

INFLUENCIA DE DIVERSOS MEDICAMENTOS  
ANTIHIPERTENSIVOS SOBRE LOS REFLEJOS  
VASCULARES DE POSTURA EN EL PERRO\*

R. VARGAS  
R. CARRILLO  
E. G. PARDO

ES BIEN conocida la frecuencia con que algunos medicamentos producen hipotensión ortostática,<sup>1</sup> síntoma colateral que limita el empleo de éstos en enfermos ambulatorios y es factor determinante, en algunos casos, de su poca utilidad clínica. Aunque el efecto es especialmente marcado en tratándose de sustancias antihipertensivas<sup>2</sup> también se presenta después de drogas utilizadas con otros fines terapéuticos como los fenotiazinas.<sup>2</sup> El fenómeno característico es la caída brusca de la presión arterial cuando el individuo en tratamiento cambia de la posición en decúbito a la posición de pie. El descenso de la presión arterial produce reducción del flujo sanguíneo en diversos lechos vasculares, pero especialmente del flujo sanguíneo cerebral.<sup>1</sup> La hipotensión ortostática suele aparecer en las primeras horas de la mañana, después del ejercicio físico, de la ingestión de alcohol o de comidas abundantes.<sup>1</sup> Existen reacciones menos intensas, que tienen el mismo significado fisiológico, como la taquicardia ortostática que se presenta con dosis bajas de las sustancias que a dosis mayores producen hipotensión ortostática clara.

En la Tabla I se indica la gravedad aproximada de la hipotensión ortostática como síntoma colateral durante el uso de algunas sustancias antihipertensivas, según datos de la literatura.<sup>1, 2, 3</sup>

En vista de la importancia de la hipotensión ortostática como factor limitante de la utilidad clínica de diversos agentes en el tratamiento de la hipertensión arterial, pareció conveniente buscar un modelo experimental que permitiera predecir el riesgo de producción de hipotensión ortostática cuando una sustancia

\* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, leído por su autor en la sesión del 4 de noviembre de 1964.

nueva se aplique al hombre. En el presente trabajo se comunican los resultados de este esfuerzo.

TABLA I  
INCIDENCIA Y SEVERIDAD DE LA HIPOTENSION ORTOSTATICA  
DURANTE EL USO CLINICO DE DIVERSOS AGENTES  
HIPERTENSIVOS\*

Fenoxibenzamina (Dibencilina)	+++
Guanetidina (Ismelin)	++
Reserpina (Serpasil)	+
Pargilina (Eutonyl)	+++
Metildopa (Aldomet)	—
Mecamilamina (Mevasine)	+++
Clorotiazida (Clotride)	—
Espironolactona (Aldactona)	—
Hidralazina (Apresolina)	±

\* Datos basados en (1, 2, 3).

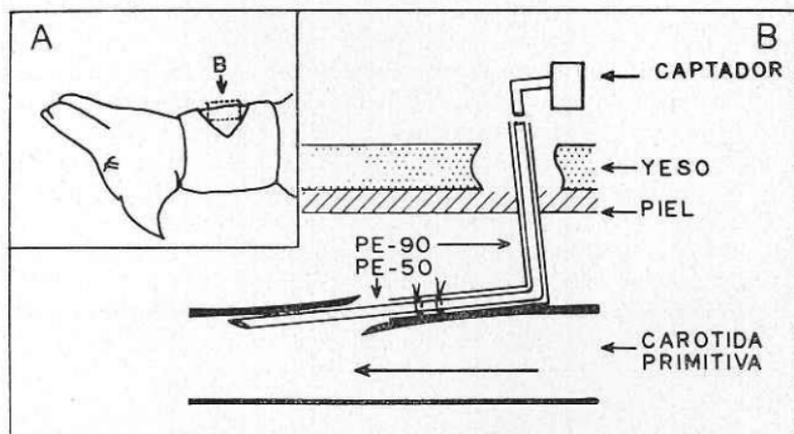


FIG. 1. Esquema de la preparación experimental utilizada para el estudio de los reflejos vasculares de postura en el perro. Segmento A: férula de yeso coolcada alrededor del cuello del animal, con una apertura para la salida de la cánula. Segmento B: detalle de la cánula de polietileno y de su colocación dentro de la arteria carótida primitiva.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron perros de ambos sexos, en aparente estado de salud. Para los registros repetidos de presión arterial en animales no anestesiados, se utilizó la técnica descrita por Vargas, Carrillo y López.<sup>4</sup> Para cada animal, se preparó

