

EFECTO VASOPRESOR DE LA RESERPINA EN PREPARACION VASCULAR DE CONEJO

Dr. RUPERTO ESCALERAS

Departamento de Farmacología, Laboratorios LIFE, Quito

Una de las acciones farmacodinámicas más importantes de la reserpina, y que se observa tanto en el hombre como en los animales de experimentación, es la hipotensión arterial. Algunos autores, sin embargo, han verificado un efecto hipertensor inicial muy evidente, cuando se administran dosis altas de esta droga y por vía intravenosa.

Moyer¹ observó en perros anestesiados con morfina y pentobarbital que una dosis intravenosa de reserpina de 3 a 4 mg. produjo, luego de 10 a 20 minutos, un aumento considerable de la presión arterial. Así mismo, Schneider y Rinehart² trabajando en perros espinales observaron, luego de la administración de esta droga, un aumento de 20 a 30 mm. de Hg. con respecto a los valores iniciales de la presión arterial. Marwell³ obtuvo resultados similares en perros anestesiados con pentobarbital, a los cuales les administró previamente hexametonio y clorisondamine. Domino y Rech⁴ utilizando perros no anestesiados y bajo el efecto de drogas relajantes musculares (gallamine y decametonio) verificaron

un aumento de la presión arterial inmediatamente después de la administración intravenosa de 1 mg/kg. de reserpina.

En cuanto a la interpretación del mecanismo por el cual se produce este aumento de la presión arterial, existe alguna discrepancia. Para unos autores⁵⁻⁶⁻⁷ se localizaría preferentemente en el sistema vascular periférico.

El presente trabajo tuvo por objeto investigar si la reserpina tiene por sí sola propiedades vasomotoras. Se utilizó, con este propósito, una técnica farmacológica que permite la evaluación del efecto vasomotor de una droga independientemente de influencias neurohumorales provenientes de centros nerviosos superiores o de otras estructuras orgánicas no vasculares.

MATERIALES Y METODO

Se utilizaron conejos de ambos sexos de 1800 a 2000 gm. Sacrificado y sangrado el animal, la pared abdominal fue abierta; la aorta y la cava inferior

fueron disecadas a nivel de la primera vértebra lumbar,¹¹ según se observa en el esquema de la Fig. 1. Un tubo de polietileno se introdujo en la aorta abdominal (A) iniciándose en ese momento, la perfusión del líquido nutritivo. La vena cava fue canulada con otro tubo de polietileno (C) cuyo extremo libre se acopló a un dispositivo electrónico (E) encargado de registrar gráficamente la caída de las gotas del líquido perfundido. Las colaterales de la aorta abdominal y sus correspondientes ramas fueron ligadas y seccionadas. La vejiga, el recto y los órganos genitales fueron ligados en masa, seccionados y retirados de la cavidad abdómino-pelviana. El animal fue seccionado transversalmente por encima de la primera vértebra lumbar y el segmento cefálico fue retirado. En el

segmento distal se colocaron ligaduras a nivel de las partes blandas (músculos y piel) para impedir escapes no controlados del líquido de perfusión. Como líquido nutritivo se empleó la solución de Tyrode oxigenada a 37°C y la presión de perfusión estuvo determinada exclusivamente por la altura a la que colocó el filtro cuentagotas F conectado al frasco de Mariotte, conteniendo la solución nutritiva.

Antes de la iniciación de la prueba, la preparación permaneció perfundida bajo control por dos horas, tiempo necesario para conseguir un lavado completo del sistema vascular y una relativa estabilidad del flujo de perfusión. Previamente a la administración de cada una de las dosis de las drogas se tuvo el cuidado de regular la presión del líquido nutritivo para obtener

