

ACCION DE LA HYDERGINA POR VIA ENDOVENOSA EN LA HIPERTENSION ARTERIAL *

por los doctores

I. BERCONSKY, D. KAPLAN, J. NEUMAN, L. GRINBERG y C. NIJENSOHN **

La Hydergina, obtenida por Stoll y Hofman¹ en 1943, es un compuesto en partes iguales de tres alcaloides hidrogenados del cornezuelo de centeno, la dehidroergocornina, la dehidroergokriptina y la dehidroergocristina.

En 1944, Rothlin², y posteriormente otros autores, sostienen que la Hydergina posee, desde el punto de vista farmacológico, una acción vasodilatadora e hipotensora. Dichos efectos son atribuidos a diferentes mecanismos. 1º) Depresión del centro vasoconstrictor. 2º) Estimulación del centro vasodilatador. 3º) Bloqueo de las excitaciones vasoconstrictoras simpático adrenérgicas. 4º) Estimulación vagal. Se considera al mecanismo central como el más importante³⁻⁴. Sobre la base de los estudios farmacológicos mencionados, la Hydergina fué preconizada para el tratamiento de la hipertensión arterial. Los resultados obtenidos por los diferentes autores son muy discordantes. Algunos,⁵⁻⁶⁻⁷ después de ensayar la Hydergina por boca, 1,5 a 4,5 mg en las 24 horas, asociada o no con la vía parenteral, concluyen que la droga es de "eficacia innegable en clínica, de acción sostenida y útil por vía oral"⁵ y que "por vía sublingual e intramuscular da resultados más alentadores que otras drogas hipotensoras"⁷.

En cambio, otros autores, administrando aún dosis mayores de Hydergina por vía oral, 2 a 10,6 mg., no comprobaron modificaciones de las cifras tensionales ni de los síntomas, en la mayoría de sus pacientes.

Dupuy y colab.⁸ concluyen que la Hydergina "no tiene una aplicación práctica en el tratamiento de la hipertensión arterial".

Para Labecki y colab.⁹ la vía oral o sublingual resultó ineffecti-

* Presentado al II Congreso Mundial de Cardiología de Washington (Sept. 1954).

** Del Servicio de Cardiología del Hospital Israelita. Jefe: Prof. Isaac Berconsky.

va y con la vía subcutánea o intramuscular, administrando 0,3 a 0,6 mg., cinco a seis veces por semana, comprobaron efectos favorables sólo en el 30 por ciento de sus casos.

Tandowsky ⁴, por una parte, sostiene que la vía oral es inefectiva y que la vía parenteral, como método de rutina en el tratamiento de los hipertensos ambulatorios, no mostró ser de valor práctico dada la acción transitoria de la droga y, por otra, cree que la Hydergina, especialmente endovenosa, resulta muy útil en el tratamiento precoz de las complicaciones cerebrales de la hipertensión arterial, sin encontrar siempre una relación entre el grado de descenso tensional y la mejoría de los síntomas.

La Hydergina endovenosa a la dosis de 0,3 mg fué utilizada por varios autores en casos de hipertensión arterial, como prueba de su acción hipertensora. Méndez ⁶ comprobó en todos sus 25 casos un descenso entre 30 y 60 mm Hg de la sistólica y entre 20 y 40 mm Hg de la diastólica, apareciendo el efecto máximo entre los 5 y 10 minutos y desapareciendo a los 20 ó 30 minutos.

Gibbs ¹⁰ comprobó en todos sus 50 casos un descenso de la presión arterial que se iniciaba dentro de los primeros 10 minutos y se prolongaba hasta más de 1 1/2 hora. La caída máxima tuvo lugar dentro de los primeros 30 a 60 minutos. Los descensos más marcados, 36 mm Hg para la sistólica y 20 mm Hg para la diastólica como término medio, los observó en 41 casos, con grado mínimo de arterioesclerosis y buena función renal, y descensos aún mayores en 3 casos de hipertensión maligna con buena función renal y arterioesclerosis mínima. En los 6 casos restantes, con insuficiencia renal y arterioesclerosis marcada, el término medio del descenso fué de 20 mm Hg para la sistólica y 11 para la diastólica.

El tratamiento combinado de Hydergine por vía oral e intramuscular en 17 casos sólo resultó efectivo en los 12 casos sin insuficiencia renal y sin arterioesclerosis marcada. En estos mismos casos la prueba endovenosa determinó un efecto hipotensor marcado.

Wilbrandt ¹¹ llega a conclusiones semejantes. Cree que los pacientes con grado I y II de Keith y Wagener y sin insuficiencia renal son los que responden favorablemente a la prueba endovenosa y al tratamiento combinado por vía oral e intramuscular. Este tratamiento fué efectivo en el 67.5 % de sus casos. En los pacientes con grado III y IV y sin insuficiencia renal el tratamiento combinado fué efectivo en el 50 % de los casos. Sostiene

que los diferentes resultados obtenidos por los otros autores con el tratamiento combinado, se debe al distinto material de pacientes utilizado por los mismos. Cree que los resultados de la prueba endovenosa permiten predecir si el tratamiento por boca e intramuscular será o no efectivo.

Recientemente, entre nosotros, Moia y Otero¹² ensayaron la Hydergina por vía gástrica, sublingual, intramuscular y endovenosa. Con las tres primeras vías en forma separada o conjuntamente no comprobaron descensos significativos de la presión arterial, mientras que con la vía endovenosa obtuvieron siempre un descenso tensional, que duraba por lo menos una hora. El promedio del descenso de los 10 casos ensayados fué de 28 mm Hg para la sistólica y 12 mm Hg para la diastólica.

