

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL CON LA APRESOLINA*

por los doctores

R. VEDOYA, J. MENDELSON y C. T. NESI

En los últimos años se ha incorporado una nueva droga al arsenal terapéutico de la hipertensión arterial, la 1-hidrazinoftalazina, conocida en el comercio con el nombre de Apresolina. Sus propiedades hipotensoras fueron descubiertas en 1950 por Gross y col.¹ ensayando nuevas drogas antipalúdicas y, poco tiempo después, Freis y Finnerty² comprobaron que la Apresolina disminuye en el hombre los reflejos vasoconstrictores, suprimiendo la producción de estímulos simpáticos vasopresores. Casi simultáneamente Reubi³ observa un aumento de la circulación renal después de una dosis parenteral, y Hafkenschiel y col.⁴ comprueban una franca disminución de la resistencia vascular cerebral durante la hipotensión provocada por la inyección intramuscular.

Al parecer, la droga actúa sobre la corteza cerebral e hipotálamo^{1,5}, e inhibe diferentes sustancias humorales presoras: adrenalina⁶, noradrenalina², hipertensina⁷⁻⁸, serotonina⁹ y sustancias vasopresoras cerebrales⁹.

En el curso de los últimos años (1952-1954) se han publicado numerosos trabajos referentes a la utilidad de la Apresolina en el tratamiento de la hipertensión arterial. Es difícil juzgar el efecto hipotensor de la droga, especialmente por la falta de uniformidad del criterio utilizado para apreciar su eficacia, pero es evidente la diferencia de los resultados obtenidos, que en algunas series pueden considerarse muy buenos o buenos⁸⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁻¹³⁻²¹⁻²⁵ en otras sólo mediocres^{14, 15-16-17-26}, y en algunos pobre o malos¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰.

Con el objeto de contribuir al mejor conocimiento de la eficacia de la Apresolina, resumimos nuestras observaciones realizadas durante un año en 43 casos.

El estudio fué realizado en 29 enfermos ambulatorios con hipertensión arterial esencial, que habían sido observados durante un período prolongado, algunos

* Servicio de Cardiología del Policlínico Rawson. Jefe: Dr. R. Vedoya. Buenos Aires.

de ellos durante años; muchos de estos enfermos habían sido sometidos a diversas medicaciones y en uno se había efectuado la simpaticectomía. Estos pacientes presentaban distintos grados de elevación de la presión arterial, pero las cifras tensionales eran relativamente fijas en cada uno de ellos; en esta serie la presión mayor fué 260/150 y la menor 180/115. Todos los enfermos presentaban buena función renal, en 17 existían signos radiológicos o electrocardiográficos de suave o moderada repercusión sobre el ventrículo izquierdo, y el fondo de ojo correspondió en un caso al grupo III de la clasificación de Keith y Wagener y en todos los restantes al grupo I ó II.

Otros 14 enfermos con hipertensión arterial severa o maligna fueron estudiados durante su internación en el hospital. Considerando solamente las cifras obtenidas después de no menos de 15 días de reposo y dieta sin sodio, la mayor tensión sistólica fué de 250 mm. Hg. y la mayor diastólica 160 mm. Hg.; la mitad de los casos presentaron una tensión diastólica de 140 o más mm. Hg. y sólo dos casos se mantuvieron por debajo de 120 mm. Hg. Sólo tres casos presentaron una función renal normal, en 11 casos existían signos de sobrecarga del ventrículo izquierdo en el electrocardiograma, solamente tres casos no presentaban en el examen radiológico agrandamiento del ventrículo izquierdo, que era considerable en tres pacientes, y el fondo de ojo correspondía en cuatro casos al grupo II de Keith y Wagener, en 6 casos al grupo III y en cuatro casos al grupo IV; ocho de los pacientes presentaban a su ingreso signos de insuficiencia del ventrículo izquierdo y dos ellos signos de estasis en la gran circulación.

La presión arterial fué siempre determinada después de 10 a 15 minutos de reposo, en el mismo brazo y con el mismo instrumento. En los enfermos ambulatorios se suprimió toda medicación y se indicó dieta hiposódica estricta, siendo observados durante un plazo mínimo de 15 días; recién cuando se obtuvo una tensión arterial estabilizada, con pequeñas fluctuaciones, se inició la administración de la Apresolina. El período de observación durante el tratamiento fluctuó entre 2 y 12 meses, excepto los casos que debieron interrumpir por intensidad de los efectos colaterales. En los enfermos internados se procedió en forma similar, pero el período de observación previo a la administración de la droga debió prolongarse en algunos casos para tratar las manifestaciones de insuficiencia cardíaca. El período de observación durante el tratamiento fué de 52 días (T. M.); en varios casos se continuó el tratamiento una vez que los pacientes fueron dados de alta en el hospital. En algunos enfermos se continuó el control de la presión arterial después de interrumpida la administración de la droga o agregando cloruro de sodio a la dieta. Los enfermos ambulatorios fueron controlados con intervalos que variaron de tres a diez días, y los internados diariamente.

En todos los casos se trató de reducir al mínimo la influencia psíquica del tratamiento. Es de notar que se consideraron como cifras tensionales previas al tratamiento sólo aquellas obtenidas después de varios días o semanas de dieta hiposódica, complementada con el reposo en los enfermos internados; ello es importante, pues en muchos casos, especialmente en los pacientes hospitalizados, dichas cifras eran inferiores a las comprobadas en los primeros días.