una cánula de tubo de polietileno (PE-50) recubierta por una camisa de tubo de mayor diámetro (PE-90). La cánula se llenó con solución de heparina (10 mg/ml). El extremo intra-arterial se cortó en ángulo de 45 grados y el extremo distal se cerró por medio de calor. Bajo anestesia con pentobarbital (30 mg/kg. iv), se practicó una incisión paramedia cervical, se exteriorizó la arteria carótida primitiva izquierda, se aisló de la circulación por medio de pinzas arteriales, se practicó un corte transversal en la pared arterial con una aguja hipodérmica y se introdujo la cánula en dirección del flujo sanguíneo. La camisa de tubo más grueso se hizo llegar hasta el punto de punción del vaso, se fijó por medio de dos puntos de seda atraumática (0000) a la pared arterial misma y se restableció la circulación. Después de suturar la piel, se colocó una férula de yeso alrededor del cuello del animal, con objeto de dar rigidez y proteger la cánula contra daños mecánicos (Fig. 1). En algunos animales se colocaron cánulas tanto en la arteria carótida como en la arteria femoral. Los animales recibieron 250,000 unidades de penicilina y 100 mg. de estreptomycin, por vía intramuscular, después de haberse terminado el procedimiento operatorio, y una vez por semana en los casos en que la cánula permaneció permeable.

Para estudiar el efecto del ortostatismo sobre el nivel de presión en las arterias canuladas, se mantuvo al perro en decúbito lateral y se le cambió, por períodos de dos minutos, de la posición en decúbito a una posición vertical sobre las patas traseras. Este cambio de postura se consideró análogo al que tiene lugar en el hombre cuando pasa de la posición en decúbito a la posición de pie.

La capacidad de las diversas sustancias estudiadas para producir hipotensión ortostática se investigó en la siguiente forma: se mantuvo al animal en ayunas durante 18 horas antes del experimento, pero se le permitió beber agua *ad libitum*. Se conectó la cánula a un captador de presión Statham P23AC y se inició el registro en un polígrafo Grass. Después de obtener 3 respuestas al ortostatismo, se administró la droga a probar por medio de sonda gástrica y se repitió el registro de las respuestas al ortostatismo a los 15, 30, 60, 120 y 240 minutos. Una disminución clara de la presión durante el ortostatismo se consideró como respuesta positiva. Se estudiaron las siguientes drogas (Tabla II): la clorotiazida como representante del grupo de los diuréticos; la espironolactona como sustancia antialdosterónica, la mecamilamina como representante de los agentes de bloqueo ganglionar; la pargilina como representante del grupo de inhibidores de las mono-amino-oxidasas; la metildopa, como droga inhibidora de la DOPA decarboxilasa; la guanetidina, como inhibidor de la liberación de mediador adrenérgico, la reserpina, como sustancia que produce agotamiento de las reservas de este mediador; la fenoxibenzamina y la azapetina como drogas antiadrenérgicas; la hidralazina como sustancia con acción sobre los vasos periféricos; las protoveratrininas A y B como representantes del grupo de agentes que actúan sobre áreas reflexógenas del sistema vascular; el mebutamato, como sus-

tancia con acción sobre el sistema nervioso central; el nitrito de sodio, como agente vasodilatador directo.

TABLA II

POTENCIA COMPARATIVA DE DIVERSOS AGENTES HIPOTENSORES  
PARA PRODUCIR HIPOTENSION POR ORTOSTATISMO  
EN EL PERRO NO ANESTESIADO

Substancia	Dosis (mg/kg) po				
	.003	0.31	0.31	3.10	31.0
Clorotiazida					No*
Espironolactona					No
Mecamilamina			No	Sí	
Pargilina					No
Metildopa				No	Sí
Guanetidina				No	Sí
Reserpina			No	Sí	
Fenoxibenzamina			No	Sí	
Azapetina				No	Sí
Hidralazina			No	Sí	
Protoveratrin A y B	No	Sí			
Mebutamato					No
Nitrito de sodio			No	Sí	

\* Datos basados en uno o más experimentos.