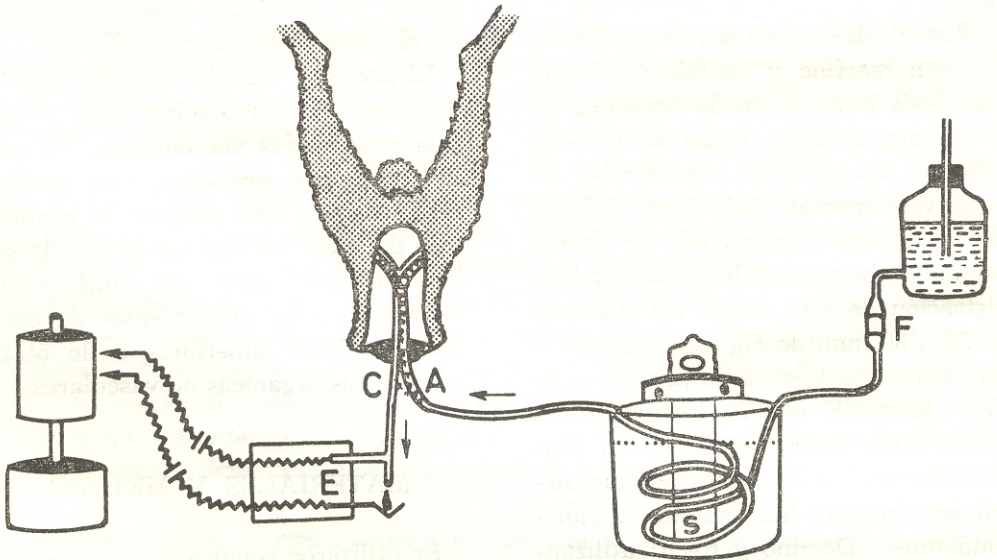


Fig. 1.—Esquema del montaje de la preparación. El líquido de perfusión ingresó por la aorta abdominal del conejo y salió por la cava posterior, produciéndose un goteo que fue registrado gráficamente.

en la cánula distal un goteo constante de 60 por minuto. El aumento o disminución de este número de gotas observado durante los ensayos, por efecto de las drogas, se cuantificó en porcentaje con respecto a las 60 gotas por minuto iniciales.

Las drogas fueron siempre administradas en un volumen de 0,1 cc. y en un tiempo de 15 segundos, a través de un tubo de goma interpuesto entre la cánula arterial y el dispositivo de perfusión.

DISEÑO EXPERIMENTAL

En ensayos previos se observó que la reserpina produjo inhibición del flujo de perfusión, del mismo modo que las aminas simpaticomiméticas con efecto vasomotor. En tal virtud, se decidió estudiar el efecto de la reserpina comparativamente con la adrenalina, droga que presenta el mismo efecto desde el punto de vista cualitativo en este tipo de preparación farmacológica⁸.

Se observó, además, que la reserpina posee un tiempo de acción muy prolongado, por lo que no fue posible determinar la relación dosis-efecto simple, según el método convencional de administrar dosis individuales progresivamente mayores, luego que la preparación se ha recuperado de la dosis inmediata anterior. Por esta razón se determinó la relación dosis-efecto acumulativa según el procedimiento seguido por otros autores en condiciones semejantes⁹⁻¹⁰.

Tanto para la reserpina como para la

adrenalina y mediante ensayos individuales, se buscó la mínima dosis efectiva, a partir de la cual se estableció una secuencia de 5 dosis acumulativas para cada una de estas drogas. Una vez que se inició la prueba con la administración de la primera dosis se esperó obtener la máxima intensidad del efecto para administrar la segunda dosis parcial que, sumada a la anterior, fue equivalente a la segunda dosis total señalada en la secuencia previamente establecida. En la misma forma se procedió para la administración de las 3 dosis restantes. La secuencia de dosis totales acumulativas para la reserpina fue la siguiente: 50; 100; 200; 400 y 800 mcg; las dosis parciales que se administraron en forma sucesiva y con intervalos de 2 minutos fueron: 50 + 50 + 100 + 200 y + 500 mcg.

Para la adrenalina la secuencia de dosis totales fue: 0,25; 0,50; 1; 2 y 4 mcg.; las dosis parciales administradas con intervalos de uno y medio minutos fueron: 0,25 + 0,25 + 0,5 + 1 y + 2 mcg.

En algunas preparaciones se efectuaron dos o tres series sucesivas de relación dosis-efecto acumulativa tanto de adrenalina como de reserpina, con el objeto de verificar la constancia de los resultados obtenidos con cada una de estas drogas. En algunas preparaciones se utilizó primero reserpina y luego adrenalina o viceversa.

