. N., MOYER, J. H.: Cardiac and renal hemodynamic effects of debrisoquin sulfate in hypertensive patients. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 7, 17, 1966.
- ORTEGA, R.: La ciclacenina en la hipertensión arterial. *Rev. Clín. Esp.*, 112, 407, 1969.
- RAPADO, A.: Las hipertensiones arteriales. Monografía Sandoz, 1968.
- REUSE, J. J., BERGMANN, F.: Propriétés pharmacodynamiques de la guanethidine. *Comptes Rendus des seances de la Société de Biologie et ses filiales*, 154, 1.536, 1960.
- SAH, H. J., SAH, P. P. T., PEOPLES, S. A.: The new antihypertensive agent, guanethidine a review. *Arzneim. Forsch.*, 1, 53, 1966.
- SALVÁ, J. A.: Enfoque actual y posibilidades de la medicación antihipertensiva. En: *Perspectivas actuales de la terapéutica cardiovascular*. Ed. Facta, pág. 105, 1968.
- SALVÁ, J. A.: Avances en el empleo de los simpaticolíticos. En: «Avances en Terapéutica». Ed. Salvat, vol. I, 72, 1970.
- SHEPPARD, H., ZIMMERMANN, J.: Effect of guanethidine (SU-5864) on tissue catecholamines. *Pharmacologist*, 1, 69, 1959.
- SOLOFF, L. A., REIDENBERG, M., WINTERS, W. L., BELLO, C. T.: Clinical experiences with bretylium tosylate. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 88, 1.003, 1960.