### RESULTADOS

Hubo diferencias importantes en los registros de presión arterial entre los animales anestesiados y los no anestesiados. Estas se muestran en la Fig. 2. En el animal anestesiado, fueron más altos los niveles de presión arterial; hubo taquicardia y gran regularidad en el registro; tuvieron poca influencia los ciclos respiratorios. En el animal no anestesiado, los niveles de presión arterial fueron más bajos; el registro fue más variable; tuvieron mayor influencia los movimientos respiratorios; se observó arritmia sinusal; el registro de la presión media fue mucho menos regular que en el perro anestesiado.

Fue interesante la diferencia entre las respuestas al ortostatismo que tienen lugar en el lecho femoral y las que suceden en el lecho de las carótidas (Fig. 3). En el animal antes de la administración de drogas, el ortostatismo se acompañó

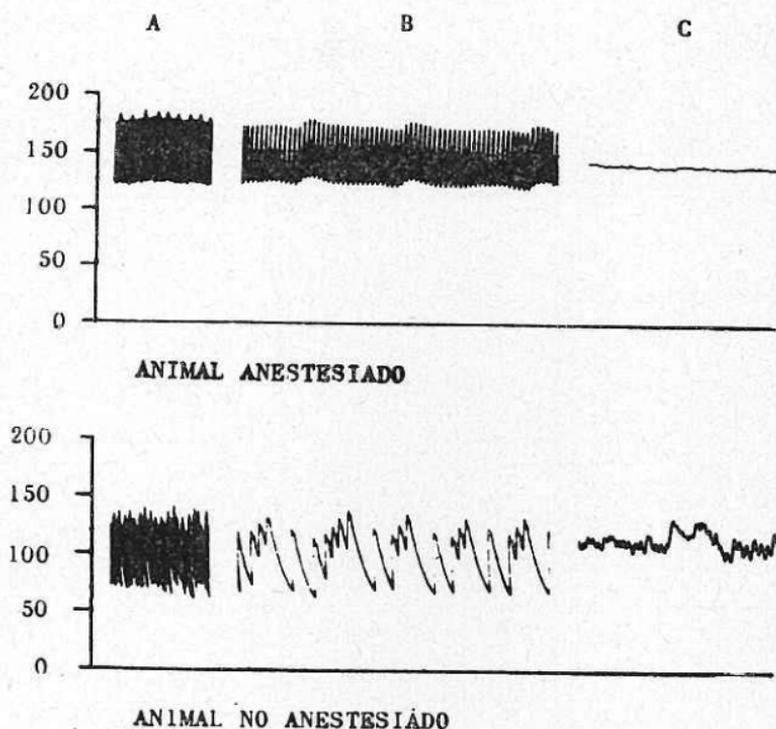


FIG. 2. Diferencia en el registro de presión arterial intracarotídea entre el perro anestesiado y el no anestesiado. Trazo superior: animal anestesiado con pentobarbital, 30 mg/kg., i. v. Trazo inferior: mismo animal, no anestesiado. Segmento A: velocidad del papel = 0.25 mm/seg. Segmento B: velocidad del papel = 2.5 mm/seg. Segmento C: presión arterial media obtenida intercalando un filtro electrónico; velocidad del papel = 0.25 mm/seg.

de un aumento de aproximadamente 50 mmHg. en la presión media de la arteria femoral y no hubo cambios en la presión media de la arteria carótida primitiva. Después de la administración de un compuesto que produce hipotensión ortostática en el hombre, como la clorpromazina, el ortostatismo produjo un aumento menor (de aproximadamente 20 mmHg.) en la presión del lecho femoral y una franca caída de presión en el lecho carotídeo. La mejor analogía de los cambios de la presión carotídea con la hipotensión ortostática humana, llevó a que los experimentos se hicieran en animales con cánulas implantadas exclusivamente en la arteria carótida.