Antagonismo con la fentolamina.— Se realizó, en primer término una relación dosis-efecto acumulativa de adrenalina; luego de recuperada la preparación se administró una dosis de 100 mcg. de fentolamina e inmediata-

mente se repitió el ensayo de relación dosis-efecto de adrenalina. A continuación de la fase de recuperación se administró una nueva dosis de 100 mcg. de fentolamina y seguidamente se realizó una relación dosis-efecto acumulativa de reserpina. Estas pruebas tuvieron por objeto, verificar si la fentolamina era capaz de antagonizar el efecto vasomotor, tanto de la adrenalina como de la reserpina.

RESULTADOS

La reserpina produjo en todos los casos disminución del flujo de perfusión, con respecto a las 60 gotas por minuto iniciales. Esta disminución, en forma general, fue proporcional a la dosis empleada y la curva correspondiente al tiempo curso del fenómeno presentó peculiaridades propias, diferentes a la obtenida con la adrenalina.

Con la dosis de 100 mcg. de reserpina y luego de 4 minutos de su administración se observó una disminución en el flujo de perfusión, equivalente a 44%; permaneció en este nivel hasta los 15 minutos para iniciar, seguidamente, la fase de recuperación que alcanzó el máximo nivel de 80% después de una hora (Fig. 2). Con la dosis de 1 mg. el efecto fue más intenso y más prolongado (Fig. 2 y 3), la inhibición fue casi completa luego de 20 minutos, tiempo después del cual se inicia una lenta fase de recuperación que alcanza apenas el nivel de 20% después de una hora de observación y control de la preparación.

La curva del tiempo curso del fenó-

meno con adrenalina presentó características diferentes a las anotadas anteriormente. Después de la administración de 1 mcg. y transcurridos 3 minutos, se observó una inhibición de 60%; a continuación se inició una franca fa-

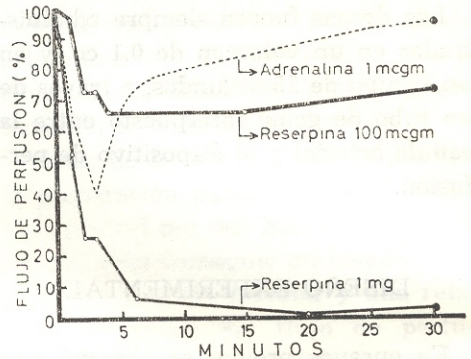


Fig. 2.—Disminución del flujo de perfusión por reserpina y adrenalina. Curvas de efecto de las dos drogas. La reserpina produjo un efecto prolongado.

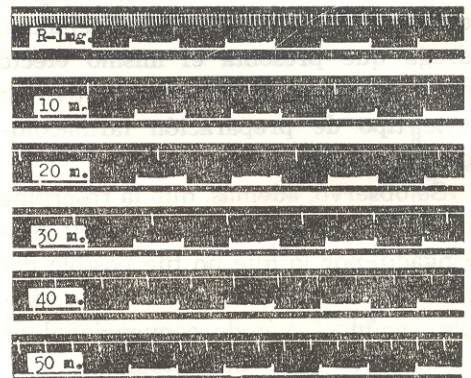


Fig. 3.—Registro del goteo después de la administración de reserpina. En cada registro quimográfico: arriba, cada línea vertical representa una gota del líquido perfundido; abajo, señales de tiempo cada 15 segundos. Registro a distintos intervalos de tiempo (m = minutos), después de la administración de 1 mg. de reserpina. Puede observarse la gran disminución del goteo.

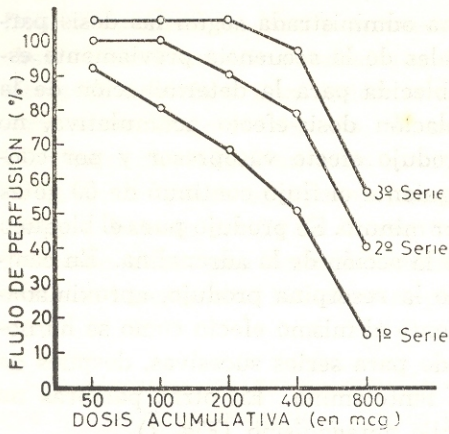


Fig. 4.—Relación dosis acumulativa-efecto. Valores promedios en por ciento de 60 gotas por minuto, de disminución del goteo por efecto de dosis progresivas de reserpina. Al repetir el ensayo, el efecto vasopresor es menor (taquifilaxis), como puede observarse en las series 2ª y 3ª.

se de recuperación que alcanzó el nivel del 93% después de 30 minutos (Fig. 2).

