

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

¿REGRESA LA TAN VILIPENDIADA RESERPINA?

David García Barreto¹ y Alberto Toruncha Chukram²

RESUMEN

Se hizo una revisión de los ensayos clínicos recientes que emplearon reserpina a dosis menores o iguales a 0,25 mg/diarios con el propósito de determinar si a estas dosis puede ser eficaz y bien tolerada. Se analizaron las causas que han llevado a una disminución de su prescripción a pesar de haber reducido significativamente las complicaciones derivadas de la hipertensión arterial. En un análisis de costos, comparado con otros antihipertensivos, demostró ser el más barato. Se concluye que las características de: eficacia, buena tolerancia, duración de acción y bajo costo a dosis menores de 0,25 mg hacen que deba considerarse su empleo como fármaco de primera elección en el tratamiento de la hipertensión arterial primaria, administrada sola o en combinación con dosis, también bajas, de diuréticos tiacídicos.

Descriptores DeCS: RESERPINA/administración & dosificación; AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS/administración & dosificación; HIPERTENSION/qui-mioterapia.

La reserpina es un alcaloide que se obtiene de la raíz del arbusto *Rauwolfia serpentina*. Su empleo medicinal se menciona en los Veda, libros sagrados de la India, escritos alrededor de 10 siglos antes de nuestra era. La acción antihipertensiva se describió en los años 30 pero no se comenzó a usar en Occidente hasta mediados de los años 50.¹ En Cuba, ya se menciona en las Memorias del IX Congreso Médico Nacional de 1955.

En el primer ensayo clínico controlado realizado en el mundo en 1967,² la reserpina

combinada con un diurético o con hidralacina, logró reducir 93 % de las complicaciones en hipertensos con presión diastólica entre 115 y 129 mm Hg. En un segundo estudio realizado con el mismo diseño experimental³ en pacientes cuya presión diastólica oscilaba entre 104 y 114 mm Hg al comenzar el ensayo, redujo el 74 % de las complicaciones hipertensivas.

Se puede afirmar que la reserpina y los diuréticos son los antihipertensivos más antiguos aún prescritos pero, mientras los

¹ Doctor en Ciencias Médicas. Investigador Titular. Profesor Auxiliar. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

² Profesor Consultante. Investigador Titular. Hospital "Hermanos Ameijeiras."

segundos cada vez se usan más, la reserpina cada vez se prescribe menos.

¿Por qué ha sido tan adversamente criticada hasta prácticamente convertirla en una reliquia? En este artículo pretendemos dar algunas respuestas a esta cuestión.

EL FANTASMA DEL CÁNCER

En 1974 se publicó en la prestigiosa y más antigua revista de medicina: Lancet, un estudio observacional -no controlado- donde se planteaba que la reserpina provocaba cáncer de mama.⁴ La noticia causó gran revuelo y, aunque unos años después varios ensayos controlados demostraron que esto era falso,⁵ el daño ya estaba hecho.

EL SUICIDIO: MITO O POSIBILIDAD RARA Y PREVISIBLE

La reserpina se usó originalmente para sedar a los enfermos mentales en dosis muy superiores a las antihipertensivas efectivas.⁶ Esto trajo como consecuencia que se presentaran con mayor frecuencia efectos indeseables, entre ellos depresión psíquica en sujetos susceptibles.⁷⁻⁹ No obstante, si el fármaco se administra en dosis bajas, que aún mantienen su eficacia antihipertensiva, la posibilidad de estos efectos adversos parece exagerada.^{10,11} Además, es un efecto previsible, lo que significa que no debe administrarse en deprimidos y que debe vigilarse la posibilidad de que se incremente una depresión por causas ajenas al medicamento. Esta rara adversidad no tiene por qué llegar a situaciones extremas como el suicidio si se previene la posibilidad de agravamiento de una depresión.