En la Tabla II, se presenta un resumen de los datos obtenidos en el estudio

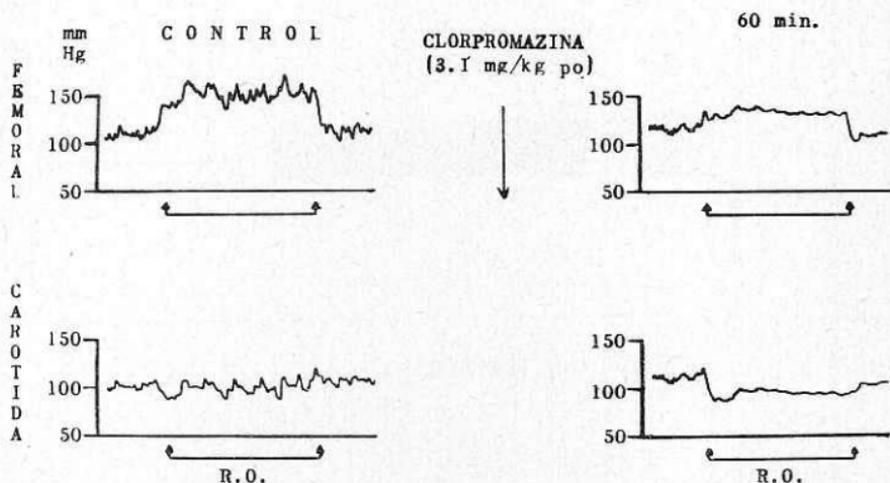


FIG. 3. Influencia del ortostatismo sobre los niveles de presión arterial media en la arteria carótida primitiva y en la arteria femoral. Registro simultáneo en un animal con cánulas implantadas en ambas arterias. Después de un periodo de control (trazos del lado izquierdo), se administró clorpromazina por sonda gástrica. Los trazos del lado derecho se obtuvieron 60 minutos después de la administración de la clorpromazina. Las marcas inferiores (R.O.), señalan los períodos de dos minutos de ortostatismo.

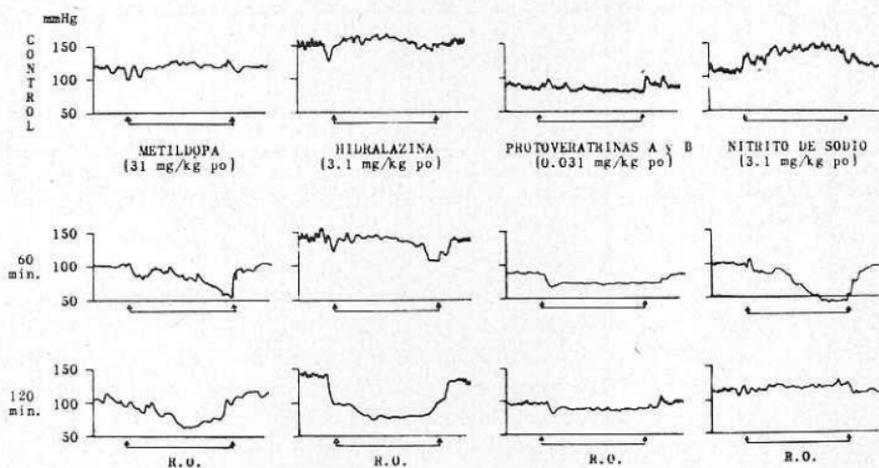


FIG. 4. Influencia de la metildopa, la hidralazina y las protoveratrin A y B y el nitrato de sodio sobre los reflejos de postura en el perro no anestesiado. Trazos superiores: registros control de la presión arterial media intracarotídea. Trazos medios e inferiores: registros obtenidos 60 y 120 minutos después de la administración de las sustancias. Las marcas inferiores (R.O.) señalan los períodos de 2 minutos de ortostatismo.

comparativo de las drogas, a diversos niveles de dosis, en experimentos agudos. Cada sustancia se probó en experimentos individuales, en dosis crecientes, a partir del nivel equivalente a la dosis diaria utilizada en el tratamiento de la hipertensión arterial humana. La dosis máxima probada fue de 31 mg/kg.

Algunas de las sustancias estudiadas (metildopa, hidralazina, protoveratrinas A y B y nitrito de sodio), produjeron hipotensión ortostática experimental en dosis cercanas a las empleadas en el sujeto humano (Fig. 4). Después de la administración de metildopa, la hipotensión en ortostatismo sólo se observó a los 60 minutos y 120 minutos. En el caso de la hidralazina, el efecto no se presentó sino hasta los 120 minutos, pero persistió hasta los 240. Las protoveratrinas A y B también produjeron el efecto, aunque de magnitud moderada, que se instaló con rapidez y se observó en cada uno de los períodos de prueba. El nitrito de sodio se siguió de respuestas hipotensoras claras a los 15, 30 y 60 minutos siguientes a la administración.