Durante un año y medio ensayamos la Hydergina por vía oral e intramuscular en pacientes hipertensos ambulatorios del Servicio de Cardiología del Hospital Israelita de Buenos Aires. Como los resultados obtenidos han sido poco convincentes, se resolvió realizar en los mismos y en otros la prueba de la Hydergina endovenosa con el fin de estudiar en forma más precisa la acción hipotensora de la droga.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó la prueba en 50 pacientes, 37 mujeres y 13 hombres, cuya edad oscilaba entre 30 y 69 años. 46 casos pertenecían al tipo esencial, 3 casos al tipo renal, de los cuales 2 por glomerulonefritis crónica y un caso de hidronefrosis unilateral operado. Hubo, por último, una observación de hipertensión post-toxémica gravídica*. Cuarenta y un casos correspondían al grado I y II de la clasificación de Keith y Wagener, 7 casos al grado III y 2 al grado IV. En todos, menos en uno del grado IV, la función renal era satisfactoria.

Todos presentaron ritmo sinusal. En 8 casos existían manifestaciones francas de cardiopatía hipertensiva. Dos enfermos presentaron accidentes cerebrales dos y tres años antes, respectivamente. Uno de ellos quedó con una hemiparesia izquierda.

Todas las pruebas se realizaron con el paciente acostado.

Cada una fué iniciada y terminada por el mismo observador.

Después de un reposo de 5 a 15 minutos se iniciaba la determinación de la presión arterial por el método auscultatorio. Se repetían las determinaciones cada 5 minutos durante un período variable de 30 a 70 minutos, es decir, hasta el momento en que existía aparentemente una tendencia a la estabilización de

* Realizamos el presente estudio, gracias a la gentileza de la casa Sandoz, que puso a nuestra disposición una gran cantidad de Hydergina.

HYDERGINA ENDOVENOSA EN LA HIPERTENSIÓN

las cifras tensionales, aunque esto no siempre tenía lugar. A veces, las cifras obtenidas a los 70 minutos eran más altas que las registradas a los 20 ó 30 minutos del período de control.

Durante el mismo lapso se registraba repetidamente la frecuencia del pulso. A veces se registró una sola vez, durante dicho período, la tensión arterial en la posición de pie.

A continuación se inyectaba en una vena del codo una ampolla de 1 cm.³ de solución de Hydergina, es decir, 0.3 mg de la droga, que equivale a 0.1 mg de cada alcaloide. En ningún caso se diluyó la droga en suero fisiológico tal como aconsejan Gibbs¹⁰ y Tandowsky⁴.

Aproximadamente a los 2 minutos de la inyección se reiniciaba el registro de la presión arterial, repitiendo las determinaciones cada cinco minutos primero y cada diez minutos después, durante un período variable de 1 a 2 horas.

