

## Hidralazina oral en la insuficiencia cardíaca refractaria

EDGARDO BECK  
MANUEL LEWKOWICZ  
ANGEL ALVAREZ  
ALFREDO CECCHI  
ALBERTO DEMARTINI  
Unidad Coronaria,  
Servicio de Cardiología,  
Hospital Carlos G. Durand,  
Buenos Aires.

*Se presentan nueve pacientes en insuficiencia cardíaca refractaria, a los que se suministró hidralazina oral en dosis de 100 mg/día y luego de 200 mg/día. Tras tres días de controles hemodinámicos la frecuencia cardíaca descendió un 5,50% ( $p > 0,05$ ), el VM aumentó un 32,94% ( $p < 0,05$ ), la PCP bajó un 36,37% ( $p < 0,05$ ), el ITVI aumentó 46,14% ( $p < 0,05$ ), las RPT bajaron 34,37% ( $p < 0,05$ ) y las RP descendieron un 54,90% ( $p < 0,05$ ). Estas modificaciones se produjeron con 100 mg diarios para las RPT y RP, mientras que el ITVI y la PCP mejoraron con 200 mg diarios. Se concluye señalando que la hidralazina por vía oral es útil para mejorar la función ventricular de pacientes en insuficiencia cardíaca refractaria.*

Recibido para su publicación 5/1982  
Aceptado 11/1982

Dentro de la práctica cardiológica diaria, uno de los cuadros que más sobresale es la miocardiopatía que se torna refractaria al tratamiento habitual, aunque (ello se destaque) no se debe precisamente a los logros obtenidos en su estudio, sino a la impotencia en poder al menos aliviar los síntomas y disminuir la intensidad de los signos.

No extrañan, por lo tanto, los numerosos intentos terapéuticos que se pueden ver en la bibliografía internacional enfocados todos en lograr lo que otros no pudieron.

En el presente trabajo se comentan los resultados de nueve pacientes que por diversos motivos se encontraban en tal estadio, siendo tratados con hidralazina por vía oral, droga de efectos depresores de la postcarga y quizá también inotrópica positiva.

### MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron nueve pacientes, siete hombres y dos mujeres, con edad promedio de 61 años, internados por insuficiencia cardíaca global, cuyos síntomas y/o signos no retrogradaban y/o aumentaban a pesar de una terapéutica intensiva.

En la Tabla 1 se aprecia el listado de etiología y terapéutica administrada antes de entrar en el estudio.

En todos los casos se continuó con los digitálicos y diuréticos, suspendiéndose el resto de los medicamentos.

En condiciones basales se realizó un cateterismo de cavidades derechas con sondas de Swan Ganz de cuatro vías<sup>1</sup> que se progresaron hasta obtener capilar pulmonar enclavado,<sup>2</sup> para luego dejarlo en tronco de arteria pulmonar, anotándose, de existir, la

Tabla 1

Paciente	Etiología	Terapéutica
1	Enfermedad aórtica	Digital, nitritos, furosemida
2	Insuficiencia aórtica	Digital, prazosin, furosemida
3	Miocardiop. chagásica	Digital, furosemida
4	Idiopática	Digital, nitritos, furosemida
5	Enfermedad aórtica	Digital, prazosin, furosemida
6	Miocardiop. chagásica	Digital, nitritos, furosemida
7	Miocardiop. chagásica	Digital, furosemida
8	Idiopática	Digital, prazosin, tiazidas
9	Enfermedad mitral	Digital, prazosin, furosemida

diferencia entre aquel valor y la diastólica pulmonar. La medición de presiones se realizó con transductores Bentley, ubicado el "cero" a la altura de la línea axilar media y registrando las curvas en un polígrafo Twin-Viso Sanborn, junto a un trazado electrocardiográfico simultáneo en D2. Posteriormente se calculó el volumen minuto (VM) con una computadora de termolición Edwards,<sup>2,3</sup> promediándose los resultados de tres inyecciones sucesivas de 10 cc de solución dextrosada al 5% a 1 grado centigrado de temperatura, obteniéndose los siguientes índices:

#### Índice cardíaco (IC)

VM/superficie corporal en lat/m<sup>2</sup>

#### Índice de descarga sistólica (IDS)

IC/frecuencia cardíaca en ml/latidos/m<sup>2</sup>

#### Índice de trabajo sistólico ventricular izquierdo (ITVI)

(TAM-PCP) x IDS x 0,0136 en g/lat/m<sup>2</sup>

en donde:

TAM (tensión arterial media):

$$\frac{\text{sistólica} - \text{diastólica}}{3} + \text{diast}$$

PCP (presión capilar pulmonar):

0,0136 es el factor de conversión a mmHg

Tabla 2

Paciente	FC	PCP	VM	ITVI	RPT	RP
1	95	25	3,1	14,53	2.167	309
2	100	24	4,5	28,23	586	142
3	92	32	3,1	15,52	2.400	180
4	85	30	4	13,87	1.800	140
5	82	35	2,9	12,72	2.206	193
6	102	29	3,4	17,58	2.188	188
7	85	30	3,6	15,99	1.777	133
8	110	32	3,4	10,50	1.882	211
9	92	27	2,9	13,48	2.289	275

Resistencias periféricas totales (RPT):  
(TAM/VM) x 80 en dyn/cm<sup>-5</sup>/seg

Resistencias pulmonares totales (RP):  
 $\frac{\text{PPM} - \text{PCP}}{\text{VM}} \times 80$

en donde PPM es presión pulmonar media, obtenida directamente del registro.

Tras la obtención de todos estos parámetros en condiciones basales, se comenzó a suministrar hidralazina por vía oral en dosis inicial de 50 mg cada 12 horas, y tras no observarse efectos indeseables (cosa que no sucedió en ningún caso) se aumentó el segundo día a 100 mg cada 12 horas. Los registros hemodinámicos se repitieron a las 24, 48 y 72 horas.

## RESULTADOS

Los pacientes estudiados presentaban valores hemodinámicos basales con franca disminución

Tabla 3

FC:	93,66 ± 9,15
PCP:	29,33 ± 10,84
VM:	3,42 ± 1,1
ITVI:	15,82 ± 9,80
RPT:	1,856 ± 562
RP:	196,7 ± 86

Tabla 4 (A)

<i>FC</i>	Basal:	93,66 ± 9,15
	24 horas:	85,22 ± 13,22 (↑1,66%)
	48 horas:	90 ± 8,11 (↓5,48%)
	72 horas:	88,5 ± 13,10 (↓1,66%)

El porcentaje general de variación fue de un ↓ de 5,50% (p > 0,05).

<i>PCP</i>	Basal:	29,33 ± 10,84
	24 horas:	24,77 ± 9,56 (↓15,54%)
	48 horas:	19,77 ± 7,82 (↓20,18%)
	72 horas:	18,66 ± 7,91 (↓ 5,61%)

El porcentaje general de variación fue de un ↓ de 36,37% (p < 0,05).

<i>VM</i>	Basal:	3,42 ± 1,1
	24 horas:	4,07 ± 1,5 (↑18,65%)
	48 horas:	4,48 ± 1,4 (↑10,07%)
	72 horas:	4,56 ± 1,5 (↑ 1,78%)

El porcentaje general de variación fue de un ↑ de 32,94% (p < 0,05).

Tabla 4 (B)

<i>ITVI</i>	Basal:	15,82 ± 9,80
	24 horas:	17,10 ± 8,95 (↑ 8,09%)
	48 horas:	22,96 ± 9,17 (↑34,26%)
	72 horas:	23,12 ± 12,10 (↑ 0,69%)

El porcentaje general de variación fue de un ↑ de 46,14% (p < 0,05).

<i>RPT</i>	Basal:	1.856 ± 562
	24 horas:	1.461 ± 616 (↓21,28%)
	48 horas:	1.482 ± 609 (↑ 1,43%)
	72 horas:	1.218 ± 480 (↓17,81%)

El porcentaje general de variación fue de un ↓ de 34,37% (p < 0,05).

<i>RP</i>	Basal:	196,7 ± 86
	24 horas:	132,2 ± 93 (↓32,79%)
	48 horas:	95,8 ± 57 (↓27,41%)
	72 horas:	88,7 ± 37 (↓ 7,53%)

El porcentaje general de variación fue de un ↓ de 54,90% (p < 0,05).

del ITVI (promedio 15,82 para un valor mínimo normal de 25 grámetros), elevados valores de resistencia periférica y precarga (Tabla 2), constituyendo un cuadro de crítica situación clínica.