Los agentes de bloqueo ganglionar (mecamilamina) y los agentes antiadrenérgicos (fenoxibenzamina, azapetina), también produjeron el fenómeno, pero a dosis aproximadamente 10 veces mayores que las dosis usuales en el hombre (Fig. 5). Después de la administración de estas sustancias, la presión media intracarotídea cayó claramente durante el ortostatismo. En algunos casos, como en la respuesta mostrada para los 120 minutos después de la mecamilamina, el único signo del efecto consistió en una caída transitoria de la presión arterial, posiblemente debida a falla de la taquicardia compensadora temprana; en este mismo experimento, se obtuvo respuesta típica hipotensora a los 240 minutos después de la administración. En el caso de la azapetina, cuyos efectos se presentaron durante el curso total del experimento, las respuestas hipotensoras más claras se obtuvieron a los 15 y 30 minutos.

Un grupo de sustancias (clorotiazida, espironolactona, pargilina y mebutamato) no produjo hipotensión en ortostatismo, aun con las dosis más altas empleadas en el estudio (Fig. 6). En ningún caso se observaron respuestas hipotensoras con el cambio de postura del animal durante las cuatro horas que siguieron a la administración de estos agentes.

De las sustancias que generalmente producen hipotensión ortostática en la clínica después de la administración repetida por varios días (reserpina, guanetidina, pargilina), y que se probaron en un experimento de administración subaguda, solo la reserpina produjo caída de la presión arterial durante el ortostatismo 24 horas después de la administración intravenosa de una dosis de 1 mg/kg (Fig. 7). La guanetidina y la pargilina no produjeron el efecto subagudo aun con dosis intravenosas de 3.1 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente.

## DISCUSIÓN

El sistema descrito permitió la valoración experimental del riesgo de hipotensión ortostática después de la administración aguda de diversas sustancias antihipertensivas. En general, las sustancias que producen este síntoma colateral en la clínica también lo produjeron en estos experimentos. Sustancias del tipo de la metildopa, de la hidralazina y de las protoveratrinas hicieron aparecer el fenómeno a dosis semejantes a las usadas en el sujeto humano; los antiadrenér-

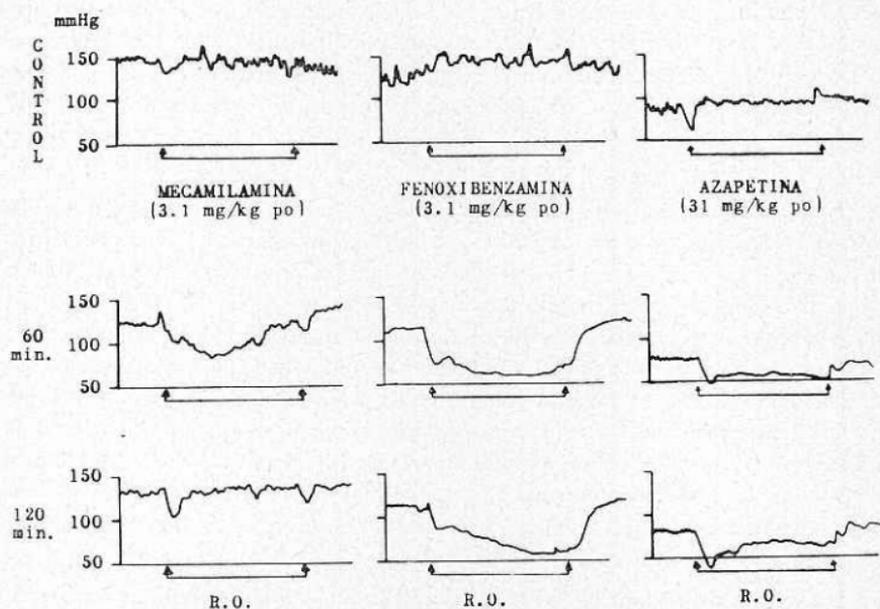


FIG. 5. Influencia de la mecamilamina, la fenoxibenzamina y la azapetina sobre los reflejos de postura en el perro no anestesiado. Trazos superiores: registros control de la presión arterial media intracarotídea. Trazos medios e inferiores: registros obtenidos 60 y 120 minutos después de la administración de las sustancias. Las marcas (R.O.) señalan los períodos de 2 minutos de ortostatismo.