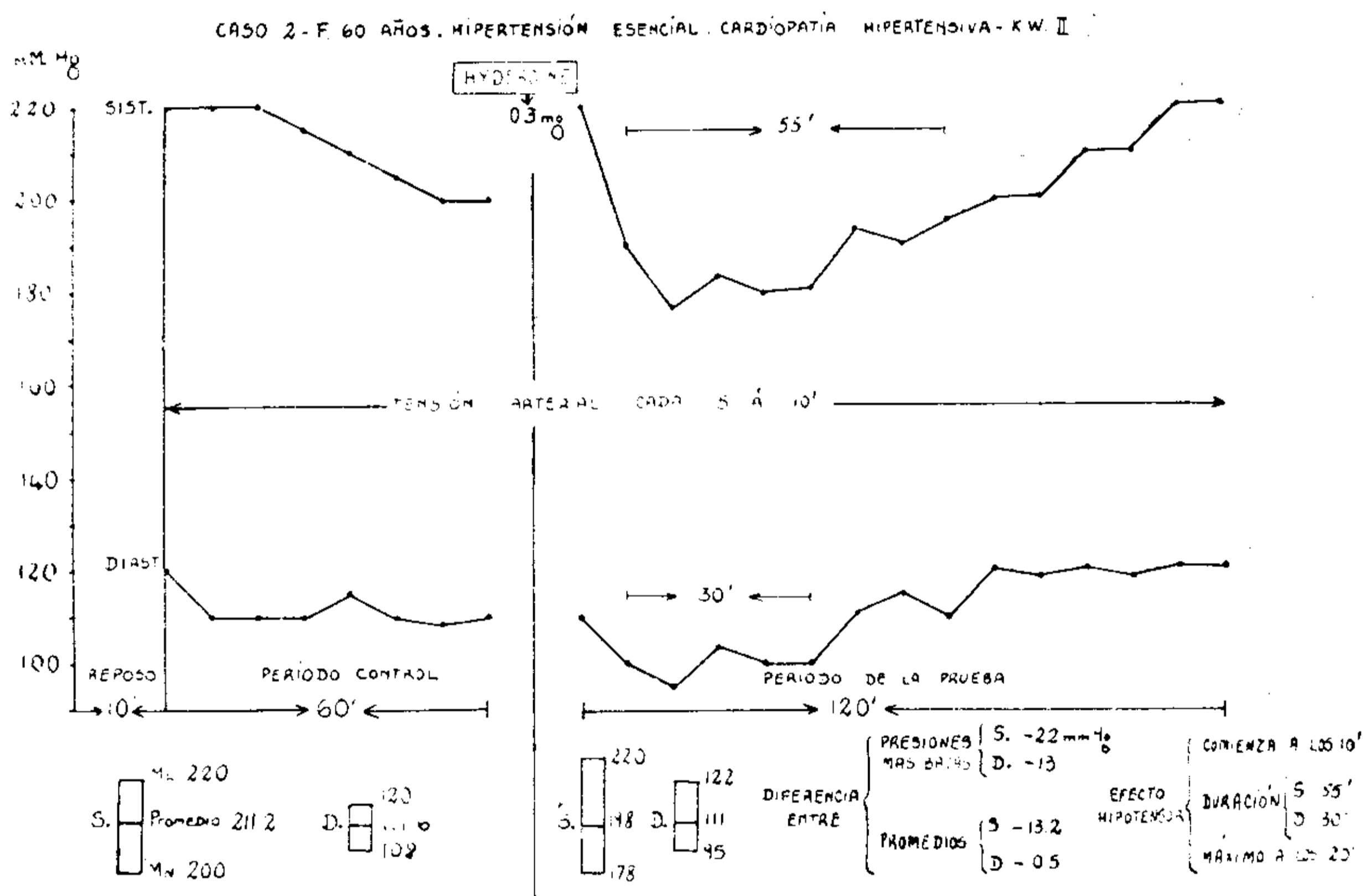


Fig. 1

En ese lapso se registraba repetidamente la frecuencia del pulso y se anotaban las sensaciones percibidas por el paciente. En algunos casos se determinaba la presión arterial en la posición de pie, en la mitad o al final de la prueba.

En 22 de los 50 casos se repitieron las pruebas con intervalos de 24 horas a 10 días o más, inyectando dosis progresivas de 2 a 5 cm.³ (0.6 a 1.5 mg.). En 7, se repitió la prueba con 0.6 mg, en 5 con 0.6 hasta 1.2 mg y en 10, con 0.6 hasta 1.5 mg.

Además de las pruebas endovenosas ya mencionadas, se realizó en 13 casos una prueba de control con solución salina isotónica endovenosa, utilizando el mismo método realizado con la prueba de la Hydergina.

En las figuras 1, 2, 3 y 4 se puede ver el esquema de la técnica utilizada,

la curva tensional antes y después de la inyección endovenosa de Hydergine y los cambios registrados en la curva tensional después de la inyección.

En cada caso se señala la duración del efecto hipotensor, cuando existía, el momento de su iniciación y terminación, así como de la mayor caída tensional. Esta última se establecía mediante la diferencia entre la presión más baja comprobada antes y después de la inyección, tanto de la diastólica como de la sistólica. Se establecía además la diferencia entre los términos medios de las cifras tensionales calculadas antes y después de la inyección.

En la figura 1 puede verse un ejemplo de efecto hipotensor moderado transitorio. La sistólica descendió 22 mm Hg y la diastólica 13 mm Hg.

En la figura 2 puede verse un efecto hipotensor poco significativo, sobre todo de la diastólica. En la figura 3 prácticamente no se observa efecto hipo-