En la Tabla 3 figuran los valores promedios con sus respectivos desvíos standard.

En la Tabla 4 se observan los diferentes valores registrados bajo la acción de la hidralazina, destacándose que, fuera de la no variación de la frecuencia cardíaca, el resto de los parámetros se modificó en forma estadísticamente significativa a través de un descenso de la PCP del 36,37%, aumento del VM del 32,95% y del ITVI en un 46,14%, junto a una disminución de las RPT del 34,37% y de las RP en un 54,90%. Todas estas cifras se resumen en la Tabla 5.

## DISCUSION

Es un hecho evidente que los factores circula-

torios periféricos son capaces de desencadenar importantes modificaciones en el mecanismo hemodinámico central.<sup>4,5</sup> Así, los cambios en la dinámica de los lechos arterial y venoso pueden asumir una gran importancia en la evolución de la función ventricular deteriorada.<sup>6</sup>

La utilización de drogas que disminuyen la

Tabla 5

Parámetro	Porcentaje de variación	Valor estadístico
<i>FC</i>	↓ 5,50%	p > 0,05
<i>VM</i>	↑ 32,94%	p > 0,05
<i>PCP</i>	↓ 36,37%	p < 0,05
<i>ITVI</i>	↑ 46,14%	p < 0,05
<i>RPT</i>	↓ 34,37%	p < 0,05
<i>RP</i>	↓ 54,90%	p < 0,05

postcarga fundamentan su mecanismo de acción en una disminución de la tensión parietal.<sup>7</sup> Su efecto reductor de la impedancia aórtica (y resistencia) permite al ventrículo izquierdo mejorar su descarga sistólica de forma tal que aumente el volumen minuto, disminuyendo las resistencias periféricas, sin modificar casi la tensión arterial.<sup>8</sup>

Concomitantemente, se obtienen dos objetivos adicionales, que son la disminución de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo (PFDVI) y el consumo de oxígeno.<sup>9</sup>

La hidralazina es una droga de acción relajante directa de la musculatura vascular lisa, con especial selectividad en los vasos de resistencia y menor influencia sobre los de capacitancia,<sup>10,11,12,13</sup> provocando un aumento del volumen minuto, en especial en aquellos pacientes con fallo inotrópico.<sup>14</sup>

Sin embargo, diversos trabajos<sup>15</sup> demuestran que tal relación no es de carácter lineal, puesto que la droga tendría, además, efectos inotrópicos a través de mecanismos:<sup>16</sup> a) activación refleja simpática; b) acción inotrópica y cronotrópica directa.

Ese efecto inotrópico puede ser bloqueado por propranolol y drogas antihistamínicas (difenhidramina y tripelenamina), pudiendo ser producto de estimulación directa de los receptores adrenérgicos miocárdicos o indirecto a través de la liberación de catecolaminas.<sup>17,18</sup> Su existencia fue comprobada por Riggs y Masson<sup>19</sup> en músculo papilar aislado de gato, y luego en humanos, a través del hallazgo de un acortamiento del período preeyectivo y aumento de la velocidad de ascenso de la presión isovolumétrica.<sup>17</sup>

En estudios comparativos de hidralazina y nitroprusiato de sodio se pudo comprobar una acción similar en cantidad y calidad sobre la postcarga,<sup>20,21</sup> pero apreciables diferencias en el capilar pulmonar, en donde la hidralazina sería menos efectiva y siempre secundaria de la mejoría del rendimiento cardíaco.<sup>22,23</sup>

En dos trabajos de Franciosa y Pierpont<sup>24,25</sup> con hidralazina oral se citan descensos estadísticamente significativos de la precarga.

Con respecto a los efectos colaterales, sobresale el fenómeno lúpico. En 1973, Perry<sup>26</sup> des-

cribe el tratamiento de 371 pacientes con 100 a 1.600 mg/día de hidralazina por dos a veinte meses, encontrando tal patología en el 3,5% (14 enfermos), revirtiendo en su totalidad al suspenderse el tratamiento y no interfiriendo en su efecto vascular. Parecería estar asociado con bajos niveles de acetil-transferasa hepática, con altos títulos de anticuerpos antihidralazina y antiADN.