gicos y los bloqueadores ganglionares lo produjeron a dosis ligeramente superiores. Los agentes que producen agotamiento de catecolaminas y, tardíamente, hipotensión ortostática en el humano, fueron inactivos en experimentos agudos, como era de esperarse. La reserpina, sin embargo, produjo hipotensión ortostática cuando se administró en dosis altas y se dio tiempo para el agotamiento de las catecolaminas. Aquellas drogas cuyo uso no se sigue de hipotensión ortostática en el sujeto hipertenso, como la clorotiazida, la espironolactona, y el me-

butamato, tampoco produjeron hipotensión ortostática en el animal experimental. La pargilina no produjo hipotensión ortostática experimental, lo cual es compatible con la observación de que el fenómeno aparece en la clínica sólo después del uso prolongado de la sustancia.

Parecería que el uso de animales no anestesiados, como en el presente trabajo, es indispensable para la valoración del fenómeno estudiado. Este hecho ha sido reconocido por investigadores como Rubin y col.<sup>5</sup> Estudios hechos en animal anestesiado como los publicados por Rutledge y col.,<sup>6</sup> dan datos de más difícil interpretación. Es bien conocido que los perros anestesiados con barbitúricos

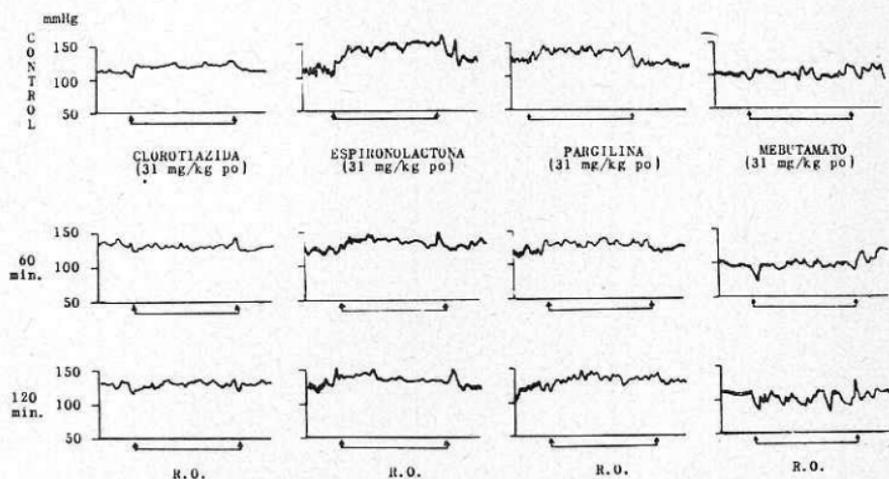


FIG. 6. Influencia de la clorotiazida, la espironolactona, la pargilina y el mebutamato sobre los reflejos de postura en el perro no anestesiado. Trazos superiores: registro control de la presión arterial media intracarotídea. Trazos medios e inferiores: registros obtenidos 60 y 120 minutos después de la administración de las sustancias. Las marcas inferiores (R.O.) señalan los períodos de 2 minutos de ortostatismo.

muestran niveles de presión arterial y frecuencia cardíaca superiores a los del animal no anestesiado<sup>7</sup> y cambios profundos en los reflejos vasculares.<sup>8,9</sup>

Parece importante que en estudios de este tipo la presión arterial se tome de la arteria carótida. Por una parte, los cambios de presión carotídea están directamente ligados a la génesis de los síntomas nerviosos que acompañan a la hipotensión ortostática y, por otra, los registros hechos en arterias periféricas como la femoral parecen alterarse por los cambios locales de presión hidrostática que tienen lugar cuando el animal se cambia de posición.<sup>10</sup> Algunos de los estudios mencionados,<sup>5, 6</sup> parecen no haber tomado en cuenta la posibilidad de esta falla. Las dificultades técnicas implícitas en el uso de animales no anestesiados y de cánulas implantadas precisamente en el lecho carotídeo, en donde

la movilidad del cuello y de la cabeza hacen difícil el mantenimiento de éstas, probablemente explique en parte la escasez de trabajos experimentales de esta naturaleza.