En cuanto a la relación dosis-efecto acumulativa tanto de la reserpina como de la adrenalina, se observó que también presentaron características diferentes en cuanto se relaciona con la intensidad del efecto y la constancia de los resultados obtenidos en los diferentes ensayos individuales.

La relación dosis-efecto acumulativa de reserpina se manifiesta, casi como una regresión lineal (Fig. 4, primera serie). Con la dosis de 50 mcg. hubo una inhibición en promedio de 8%; con 100 mcg, 22%; con 200 mcg, 54%; con 400 mcg, 51% y con 800 mcg., 85%. Según se observa en el diagrama, sólo se aprecia una ligera inclinación de la recta en la fase que corresponde al efecto de la última dosis, de 800 mcg.

Cuando este ensayo de relación dosis-efecto de reserpina se repitió por 2 o 3 veces en la misma preparación, con dos horas de intervalo entre ellos, se observó que la intensidad del efecto fue disminuyendo, progresivamente, en la segunda y en la tercera serie (Fig. 4 y 5: R₁, R₂, y R₃), es decir que se produjo el fenómeno de taquifilaxis.

En el segundo ensayo, las dos primeras dosis de reserpina no produjeron efecto vasopresor, el cual apareció recién con la tercera dosis, es decir con 200 mcg. de reserpina. Al repetir por tercera vez el ensayo, se encontró que aún la tercera dosis no produjo el efecto vasopresor, sino desde la cuarta dosis (Fig. 4 y 5).

En los ensayos en los que se administró 100 mcg. de reserpina previa-

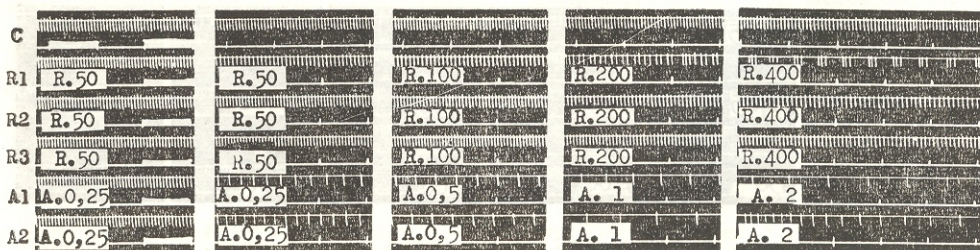


Fig. 5.—Registro quimográfico del efecto de la reserpina y la adrenalina, en dosis progresivas. C: registro del goteo antes de la droga. R: reserpina, el subíndice indica el número de ensayo. A: adrenalina. (El detalle del registro, como la Fig. 3).

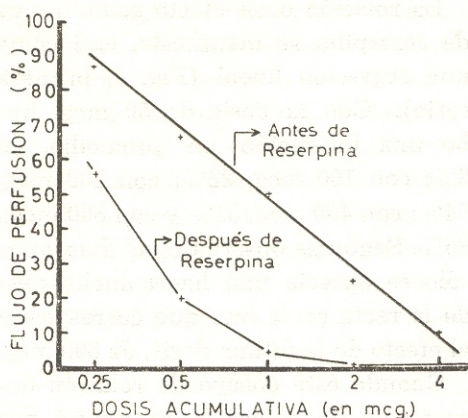


Fig. 6.—Relación dosis acumulativa-efecto de la adrenalina antes y después de reserpina. La administración de reserpina potencializa el efecto vasopresor de la adrenalina. El diagrama corresponde a la dosis de 100 mcg. de reserpina.

mente a la realización de la prueba de relación dosis-efecto de adrenalina, se observó que el efecto inhibitorio de esta amina simpaticomimética se potencializa (Fig. 6). Con la dosis inicial de 0,25 mcg. hubo una inhibición de 45% en tanto que con la dosis acumulativa de 2 mcg. la inhibición fue equivalente a 100%.

Antagonismo con fentolamina: Luego de 100 mcg. de fentolamina, la adrena-

lina administrada según las dosis parciales de la secuencia previamente establecida para la determinación de la relación dosis-efecto acumulativa, no produjo efecto vasopresor y por consiguiente el flujo continuó de 60 gotas por minuto. Se produjo pues el bloqueo de la acción de la adrenalina. En cambio la reserpina produjo, aproximadamente el mismo efecto como se ha notado para series sucesivas, después de la fentolamina. En otras palabras no hubo antagonismo (Fig. 7).