En general, la toxicidad de esta droga puede ser: a) precoz; b) tardía, por hipersensibilidad o activación de una diátesis inmunológica latente.

También se menciona como fenómeno indeseable de rara aparición una neuropatía periférica secundaria, que revierte totalmente con piridoxina.<sup>11</sup>

En el presente trabajo se incluyen nueve enfermos con insuficiencia cardíaca refractaria. En la Tabla 1 se aprecian las diversas etiologías y tratamientos empleados hasta ese momento, suspendiéndose únicamente para el estudio aquellas drogas que tuviesen efectos vasculares directos.

En la Tabla 2 figuran los parámetros hemodinámicos en condiciones basales. El paciente número dos era una mujer de veinte años con insuficiencia aórtica grave y con endocarditis infecciosa que, si bien no presentaba valores similares al resto del grupo, fue incluida por el éxito que resultó mantenerla hasta el reemplazo aórtico.

En todos los pacientes la dosis usada fue de 100 mg el primer día y luego 200 mg diarios. Al respecto, las opiniones son muy variables,<sup>27</sup> coincidiéndose en general en que en estos pacientes los requerimientos son mayores que en otros.<sup>28</sup>

Los motivos para esta mayor necesidad de hidralazina parecerían estar relacionados con una menor sensibilidad que los vasos de estos pacientes tendrían a los estímulos vasodiladores, ya sea por rigidez ante el aumento de la concentración parietal vascular de sodio o por estados edematosos.<sup>29,30</sup>

Si bien en nuestro grupo de enfermos no hubo casos de falta de respuesta, se citan episodios de mala absorción por congestión venosa mesentérica.<sup>31,32</sup>

De la observancia de las modificaciones hemodinámicas tras el tratamiento se desprende:

1) No hubo variaciones significativas de las FC.

2) - La PCP varió significativamente desde el aumento de dosis a 200 mg/día.

3) El ITVI también sufrió la principal modificación al incrementarse el segundo día.

4) Las RPT y RP variaron significativamente desde el comienzo.

## CONCLUSIONES

En este trabajo se demuestra que la hidralazina por vía oral es útil para mejorar la función ventricular de pacientes en insuficiencia cardíaca refractaria. Esa mejoría se expresa a través de una disminución estadísticamente significativa de las RPT y RP con 100 mg/día y aumento del ITVI con descenso de la PCP con 200 mg/día, sin modificaciones de la FC.

## ORAL HYDRALAZINE IN REFRACTARY HEART FAILURE

*Nine patients with refractory heart failure are presented, to whom oral hydralazine has been administered in dose of 100 mg/day during the first day and 200 mg/day afterwards. After 3 days of hemodynamic controls the heart rate dropped by 5.50% ( $p > 0.05$ ), the CO rose by 32.94% ( $p < 0.05$ ), the CPP dropped by 36.37% ( $p < 0.05$ ), the SWI went up by 46.14% ( $p < 0.05$ ), the SVR went down by 34.37% ( $p < 0.05$ ) and the PR dropped by 54.90% ( $p < 0.05$ ). These modifications were produced with 100 mg/day for the SVR and the PR, while the SWI and the CPP only improved with 200 mg/day. The conclusion is that oral hydralazine is useful to improve the ventricular function of patients with refractory heart failure.*