En 2 estudios comparativos la reserpina, a dosis de 0,1 y 0,25 mg/día respectivamente, no alteró el estadio cognoscitivo de los pacientes.^{11,12}

OTROS EFECTOS ADVERSOS

La reserpina posee otros efectos adversos que se acentúan cuando se administra en dosis elevadas. El más común es la congestión nasal que en ocasiones es tan molesta que obliga a abandonar el tratamiento.¹ También se ha referido que aumenta la secreción de ácido gástrico y puede reactivar una úlcera péptica.¹³ Se ha demostrado que este efecto es dependiente de la dosis¹⁴ y prácticamente no se presenta con 0,25 mg/día o menos.¹⁵⁻¹⁷

MECANISMO DE ACCIÓN

La reserpina actúa rompiendo las vesículas de almacenamiento de noradrenalina y de soxifenilnoradrenalina (DOPA) en las terminales nerviosas (fig.). Esto trae como consecuencia que estas aminas neurotransmisoras se derramen en el citoplasma y queden a merced de la monoaminoxidasa (MAO) que las inactiva e impide así que ocurra la transmisión simpática normal en la periferia.¹⁸⁻²⁰ Pero esto no sólo parece ocurrir al nivel periférico, sino también en el sistema nervioso central donde inyectada en dosis muy elevadas causa depleción de aminas biogénicas.¹

La reserpina entra a la terminal nerviosa, penetra en las vesículas de almacenamiento y causa su ruptura. La noradrenalina (NA) y la dopamina se derraman hacia el citoplasma donde son inactivadas por la monoaminoxidasa (MAO) de tal manera que llega menos cantidad de aquéllas a los receptores situados en la

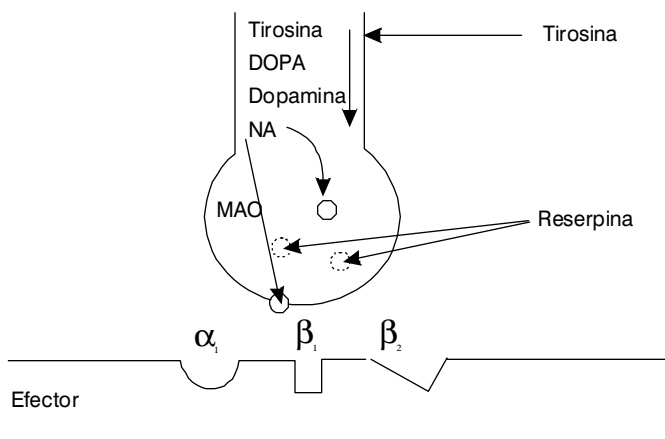


FIG. Esquema del mecanismo de acción de la reserpina a nivel de la unión neuroefectora.

membrana del órgano efector (α_1 , β_1 y β_2). Algo similar sucede en las sinápsis del sistema nervioso central.

La disminución del neurotransmisor en la periferia trae como consecuencia vasodilatación, disminución de la resistencia vascular y de la presión arterial y reducción ligera de la frecuencia y del gasto cardiaco.^{1,15}

FARMACOCINÉTICA DE LA RESERPINA Y ACCIONES CENTRALES

No existe un procedimiento que permita medir la concentración de reserpina en las terminales nerviosas donde realmente ejerce su principal acción. Sólo se sabe que alcanza su efecto máximo alrededor de 15 días después de iniciada su administración y que su acción dura de varios días a semanas después de suprimirla hasta que se forman nuevas vesículas capaces de almacenar noradrenalina.¹ Esta duración prolongada, le confiere ventajas sobre otros medicamentos antihipertensivos cuando el paciente olvida tomar la dosis diaria o peor aún, cuando tiene que tomar un medicamento varias veces al día.