Aun en estudios como el presente, es posible que el fenómeno estudiado no sea estrechamente análogo a la hipotensión ortostática en el sujeto humano, ya que los animales utilizados carecen de sistemas reflejos vasculares evolucionados ante la necesidad de mantener la homeostasis circulatoria durante la bipedestación.

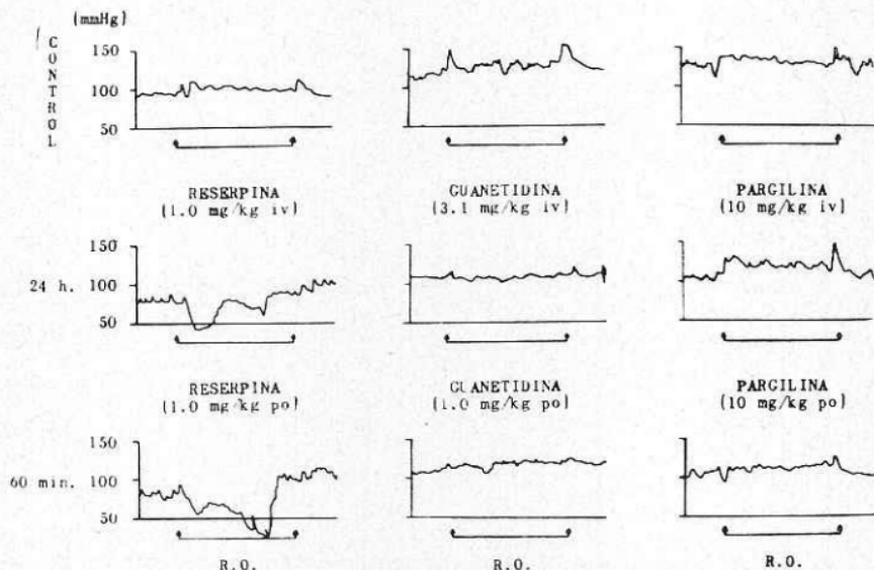


FIG. 7. Influencia de la administración subaguda de reserpina, guanetidina y pargilina sobre los reflejos de postura en el perro no anestesiado. Trazos superiores: registros control de la presión arterial media intracarotídea. Trazos medios: registros obtenidos 24 horas después de la administración intravenosa de las sustancias. Trazos inferiores: registros obtenidos 60 minutos después de una dosis adicional de las sustancias. Las marcas inferiores (R.O.) señalan los periodos de 2 minutos de ortostatismo.

La observación de hipotensión ortostática en el perro, en forma aguda después de la administración de sustancias que modifican las vías aferentes o eferentes de los reflejos que participan en la regulación de la presión arterial, y subagudamente después de la administración de agentes que producen agotamiento de las reservas de catecolaminas, da apoyo a la interpretación clásica del mecanismo de génesis de este fenómeno. Este concepto postula que el efecto se debe al bloqueo de los reflejos vasculares vasoconstrictores que se originan en las áreas de barorreceptores y que compensan los cambios hidrostáticos resultantes del cambio de postura.<sup>11</sup>

En contra de esta hipótesis se aduce el hecho de que los antiadrenérgicos comunes, cuyo uso se sigue de hipotensión ortostática, antagonizan claramente el efecto de las catecolaminas circulantes, pero en mucho menor grado la transmisión de la actividad adrenérgica nerviosa.<sup>11-12</sup> Por otra parte, sustancias como la pargilina, que prolongan la vida media de los mediadores adrenérgicos en el organismo y que no influyen en forma importante sobre la transmisión adrenérgica, también producen hipotensión ortostática con frecuencia.<sup>13</sup>