## BIBLIOGRAFIA

- Swan HJ, Ganz W, Forrester J et al: Catheterization of the heart in man with use of a flow directed balloon tipped catheter. *New Engl J Med* 283 (9): 447, 1970.
- Ganz W: A new flow directed catheter technique for measurement of pulmonary artery and capillary wedge pressure with out fluoroscopy. *Am J Cardiol* 25: 96, 1970.
- Forrester J: Thermodilution cardiac output determination with a single flow directed catheter. *Am Heart J* 83: 306, 1972.
- Mason DT, Span JF, Zelis R et al: Alterations of hemodynamic and myocardial mechanics in patients with congestive heart failure. *Progr Cardiovasc Dis* 12: 507, 1970.
- Mason DT: Regulation of cardiac performance in clinical heart disease. *Am J Cardiol* 32: 437, 1973.
- Miller RR, Vismara LA, Williams DO et al: Pharmacological mechanisms of left ventricular unloading in clinical congestive heart failure. *Circ Res* 39: 127, 1976.
- Mills CJ, Gabe IJ, Gault JH et al: Pressure-flow relationship and vascular impedance in man. *Cardiovasc Res* 4: 405, 1970.
- Cohn JN: Blood pressure and cardiac performance. *Am J Med* 55: 351, 1973.
- Sonnenblick EH, Skelton CL: Myocardial energetics. *New Engl J Med* 285: 668, 1971.
- Ablad B: A study of the mechanism of the hemodynamic effects of hydralazine in man. *Acta Phar Toxicol* 20 (Suppl I): 1, 1973.
- Koch-Weser J: Hydralazine. *New Engl J Med* 295: 320, 1976.
- Stankard H, Werthwimer L, Redisch N: Studies on hydralazine. *J Clin Invest* 33: 1047, 1954.
- Chatterjee K, Parmley W, Swan HJ et al: Beneficial effects of vasodilator agents in severe mitral regurgitation due to dysfunction of subvalvular apparatus. *Circulation* 48: 684, 1973.
- Judson WE, Hollander W, Wilkins RW: The effects of intravenous hydralazine on cardiovascular and renal function. *Circulation* 13: 664, 1956.
- Freis ED, Ross JC, Higgins TF et al: The hemodynamic effects of hypotensive drugs in man. *Circulation* 8: 199, 1953.
- Khatri I, Vemura N, Notargiacomo A et al: Direct and reflex cardiostimulating effects of hydralazine. *Am J Cardiol* 40: 38, 1977.
- Leier CV, Desch CE, Magorien RD et al: Positive inotropic effect of hydralazine in human subjects. *Am J Cardiol* 46: 1039, 1980.
- Brunner H, Hedwall PR, Meier M: Influence of adrenergic beta receptor blockade on the acute cardiovascular effects of hydralazine. *Br J Pharmacol* 30: 123, 1967.
- Riggs K, Mason DT, Lee G: Direct inotropic effects of afterload reducing agents, hydralazine and prazosin, evaluated in isolated cat papillary muscle preparation (abstr). *Am J Cardiol* 41: 388, 1978.
- Chatterjee K, Parmley W, Ganz W et al: Hemodynamic and metabolic responses to vasodilator therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 48: 1183, 1973.
- Miller RR, Vismara LA, Williams DO et al: Pharmacological mechanisms of left ventricular unloading in clinical congestive heart failure. *Circ Res* 39: 127, 1976.
- Chatterjee K, Parmley W, Massie B et al: Oral hydralazine therapy for chronic refractory heart failure. *Circulation* 54: 879, 1976.
- Massie B, Chatterjee K, Werner J et al: Hemodynamic advantage of combined administration of hydralazine orally and nitrates nonparenterally in the vasodilator therapy of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 40: 794, 1977.
- Franciosa JA, Pierpont G, Cohn JN: Hemodynamic improvement after oral hydralazine in left ventricular failure. *Ann Intern Med* 86: 388, 1977.
- Pierpont G, Cohn JN, Franciosa J: A combined oral hydralazine

- lazine-nitrate in left ventricular failure. *Chest* 73: 8, 1978.
26. Perry HM: Late toxicity of hydralazine resembling systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol* 54: 58, 1973.
  27. Packer M, Meller J, Medina N et al: Dose requirements of hydralazine in patients with severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 45: 655, 1980.
  28. Packer M, Meller J, Borlin R et al: Cardiocirculatory pharmacodynamics of hydralazine in refractory heart failure (abstr). *Circulation* 56 (Suppl III): III-176, 1977.
  29. Mason DT, Zelis R, Longhurst I et al: Cardiocirculatory responses to muscular exercise in congestive heart failure. *Progr Card Dis* 19: 475, 1977.
  30. Zelis R, Mason DT, Braunwald E: A comparison of the effects of vasodilator stimulation on peripheral resistance vessels in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *J Clin Invest* 47: 960, 1968.
  31. Craig LC, Lown B, Levine S: A resistance and sensitivity to digitalis. *YAMA* 166: 2139-2144, 1958.
  32. Crouthamel WG: The effect of congestive heart failure on quinidine pharmacokinetics. *Am Heart J* 90: 335-339, 1975.