EFICACIA ANTIHIPERTENSIVA

Ya se mencionó la eficacia de la reserpina en el estudio de la Administración de Veteranos de EE.UU.² Otros megasayos controlados como el MRFIT²¹ y el HDFP²² también emplearon la reserpina. El estudio SHEP²³ en el que se empleó clortalidona (12,5 mg/día) o placebo como tratamiento inicial, se adicionó atenolol (50 mg/día) o reserpina (0,1 mg/día) como segunda opción. De los 4 736 pacientes aleatorizados a clortalidona o placebo, 757 (32 %) también recibieron atenolol y 193 (8 %) reserpina. A pesar de no disminuir significativamente el riesgo relativo de complicaciones y mortalidad cardiovascular con la combinación de medicamentos, se mencionó la conveniencia de aumentar el número de pacientes para llegar a conclusiones más válidas, especialmente con la asociación diurético-reserpina. Esta conclusión probablemente fue motivada porque la combinación redujo 73 % el riesgo de accidente vascular encefálico, 45 % el de cardiopatía isquémica y 35 % el de mortalidad y porque la dispersión de los resultados fue muy amplia.

Recientemente se publicó otro estudio controlado en 273 hipertensos distribuidos

al azar en 4 grupos para recibir reserpina: 0,1 mg/día, clopamida (un diurético tiacídico): 5 mg/día, la combinación de ambos o nitrendipina 20 mg/día. El resultado con la combinación de diurético y reserpina a dosis bajas, fue más eficaz para disminuir la presión, evitar las complicaciones y además, fue mejor tolerado que el antagonista del calcio. Al comparar la reserpina sola con la nitrendipina, la primera fue también más eficaz y mejor tolerada.²⁴ Es importante mencionar que el estudio Sys Eur²⁵ en el que se usó nitrendipina influyó importantemente en la decisión del VI Comité nacional conjunto para la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial²⁶ para que se recomendara el empleo de antagonistas del calcio de larga duración en la hipertensión arterial sistólica del anciano.

Estudios con un número menor de pacientes y con menos tiempo de seguimiento la han comparado, con ventajas para la reserpina, con la metildopa y el propranolol.^{27,28}

HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

La hipertrofia ventricular izquierda que puede ser causada por la hipertensión es un factor de riesgo independiente de padecer arritmias, cardiopatía isquémica y/o insuficiencia cardíaca.^{29,30} La reserpina (0,1 mg/día) unida a clopamida 5 mg, fue ensayada en 20 pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular evaluada por resonancia magnética y ecocardiografía antes del tratamiento, y después. A las 24 semanas de tratamiento, la combinación causó una regresión significativa de la hipertrofia y una mejoría de los parámetros hemo-dinámicos³¹ Aunque este estudio no valoró el efecto de cada uno de los fármacos

ensayados, se puede suponer que el efecto antiadrenérgico de la reserpina fue determinante en la acción antihipertrófica ya que las aminas simpáticas promueven el crecimiento del miocito y favorecen la remodelación.³² Todos los antihipertensivos, al reducir la sobrecarga sistólica, pueden disminuir el factor mecánico generador de la hipertrofia ventricular izquierda, pero aquellos que además interfieren con la acción de agentes presores con actividad hipertrofiante deben ser más eficaces.

EFFECTOS EDVERSOS SUBORDINADOS DE LA RESERPINA

Un efecto adverso subordinado de un fármaco es aquel que no es causado directamente por éste sino por intermedio de otra acción, por ejemplo: los bloqueadores beta adrenérgicos no selectivos suelen disminuir las lipoproteínas de alta densidad y aumentar los triglicéridos, lo cual incrementa el riesgo de dislipidemia y por tanto de aterosclerosis.¹ La reserpina no modifica el perfil lipídico.³³ Además, se ha demostrado en 2 estudios que la reserpina redujo los niveles de colesterol alterados por diuréticos.^{22,23}

No hemos encontrado referencias a otros efectos metabólicos subordinados de la reserpina.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

La literatura también es escasa en este aspecto, sin embargo, como la reserpina retiene sodio y agua, su efecto antihipertensivo es potenciado por el uso conjunto de un diurético. A su vez, la depleción periférica de catecolaminas

potencializa el efecto de analgésicos cuando el componente simpático del dolor es importante.³⁴

Por otra parte, se puede inferir que el empleo concomitante de sedantes u otros antihipertensivos de acción central, como la metildopa, debe dar como resultado aumento de la sedación y de la depresión con un incremento de los efectos centrales adversos.