DISCUSION

Una de las acciones farmacodinámicas más importantes de la reserpina es aquella que se relaciona con la hipotensión arterial; pero, en general, es poco conocido y divulgado el hecho de que esta droga, administrada bajo circunstancias especiales, es capaz de provocar una fase inicial de hipertensión arterial tanto en animales de experimentación como en el hombre.

En cuanto a la interpretación del mecanismo por el cual se produce este fenómeno existe alguna discrepancia.

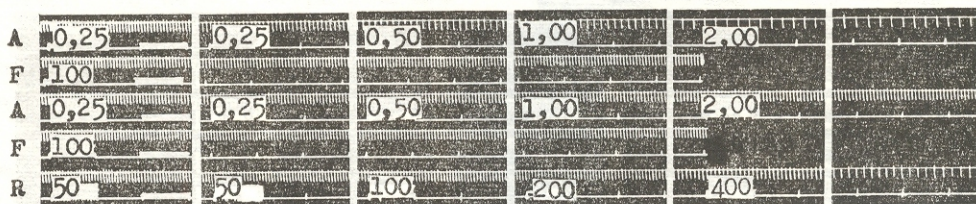


Fig. 7.—Registro quimográfico del efecto de la adrenalina y la reserpina frente a la fentolamina. Las cifras indican dosis en microgramos. Las letras: A = adrenalina, R = reserpina, F = fentolamina. Hay antagonismo entre adrenalina y fentolamina pero no entre ésta y reserpina. (El detalle del registro como en la Fig. 3).

Domino⁴ sugiere, en base a numerosas observaciones experimentales, que tal efecto se debería a una acción localizada en el sistema nervioso central. Efectivamente, si se administra reserpina por vía intravenosa a perros anestesiados o bajo la acción de drogas que deprimen el sistema nervioso central, el efecto hipertensivo inicial no se presenta.

Otros autores, en cambio, consideran que la reserpina actuaría a través de un mecanismo esencialmente periférico, ya sea en virtud de un efecto vasomotor propio de la droga o ya sea a través de mediadores químicos que se liberarán en los tejidos vasculares y que tienen propiedades vasomotoras. Existe, hasta el momento, amplia evidencia experimental de que la reserpina produce liberación de serotonina, adrenalina y noradrenalina, tanto de las estructuras orgánicas periféricas como de los centros nerviosos superiores⁵⁻¹³⁻¹⁴. Por su parte, Kopin y Gordon¹⁴ demostraron que la depleción de estos mediadores químicos a nivel de estas estructuras, se realiza a través de un proceso metabólico de deaminación, aunque pequeñas cantidades de catecolaminas pueden ser liberadas en forma activa.

Según los resultados obtenidos en el presente trabajo, puede concluirse que la reserpina, independientemente de un posible efecto hipertensor inicial por acción a nivel del sistema nervioso central, tiene un efecto vasomotor periférico puesto que, en la preparación experimental que hemos visto, es capaz de disminuir el flujo de perfusión

en forma inmediata y proporcional a la dosis administrada.

Analizando comparativamente el tiempo-curso de los fenómenos provocados por la reserpina y la adrenalina se observan marcadas diferencias relacionadas con la intensidad y tiempo de duración del efecto. Mientras la adrenalina, en la dosis de 1 mcg. actúa en forma rápida y tiene una base de recuperación más o menos completa luego de 30 minutos, en el caso de la reserpina se requieren dosis 100 veces mayores para obtener un efecto inhibitorio equivalente y la fase de recuperación es muy lenta, puesto que después de dos horas de administrada la droga, el flujo llega apenas a un 60 a 70% del valor basal de 60 gotas por minuto. Por otra parte, la fentolamina antagonizó totalmente el efecto de la adrenalina pero no fue capaz de inhibir en forma completa el efecto de la reserpina.

Estos hechos permiten suponer que la acción vasomotora reserpínica observada en el sistema vascular aislado de conejo, no depende en forma alguna de la liberación de adrenalina en los tejidos vasculares, aunque es posible que mínimas cantidades de esta amina simpaticomimética se viertan al líquido de perfusión y contribuyan a incrementar la respuesta vasomotora observada luego de la administración de la droga.