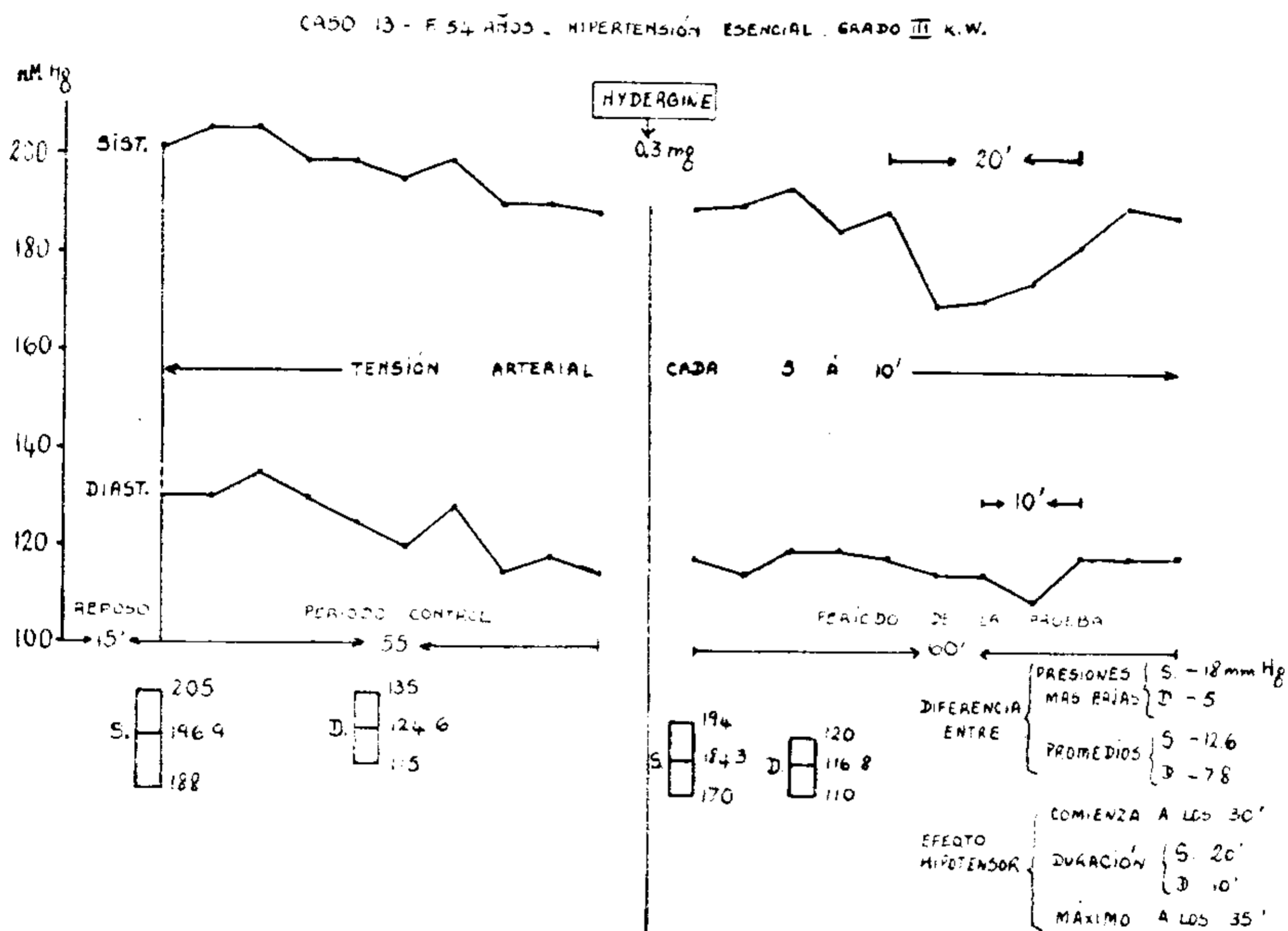


Fig. 2

tensor; la sistólica desciende 5 mm Hg y la diastólica sube 5 mm Hg. En la figura 4 se observa un efecto aparentemente paradójal; la sistólica y la diastólica ascienden 10 mm Hg respectivamente después de la inyección de Hydergine.

RESULTADOS

En el cuadro 1 figuran los resultados de los cambios observados en la presión arterial en los 50 casos después de la inyección endovenosa de 0.3 mg de Hydergina. Se puede ver que sólo en 6 casos, es decir en el 12 %, hubo un descenso moderado y transitorio de

HYDERGINA ENDOVENOSA EN LA HIPERTENSIÓN

la sistólica y diastólica. En 18 casos o sea en el 36 %, sólo se observó un ligero descenso de la sistólica, sin descenso significativo de la diastólica. En 26 casos o sea en el 52 %, no hubo cambios