COSTO DE LA RESERPINA

La reserpina a dosis bajas (0,05 a 0,01 mg/d) es un medicamento barato, esto es muy importante en un momento en que la adherencia al tratamiento antihipertensivo tiene mucho que ver con el alto costo que tienen los fármacos nuevos de patente. En nuestro país, donde el costo de los medicamentos lo asume en su mayor parte el estado, es proximadamente 10 veces más barato que la hidroclorotiazida que a su vez es el más barato de los demás fármacos usados para tratar la hipertensión (*Collazo Herrera MM y García Barreto D. Resultados no publicados*).

MERCADOTECNIA Y RESERPINA

La patente comercial de la reserpina ha caducado desde hace ya bastante tiempo, es decir, que no hay una marca comercial

que la posea. Esto causa un desinterés comercial e realizar propaganda y, por supuesto en subsidiar estudios. Tal vez esto explique en gran parte por qué hay un vacío de conocimientos en las 2 décadas de los años 70 y 80. También explica por qué es tan barata. En una revisión muy completa de Fraser³⁵ se concluyó que la reserpina era víctima trágica de los mitos, la mercadotecnia y la moda.

La reserpina es un antihipertensivo eficaz, de bajo costo, fácil de administrar y que en dosis que no exceden de 0,25 mg una sola vez al día parece ser bien tolerada y regresa la hipertrofia ventricular izquierda. Estas características hacen que deba reconsiderarse su empleo como medicamento inicial, sola o en unión a bajas dosis de un diurético tiazídico en el tratamiento de la hipertensión arterial. Por supuesto, aún existen cuestiones que deben aclararse mediante investigaciones clínicas y experimentales.

AGRADECIMIENTOS

Uno de los autores de este artículo (DGB) agradece al *Profesor Ignacio Macías Castro* y al *Profesor Alberto Hernández Cañero* el haber tolerado pacientemente sus exabruptos "antirreserpínicos". Tal vez fue motivado por la moda y la influencia de la mercadotecnia. Errar es de humanos, afortunadamente siempre queda el recurso de reconsiderar una opinión equivocada.

SUMMARY

A review of the recent clinical assays that used reserpine at doses of 0.25 mg/day or less was made so as to determine whether these doses may be efficient and well tolerated. The causes leading to a decrease of its prescription, despite having considerably reduced the complications resulting from arterial hypertension, are analyzed. In a cost analysis made it proved to be the cheapest compared with other antihypertensive drugs. It is concluded that the efficiency, good tolerance, duration of the action and low cost of doses under 0.25 mg make it to be considered as a first choice drug in the treatment of primary arterial hypertension. It may be administered alone or combined with low doses of thiazide diuretics.