Se cree en la actualidad que un factor importante en la producción de hipotensión ortostática, además de la posible participación del sistema nervioso autónomo, sea el secuestro de una fracción del volumen sanguíneo en áreas periféricas por un aumento de la capacidad total de diversos lechos vasculares. Algunos datos experimentales indican la participación de este efecto en la producción de hipotensión por los agentes de bloqueo ganglionar.<sup>14</sup> Es significativo que la administración de dosis bajas de estos agentes se siguen de hipotensión ortostática cuando se administran en combinación con tiazidas.<sup>1</sup> Se ha propuesto que en tales casos el secuestro de porciones de volumen sanguíneo por aumento de la capacidad del lecho vascular se añade a la disminución del volumen plasmático producido por las tiazidas.<sup>15</sup> En apoyo de esta hipótesis se encuentra el hecho de que el nitrito de sodio, sustancia que actúa directamente sobre los vasos y aumenta la capacidad del sistema vascular, sin alterar la transmisión adrenérgica, haya producido hipotensión ortostática en los presentes experimentos.

#### RESUMEN

Se presentan datos acerca de la acción de diversos agentes antihipertensivos en un modelo experimental diseñado para el estudio de la hipotensión ortostática. Se utilizaron perros no anestesiados con cánulas de polietileno implantadas en la arteria carótida primitiva izquierda y se tomaron registros de la presión arterial media en la posición de decúbito lateral y durante dos minutos de ortostatismo. Las sustancias se administraron por vía oral y se observaron sus efectos durante las 4 horas siguientes. La metildopa, la hidralazina, las protoveratrinás A y B, el nitrito de sodio, la mecamilamina, la fenoxibenzamina y la azapetina produjeron hipotensión durante los períodos de ortostatismo; la guanetidina, la reserpina, la pargilina, la clorotiazida, la espironolactona y el mebutamato fueron inactivas. Se discute la utilidad del sistema experimental y los efectos de las diversas drogas empleadas.

#### REFERENCIAS

1. Hoobler, S. W.: *Hypertensive Disease*. (Hoebner-Harper, New York, 353 pp., 1959.)
2. Beckman, H.: *Pharmacology*. (W. B. Saunders, Philadelphia, 805 pp., 1961.)
3. Pickering, G. W., Cranston, W. I. & Pears, M. A.: *The Treatment of Hypertension*. (S. C. Thomas, Springfield, Ill., 175 pp., 1961).
4. Vargas, R., Carrillo, R. y López, J.: *Método para el registro directo repetido de la*

- presión arterial en el perro*. Memorias del VII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, pp. 85-86, México, 1964.
5. Rubin, A.A., Roth, F. E., Taylor, R. M. & Rosenkilde, H.: *Pharmacology of diazoxide, an antihypertensive non diuretic benzothiadiazine*. J. Pharm. Exp. Ther., 136: 344-352, 1962.
  6. Rutledge, R. A., Barret, W. E. & Plummer, A. J.: *Effect of hydralazine, guanethidine and chlorisondamine on hypotensive response induced by tilting*. The Pharmacologist, 5, No. 2: 259, 1963.
  7. Soaje Echagüe, E.: *Circulatory changes produced by Napentobarbital anesthesia in dogs*. The Pharmacologist, 3, No. 2: 54, 1961.
  8. Heymans, C. & Neil, E.: *Reflexogenic Areas of the Cardiovascular System*. (J. & A. Churchill, Londres, 271 pp., 1958).
  9. Peiss, C. N. & Manning, J. W.: *Effects of the sodium pentobarbital on electrical and reflex activation of the cardiovascular system*. Circ. Res., 14: 228-235, 1964.
  10. Condorelli, L.: *A propos des reflexes vasculaires posturaux a effet local*. Memorias IV Congreso Mundial de Cardiología V, pp. 34-54, México, 1962.
  11. Hoobler, S. W. & Dostas, A. S.: *Drug treatment of hypertension*. Pharmacol. Rev., 5: 135-174, 1953.
  12. Nickerson, M.: *The pharmacology of adrenergic blockade*. Pharmacol. Rev., 1: 27-101, 1949.
  13. Patel, N., Mock, D. C., Colmore, J. P. & Clark, M.: *A comparative clinical study of methyclothiazide and pargyline in patients with essential hypertension*. Current Therap. Res., 4: 740-748, 1963.
  14. Freis, E. D.: *Current concepts in therapy*. New Engl. J. Med., 266: 775-777, 1962.
  15. Freis, E. D.: *Current concepts in therapy*. New Engl. J. Med., 266: 607-609, 1962.