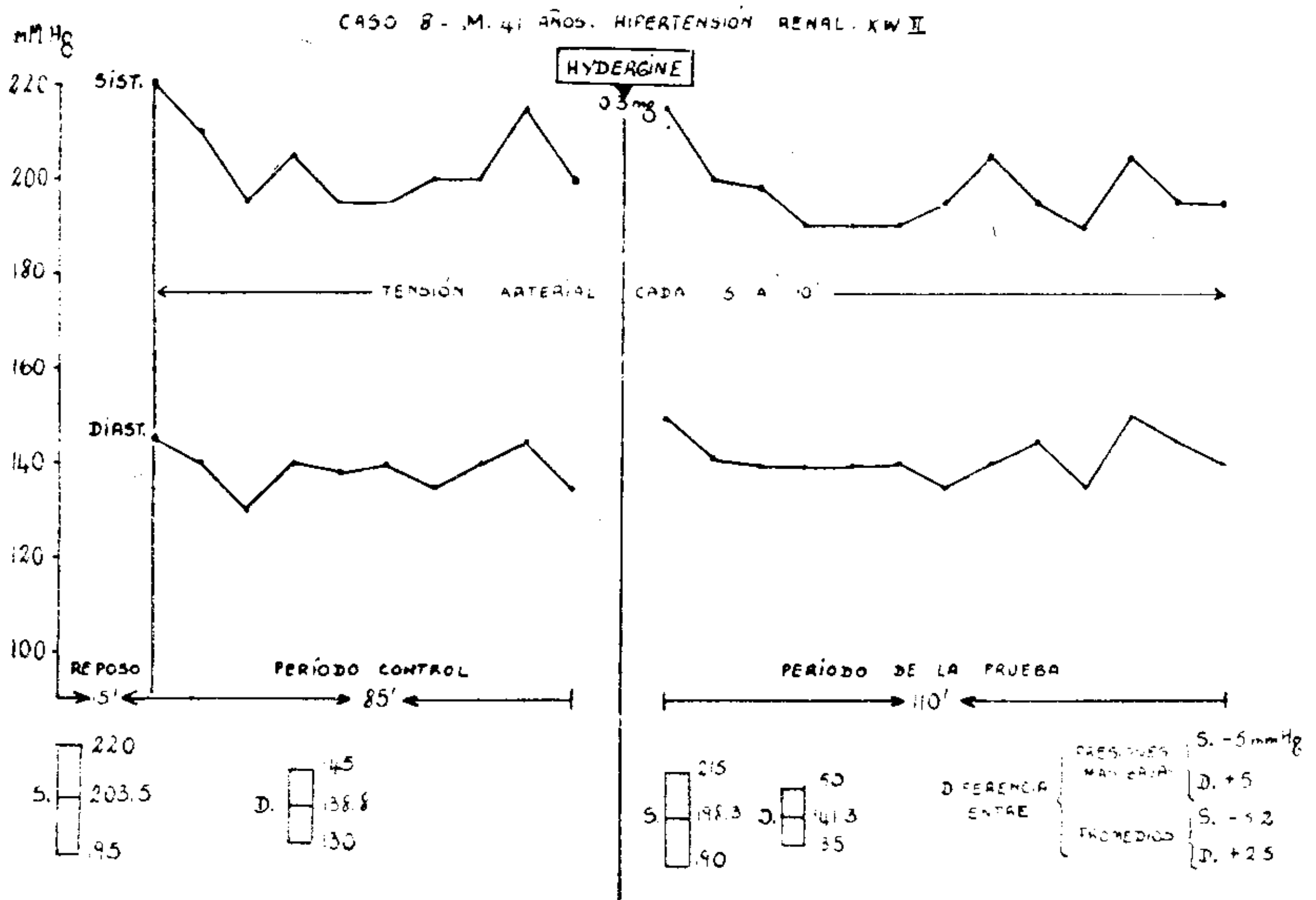


Fig. 3

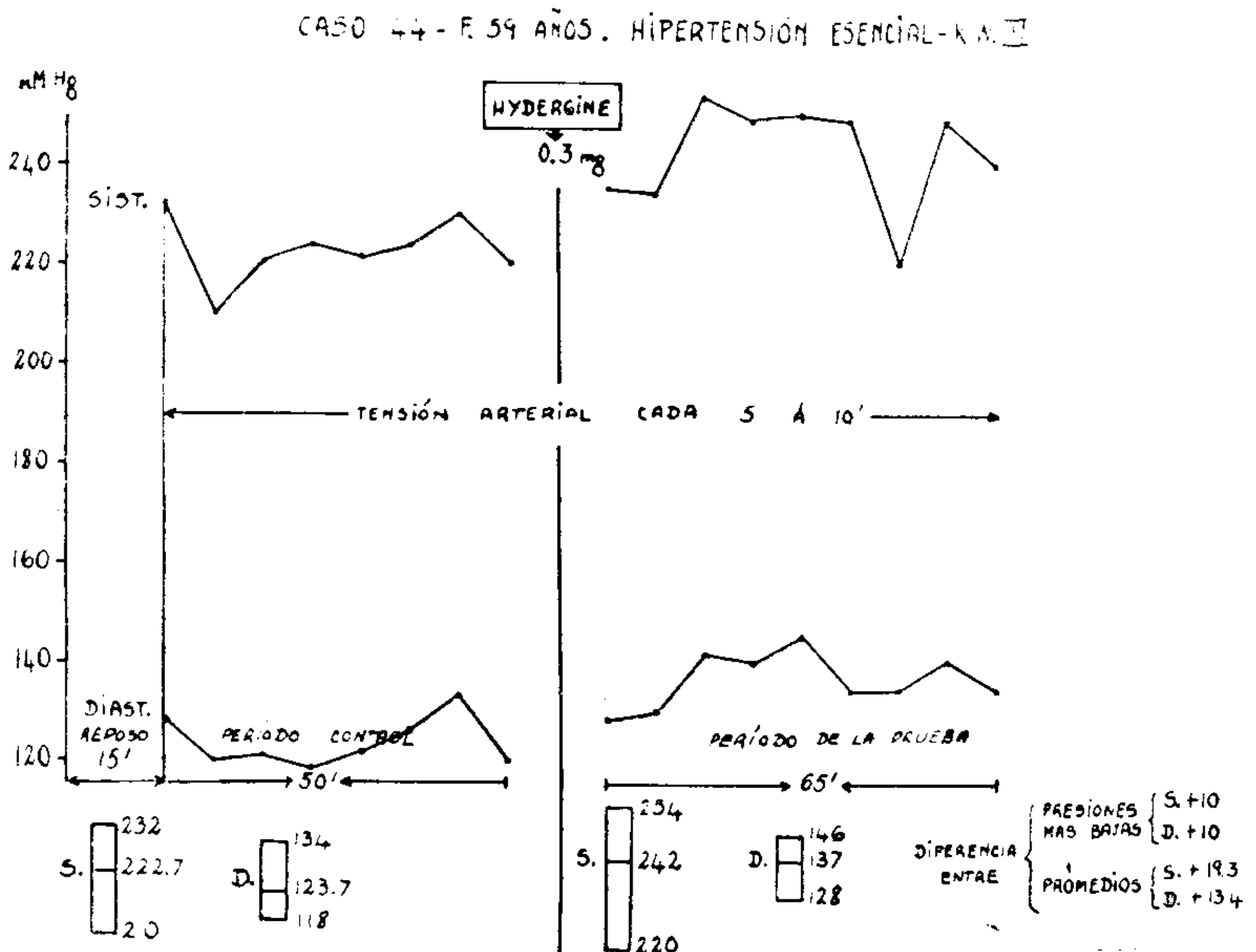


Fig. 4

apreciables y, a veces, la sistólica o la diastólica o ambas se elevaban después de la inyección.

De los 6 casos con efecto hipotensor moderado, 2 correspondían al grado I, 3 al grado II y 1 al grado IV.