La serotonina según observaciones no comunicadas en el presente trabajo, en dosis de 200 mcg, presentó un ligero efecto inhibitorio del flujo de perfusión, efecto que tiene la particularidad de disminuir progresivamente en inten-

sidad, a medida que se repiten iguales dosis de la droga. Este fenómeno fue también observado con la reserpina y por tanto constituye una apreciable semejanza en el mecanismo de acción de estas dos drogas. Hace falta confirmar estos resultados con nuevas experiencias, a fin de verificar si el efecto presor reserpínico depende, entre otros factores, de la liberación de serotonina a nivel de las estructuras orgánicas vasculares.

Aparte de la posible intervención de estas sustancias o mediadores químicos en la integración del fenómeno vasomotor observado luego de la administración de reserpina, existe también la posibilidad de que esta droga actúe en forma directa, estimulando ya sea aumentando la excitabilidad de la fibra muscular lisa o su contracción a través de las terminaciones nerviosas simpáticas o de los receptores específicos que regulan la actividad motora del sistema vascular en general.

RESUMEN

La reserpina administrada por vía intravenosa y en altas dosis, produce tanto en el hombre como en animales de experimentación, un aumento inicial de la presión arterial. El mecanismo por el cual se produce este fenómeno no está completamente aclarado. A fin de determinar si esta droga, independientemente de una acción hipertensiva inmediata de tipo central, tiene

efecto vasomotor periférico, se utilizó el sistema vascular del tren posterior de conejo, aislado y perfundido con solución de Tyrode a 37°C. El flujo de esta solución nutritiva fue regulado en 60 gotas por minuto en todas las preparaciones y previamente a la administración de las drogas.

Tanto la reserpina como la adrenalina, droga con la cual se realizó el estudio comparativo produjeron disminución del flujo de perfusión, en forma proporcional a la dosis administrada. El tiempo curso del fenómeno fue diferente para las dos drogas tanto en lo relacionado a intensidad de la respuesta vasomotora, como a velocidad de recuperación al flujo normal de 60 gotas por minuto. La dosis mínima efectiva de la reserpina fue aproximadamente 100 veces mayor que la correspondiente de adrenalina.

La relación dosis efecto acumulativa, investigada mediante la administración de dosis parciales progresivamente mayores, fue de tipo lineal para las dos drogas. Cuando se repitió por 2 o 3 veces, en una misma preparación, la prueba de relación dosis efecto de reserpina, se observó una disminución progresiva en la magnitud de la respuesta vasomotora del primero al tercer ensayo.

La fentolamina, en dosis de 100 mcg. antagonizó completamente a la adrenalina administrada según el esquema acumulativo de relación dosis-efecto, pero no fue capaz de inhibir el efecto vasomotor de la reserpina, también en dosis correspondientes o su secuencia acumulativa.

SUMMARY

Reserpine, administered intravenously in high doses, produces in man and in laboratory animals, an initial increase of blood pressure. The mechanism by which this phenomenon is produced, is not completely understood. In order to determine whether this vasomotor effect is independent of central stimulation, or if it is entirely dependent on it, the vascular system of the hind legs of rabbits was perfused with Tyrode solution which was maintained at 37°C and through which a mixture of 95% O₂ 52% CO₂ was bubbled. The perfusion pressure was adjusted to maintain a control flow at 60 drops per minute in all the set ups used. This adjustment was made before administering the drug. Comparative studies were made in relation to adrenaline.

Reserpine and adrenaline produced a decrease of perfused flow rate, directly proportional to their dosage. The time elapsed in order to observe the complete phenomenon, was different for each drug. Other dissimilarities between the two drugs were: intensity of the vasomotor effect, and the rate at which each drug recovered the normal venous flow rate of 60 drops per minute. The minimum effective doses for reserpine was of approximately 100 times greater than that of adrenaline dosage used.

The proportion between dosage and accumulative effect, investigated by the administration of partial and progressively greater doses, was of a linear type for both drugs. When the test of this relation was repeated two

or three times in the same set-up, and using reserpine, a gradual decrease in the vasomotor effect (from the first through the third test), was observed.