Subject headings: RESERPINE/administration & dosage; ANTIHYPERTENSIVE AGENTS/administration & dosage; HYPERTENSION/drug therapy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oates JA. Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. En: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9 ed McGraw Hill, New York, 1996;791!92.
2. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension: I. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. JAMA 1967;202:1028!34.
3. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension: II. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 90 through 114 mm Hg. JAMA 1970;213:1143!1252.
4. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Reserpine and breast cancer. Lancet 1974;2:669!71.
5. Feinstein AR. Scientific standards in epidemiologic studies of the management of daily life. Science 1988;242:1257!63.
6. Freis ED. Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of reserpine. N Engl J Med 1954;251:1006!8.
7. Muller JC, Pryor WW, Gibbons JE, Orgain ES. Depression and anxiety occurring during rauwolfia therapy. JAMA 1955;159:836!9.
8. Lemieux G, Davignon A, Genest J. Depressive states during rauwolfia therapy for arterial hypertension. Can Med Assoc J 1956;74:522!6.
9. Bant WP. Antihypertensive drugs and depression: a reappraisal. Psychol Med 1978;8:275!83.
10. Participating Veterans Administration Medical Centers. Low doses versus standard dose of reserpine. JAMA 1982;248:2471!7.
11. Goldstein G, Materson BJ, Cushman WC, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA. Treatment of hypertension in the elderly; II: cognitive and behavioural function: results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. Hypertension 1990;15:361!9.
12. Bulpitt CJ, Dollery CT. Side effects of hypotensive agents evaluated by a self-administered questionnaire. Br Med J 1973;3:485!90.
13. Hussar HE, Bruno E. Acute duodenal ulcer associated with reserpine therapy. Gastroenterology 1956;31:500!4.
14. Liebowitz D, Carbone JV. Effect of varying doses of reserpine on gastric secretion. New Engl J Med 1957;257:227!30.
15. Abrams WB, Pocolinko R, Moe RA, Bates H, Hanauer L, Camacho S. The clinical pharmacology of postganglionic sympathetic blocking agents. Dis Chest 1965;48:178!83.
16. Materson BJ, Cushman WC, Goldstein G, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA, et al. Treatment of hypertension in the elderly: blood pressure and clinical changes. Hypertension 1990;15:348!60.
17. Shorr IR, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Reserpine reconsidered: no association with serious peptic ulcer disease. J Gen Intern Med 1993;8:510!2.
18. Burn JH, Rand MJ. Reserpine and noradrenaline in artery walls. Lancet 1957;2:1097!2001.
19. Muscholl E, Vogt M. The action of reserpine on the peripheral sympathetic system. J Physiol 1958;141:132!38.
20. Chidsey CA, Braunwald E, Morrow AG, Mason DT. Myocardial norepinephrine concentrations in man. New Engl J Med 1963;269:653!59.
21. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial: Risk factor changes and mortality results. JAMA 1982;248:1465!77.
22. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five years findings of the hypertension and follow-up program: prevention and reversal of left ventricular hypertrophy with antihypertensive drug therapy. Hypertension 1985;7:105!12.
23. Croog SH, Levine S, Testa MA, Brown B, Bulpitt CJ, Jenkins CD, et al. The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. N Engl J Med 1986;314:1657!64.
24. Kroning B, Pittrow DB, Kirch W, Welzel D, Weidenger G. Different concepts in firstline treatment of essential hypertension. Comparison of low-dose reserpine with nitrendipine monotherapy. German Reserpine in Hypertension Study Group. Hypertension 1997;29:2651!63.
25. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al, for the Systolic Hypertension-Europe (Sys-Eur) Trial Investigators. Morbidity and mortality in the placebo-controlled European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. Lancet 1997;360:757!64.

26. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413!46.
27. Applegate WB, Carper ER, Kahn SE, Westbrook L, Linton M, Baker MG, et al. Comparison of the use of reserpine versus alpha-methyldopa for second step treatment of hypertension in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:109!115.
28. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive agents. Propranolol in the treatment of essential hypertension. *JAMA* 1977;237:2303!10.
29. Messerli FH, Ketelhut R. Left ventricular hypertrophy: an independent risk factor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17:S59!S67.
30. Devereux RB, de Simone G, Ganau A, Koren MJ, Roman MJ. Left ventricular hypertrophy associated with hypertension and its relevance as a risk factor for complications. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21(Suppl 2):S38!S44.
31. Horn HJ, Detmar K, Bernard DP, Loose R, Weidinger G. Impact of a low-dose reserpine/thiazide combination in left ventricular hypertrophy assessed with magnetic resonance tomography and echocardiography. (Clinical Use) *Clin Drug Invest* 1997;14:109!116.
32. Morgan HE, Baker KH. Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural, and endocrine dependence. *Circulation* 1991;83:13!25.
33. Ames RP, Hill P. Antihypertensive therapy and the risk of coronary heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982;4(suppl 2):S206!12.
34. Gallaguer RM, Pasol E. Psychopharmacologic drugs in chronic pain syndrome. *Current Rev Pain* 1997;1:137!52.
35. Fraser HS. Reserpine: A tragic victim of myths, marketing, and fashionable prescribing. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:368!73.

Recibido: 28 de enero de 1998. Aprobado: 12 de febrero de 1998.

Dr. *David García Barreto*. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Calle 17 No. 702 entre Paseo y A, municipio Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.