CUADRO N° 1

CAMBIOS EN LA PRESION ARTERIAL PRODUCIDOS POR LA INYECCION ENDOVENOSA DE 0.3 mg DE HYDERGINE EN 50 PACIENTES HIPERTENSOS

mm Hg *				Número de casos		Observaciones
Sistólica		Diastólica		N°	Por ciento	
Variación	Promedio	Variación	Promedio			
-22 á -42	-27.3	-8 á -24	-11.8	6	12	Moderado y breve descenso de la sistólica y diastólica.
-12 á -36	-25.0	-2 á -15	-6.5	4	18	Ligero y breve descenso de la sistólica sin cambios significativos de la diastólica.
-12 á -20	-17.2	-2 á -10	-5.8	8		
-2 á -10	-7.1	-2 á -7	-4.0	6		
0 á -17	-5.7	0 á +15	+3.6	14	26	Sin cambios o con disminución no significativa de la sistólica, con aumento de la sistólica o viceversa o aumento de ambas.
+2 á +20	+13.2	0 á -10	-3.7	8		
+2 á +12	+6.8	+2 á +20	+7.1	4		

* Diferencia entre los valores más bajos registrados antes y después de la inyección.

Resultados con dosis progresivamente mayores de Hydergina. — De los 4 casos en los que la inyección de 0.3 mg determinó el máximo descenso de la presión (sistólica entre 18 y 27 mm Hg y diastólica entre 8 y 10 mm Hg) sólo en uno, dosis mayores determinaron el mismo tipo de descenso. En los otros 3 casos empleando dosis mayores el descenso fué menor o hubo una acción aparentemente paradójal.

En dos casos las dosis mayores determinaron un efecto hipotensor marcado, especialmente de la diastólica. En uno 0.3 y 0.6 mg no determinaron cambios y 0.9 mg produjeron un descenso de 15 mm Hg en la diastólica.

En el otro, 0.3 mg descendieron 7 mm Hg la diastólica, 0.6 mg

no produjeron cambio alguno y 1.2 mg descendieron 20 mm Hg la diastólica.

En un caso el comportamiento de las dosis mayores fué irregular. Con 0.3 mg la diastólica descendió 4 mm Hg, empleando 0.6 mg la diastólica descendió 12 mm Hg, con 0.9 mg no hubo cambios y con 1.2 mg la diastólica aumentó 10 mm Hg.

En los 15 casos restantes no hubo cambios o fueron poco significativos o el efecto resultó aparentemente paradójal.