Phentolamine, in doses of 100 mcg., completely antagonized all the adrenaline administered, as shown in the dosage-accumulative effect curve, but it could not inhibit the vasomotor effect caused by reserpine in successive and accumulative doses.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) MOYER, J. H.: Cardiovascular and renal hemodynamic response to reserpine (serpasil) and clinical results of using this agent for treatment of hypertension. *Ann. N. Y. Acad. Sc.* **59**: 82, 1954.
- 2) SCHNEIDER, J. A., and RINEHART, R. K.: Circulatory interactions of serotonin and reserpine (serpasil) in dogs. *Arch. int. Pharmacodyn.* **105**: 253, 1956.
- 3) MAXWELL, R. A., ROSS, S. D., PLUMMER, A. J., and SIGG, E. B.: A peripheral action of reserpine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **119**: 69, 1953.
- 4) DOMINO, E. F., and RECH, R. H.: Observations on the initial hypertensive response to reserpine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **121**: 171, 1957.
- 5) PLETSCHER, A., SHORE, P. A., and BRODIE, B. B.: Serotonin as mediator of reserpine action in brain. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **116**: 84, 1956.
- 6) CARLSSON, A., and HILLARP, N. A.: *Kungl. Fysiografiska Sällskapets. I.*: Lund Forhandlinger, **26** 1, 1956. Citado por Domino, E. F. (4).
- 7) BHATTACHARYA, B. K., and LEWIS, G. P.: Release of 5-hydroxytryptamine by histamine liberators. *Brit. J. Pharmacol.* **11**: 202, 1956.

- 8) ESCALERAS, R.: Factores que modifican la respuesta de la adrenalina en sistemas vasculares aislados. Libro Jubilar en homenaje al Dr. Aldo Muggia. En prensa.
- 9) TRENDELENBEURG, U. et al.: Modification by reserpine of the action of sympathomimetic amines in spinal cats; a classification of sympathomimetic amines. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 138: 171, 1962.
- 10) MUSKUS, A. J.: Effect of pretreatment with reserpine and reserpine analogs on the response of isolated guinea pig atria to tyramine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 138: 296, 1962.
- 11) FELDBERG, W., and MONGAR, J. L.: Comparison of histamine release by compound 48/80 and octylamine in perfused tissues. *Brig. J. Pharmacol.* 9: 197, 1954.
- 12) HOLZBAUER, M., and VOGT, M.: Depression by reserpine of noradrenaline concentration in hypothalamus of cat. *J. Neurochem.* 1: 8, 1956.
- 13) ROCHA E SILVA, M.: Fundamentos de Farmacología e suas applicacoes a terapeutica. Livraria Editora Guanabara, Koogan S. A., Río de Janeiro, 1961.
- 14) KOPIN, I. J., and GORDON, E. K.: Metabolism of norepinephrine H³ released by tyramine and reserpine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 138: 351, 1962.

NUEVO CONCEPTO SOBRE EL CONTROL HORMONAL DE LA FERTILIDAD

Un procedimiento muy en boga, en la actualidad, para producir ciclos anovulatorios y, consiguientemente impedir la fecundación, es la administración de grageas o tabletas que contienen tanto un estrógeno, usualmente el etinil-estradiol, el mismo que es bien absorbido a nivel de la mucosa intestinal, y un progestágeno.

Como es bien conocido, la primetra fase del ciclo menstrual es la fase estrogénica a la que sigue la progesterónica. El mantener un nivel hematológico apropiado de estrógenos, impide que la hipófisis anterior secrete la gonadotropina folículo-estimulante, con lo cual se impide la maduración del folículo de Grab y la ovulación.

Gold-Zieger¹ ha demostrado que la administración sucesiva de estrógenos, durante 15 días y la asociación estrógeno-progestágeno durante los últimos 5 días, es tan efectiva, para producir ciclos anovulatorios como el administrar la asociación hormonal durante la totalidad de los 20 o 21 días. El nuevo procedimiento tiene la ventaja de ser mucho más semejante al fisiológico y además, con este procedimiento hay una frecuencia bastante menor de efectos colaterales particularmente de metrorragias intermenstruales. También otros efectos colaterales como náusea, modificación de la consistencia de los senos y aumento de peso, son menores.

(1) *Med. J. Australia*, Vol. I: 991, 1965.