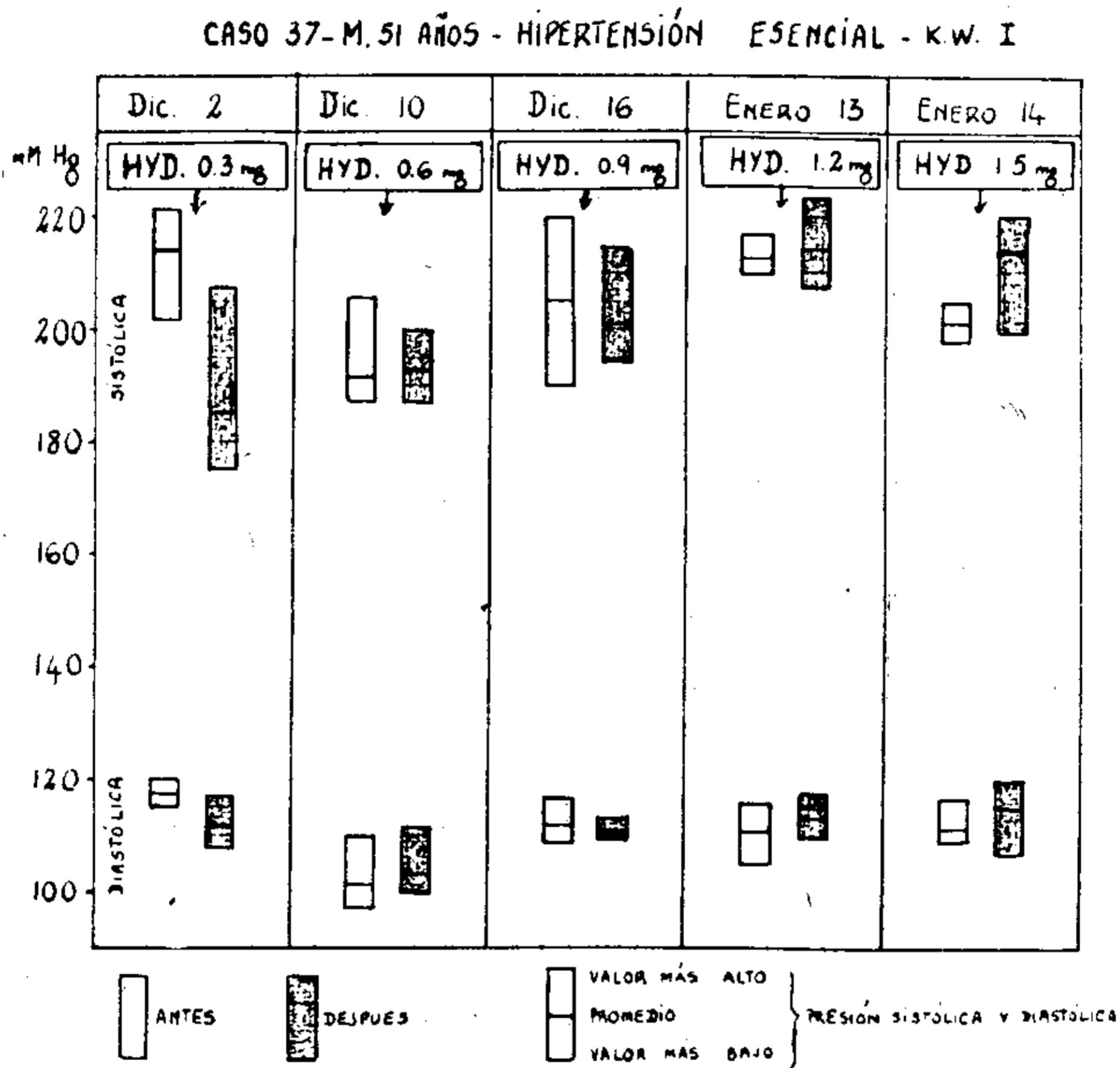


Fig. 5

En las figuras 5 y 6 pueden verse algunos ejemplos con dosis progresivas de Hydergina endovenosa. Así, en el caso de la figura 5, la inyección de 0.3 mg determinó un descenso tensional especialmente más marcado de la sistólica. Las dosis progresivamente mayores administradas posteriormente no determinaron cambios. En el caso de la figura 6 se comprobó un descenso poco significativo de la sistólica, tanto después del suero como de las dosis progresivas de Hydergina. Cambios menos significativos aún se produjeron en la diastólica.

Efectos colaterales. — La Hydergina endovenosa determinó en

algunos casos una serie de efectos colaterales transitorios que se enumeran en el orden de su frecuencia de aparición: obstrucción nasal (32 %), somnolencia (14 %), calor facial o generalizado (12 %), náuseas (10 %), cefaleas (10 %), mareos (6 %), constricción de garganta (6 %), vómitos (4 %), sequedad de lengua (2 %), adormecimiento de los labios (2 %), hipo (2 %).

Las náuseas, vómitos e hipo aparecieron con dosis superiores a 1 ó 2 ampollas.

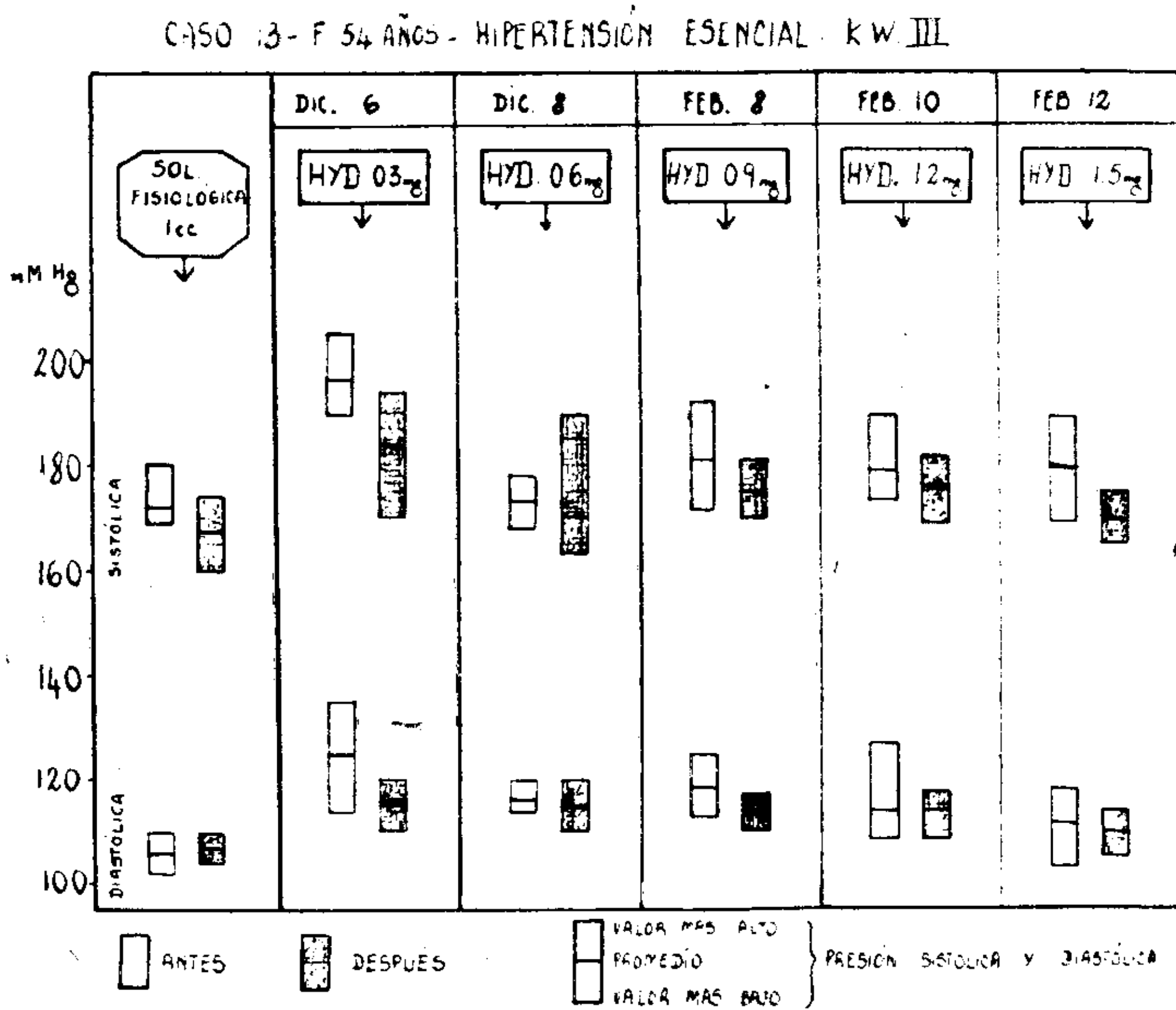


Fig. 6

Efectos sobre la frecuencia cardíaca. — En la mitad de los casos, la frecuencia cardíaca disminuyó entre 10 y 20 latidos por minuto; el efecto bradicardizante fué más acentuado con dosis mayores. En el resto de los casos no hubo cambios o fueron poco notables y aún a veces aumentó ligeramente.

No se comprobó ninguna relación entre el grado del efecto hipotensor y la aparición de efectos colaterales.

CONCLUSIONES

- 1) La Hydergina por vía endovenosa en pacientes con hipertensión arterial produjo un efecto hipotensor muy inconstante.

- 2) En 50 pacientes (41 del grado I y II) la dosis media de 0.3 mg de Hydergina determinó un efecto hipotensor fugaz, de grado moderado o marcado, solamente en un 12 % de los casos.
- 3) En 22 casos, dosis progresivas de 0.6 a 1.5 mg determinaron un efecto hipotensor semejante en el 9 %. En 11 casos (50 %), con las mismas dosis se comprobó un efecto aparentemente paradójal.
- 4) Este test endovenoso no demostró ser capaz de predecir los resultados del tratamiento continuado con Hydergina por vía oral y parenteral.

BIBLIOGRAFIA

1. *Stoll, A., Hofman, A.* — Die Dihydroderivivate der natürlichen linksdrehenden Mutterkornalkaloide. "Helvet. Chim. Acta" 1943, 26, 2070.
2. *Rothlin, E.* — Zur Pharmakologie der hydrierten natürlichen Mutterkornalkaloide. "Helvet. Physiol. Acta" 1944, 2.
3. *Barcroft, H., Kouzett, H., Swan, H. J.* — Observation on the cation of the hydrogenated alkaloids of the ergotoxine group on the circulation in man. "J. Physiol." 1951, 112, 273.
4. *Tandowsky, R. M.* — Clinical evaluation of combined hydrogenated ergot alkaloids (Hydergine) in arterial hypertension. With special reference to their action in central manifestations. "Circulation" 1954, 9, 48.
5. *Méndez L., Chavez, I.* — El tratamiento simpaticolítico de la hipertensión arterial esencial "Arch. del Inst. Card. México" 1950, 20, 595.
6. *Méndez, L.* — Acción simpaticolítica y adrenolítica de los alcaloides de la ergotoxina "Arch. del Inst. Card. México" 1951, 21, 196.
7. *Bernard Schultz, F.* — The hydrogenated ergot alkaloids (Hydergine): a hypotensive agent "Amer. Pract." 1953, 4, 330.
8. *Dupuy, H. J., Signorelli, J., Attyah, A. M.* — Dihydrogenated ergot alkaloids in the treatment of essential hypertension. "Circulation" 1952, 5, 285.
9. *Labecki, T. D., Bright, I. B., Gable, G. P., Hamilton, N. H.* — The effect of hydrogenated ergot alkaloids on elevated blood pressure levels "Mississippi Doctor" 1953, 31, 80.
10. *Gibbs, D. F.* — Dihydrogenated alkaloids of ergot in the investigation and treatment of diastolic hypertension. "British Heart J." 1952, 14, 77.
11. *Wilbrandt, R.* — Treatment of hipertension with Hydergine. A. Review of 200 cases "Angiology" 1953, 4, 183.
12. *Moia, B., Otero, E. A.* — Estudio clínico de los efectos de la Hydergina en el tratamiento de la hipertensión arterial "Rev. Arg. de Card." 1954, 21, 152.

R E S U M E

L'Hydergine par voie intraveineuse chez des patients avec hypertension artérielle, produit un effet hypotenseur très inconstant. Dans 50 malades (41 à degrés I et II) la dose moyenne de 0.3 mg. d'Hydergine produit un effet hypotenseur fuyant, à degré modéré ou marqué, seulement dans un 12 % des cas. Dans 22 cas des doses progressives de 0.6 à 1.5 mg. produisent un effet hypotenseur semblable dans un 9 %. Dans 11 cas (50 %) avec les mêmes doses, on obtint un effet apparemment paradoxal. Ce test intraveineux démontra de ne pas être capable de prédire les résultats du traitement chronique avec Hydergine par la voie orale ou parentérale.

SUMMARY

The effect of i.v. Hydergine into hypertensive patients was found to be very inconstant. In 50 patients (41 of grade 1 or 2) an average dose of 0.3 mg induced effect in 9 % of 22 cases; in 50 % of 22 cases, the same dosage showed a paradoxical effect. The i.v. test could not predict the results of continuous oral or parenteral use of Hydergine.

ZUSAMMENFASSUNG

Hydergina erzeugte eine sehr anhaltende Blutdruck senkung bei Hochdruck-Patienten, intravenös verabreicht. Die mittlere Dosis bei 50 Patienten war 0.3 mg (41 Pat. von Grad I und II). Einen flüchtigen und geringen Effekt erzeugte Hydergina nur in 12 % der Fälle. Ein ähnlicher Effekt wurde erzielt bei 9 % von 22 Pat. mittels progressiver Dosen von 0.6 - 1.5 mg. Bei 11 Fällen (50 %) erhielt man mit der gleichen Dosis einen scheinbaren paradoxen Effekt. Dieser intravenöse Test ist nicht imstande eine Voraussicht zu geben über das Resultat einer kontinuierlichen oralen oder parenteralen Behandlung zu geben.