Se inició entonces la administración de Apresolina, dando una dosis de 25 mg. (en algunos casos una dosis aun inferior) después de cada una de las

APRESOLINA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

cuatro comidas del día; las dosis fueron aumentadas en 25 mg. semanalmente, pero en algunos casos, especialmente en los ambulatorios, los intervalos fueron prolongados o menor el aumento de la dosis debido a la intensidad de los efectos secundarios. En algunos enfermos se llegó sólo a una dosis diaria relativamente baja (200 mg.) por considerarse suficiente el efecto logrado, pero en muchos de los pacientes ambulatorios la dosis fué limitada por la intensidad de los efectos secundarios, de tal modo que sólo 9 de los 29 enfermos recibieron dosis de 400 mg. o más por día, mientras que en 11 de los 14 enfermos internados se alcanzó o excedió la dosis de 600 mg. por día. De los 29 pacientes ambulatorios, 12 debieron interrumpir el tratamiento por intolerancia, y en los 17 restantes el T.M. de dosis diaria fué 245 mg.; los 14 pacientes internados toleraron muy bien la medicación, siendo el T.M. de dosis diaria 625 mg.

Análisis estadístico. — A pesar del reducido número de enfermos estudiados, se aplicaron fórmulas corrientes de cálculo estadístico para lograr una mejor valoración de los resultados. Se utilizaron las siguientes fórmulas:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n - 1}}$$

σ = desviación standard de los términos medios.

Σ = suma.

d = diferencia de los valores individuales con el término medio de estos valores.

n = número de observaciones.

$$\sigma_m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

σ_m = desviación standard del término medio.

$$D = \frac{T.M._1 - T.M._2}{\sqrt{(\sigma_{m1})^2 + (\sigma_{m2})^2}}$$

T.M.₁ y T.M.₂ = términos medios aritméticos.

σ_{m1} y σ_{m2} = desviación standard de los términos medios.

D = diferencia, que será "significativa" cuando sea mayor de 3 (la diferencia de los términos medios debe ser tres veces mayor que la desviación standard de la diferencia).

RESULTADOS

De los 29 enfermos que hicieron tratamiento ambulatorio, 12 no toleraron la medicación, de modo que nos referiremos sólo a los 17 casos restantes (cuadro I). En 8 de estos casos los resultados pueden conceptuarse como muy buenos, en otros 5 como buenos y en 4 como mediocres, aunque también éstos mostraron un descenso de la presión arterial. Sólo en 2 casos la tensión diastólica llegó a un nivel normal, y ello no ocurrió en ningún caso respecto a la tensión sistólica.

Los 14 pacientes que cumplieron el tratamiento durante su internación en el hospital toleraron muy bien la medicación; el cuadro II resume los resultados obtenidos en estos casos. En 7 de estos pacientes los resultados pueden conceptuarse como muy buenos, en 3 como buenos y en 4 mediocres. En 3 casos la tensión diastólica llegó al nivel normal, y en uno de ellos puede considerarse un resultado similar para la tensión sistólica.

El gráfico N^o 1 (fig. 1) objetiva los resultados obtenidos en los enfermos internados; cada flecha representa un caso y la longitud de la flecha expresa el descenso de la tensión sistólica y diastólica durante el tratamiento.

Cuadro I

	Antes del tratamiento		Durante el tratamiento		% de reducción del exceso		Dosis (mg.)
	Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica	S	D	
1	220	115	170	85	62	100	300
2	207	103	173	76	31	100	400
3	230	140	180	100	55	80	600
4	220	110	180	94	50	80	300
5	230	110	170	95	66	80	240
6	230	140	170	102	86	76	800
7	210	130	162	100	68	75	600
8	225	140	157	105	80	70	600
9	208	126	170	104	56	61	150
10	200	110	172	97	47	65	120
11	210	115	185	100	36	60	300
12	180	115	160	100	50	60	200
13	205	110	170	100	54	50	175
14	200	125	170	110	50	43	400
15	260	150	220	125	33	41	800
16	228	131	205	113	26	41	500
17	195	130	165	115	55	37	400

Hemos adoptado como criterio para juzgar los resultados el “porcentaje de reducción del exceso de tensión arterial”. Por ejemplo, si un enfermo tiene una tensión sistólica de 240 mm. de Hg., siendo 140 mm. el valor normal, existe un exceso de tensión sistólica de 100 mm.; por lo tanto cada 10 mm. que disminuye la presión arterial equivalen, en este caso, a un 10 % de reducción del exceso de tensión sistólica, siendo evidente que si la presión no se modifica el porcentaje de reducción es 0 (0 %), y si desciende hasta el valor normal desaparece el exceso de tensión y el porcentaje de reducción es 100 (100 %).

El gráfico N^o 2 (fig. 2) resume los resultados obtenidos en los pacientes internados y en los ambulatorios que toleraron la medicación. En la primera serie el T. M. de tensión sistólica antes del tratamiento era 205 mm. Hg. y durante el tratamiento 178 mm. Hg.; el T. M. del porcentaje de reducción de la tensión sistólica fué 45 %. En cuanto a la tensión diastólica las cifras T. M. fueron 129 y 102 mm. Hg. y el término medio del porcentaje de reducción del exceso

APRESOLINA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

de presión 72 %. En los 17 casos ambulatorios el T. M. de tensión sistólica antes del tratamiento fué 215 mm. Hg. y durante el tratamiento 175 mm. Hg., y el término medio de tensión diastólica 124 y 101 respectivamente; el T. M. del porciento de reducción del exceso de presión sistólica fué 53 % y del exceso de presión diastólica 66 %.

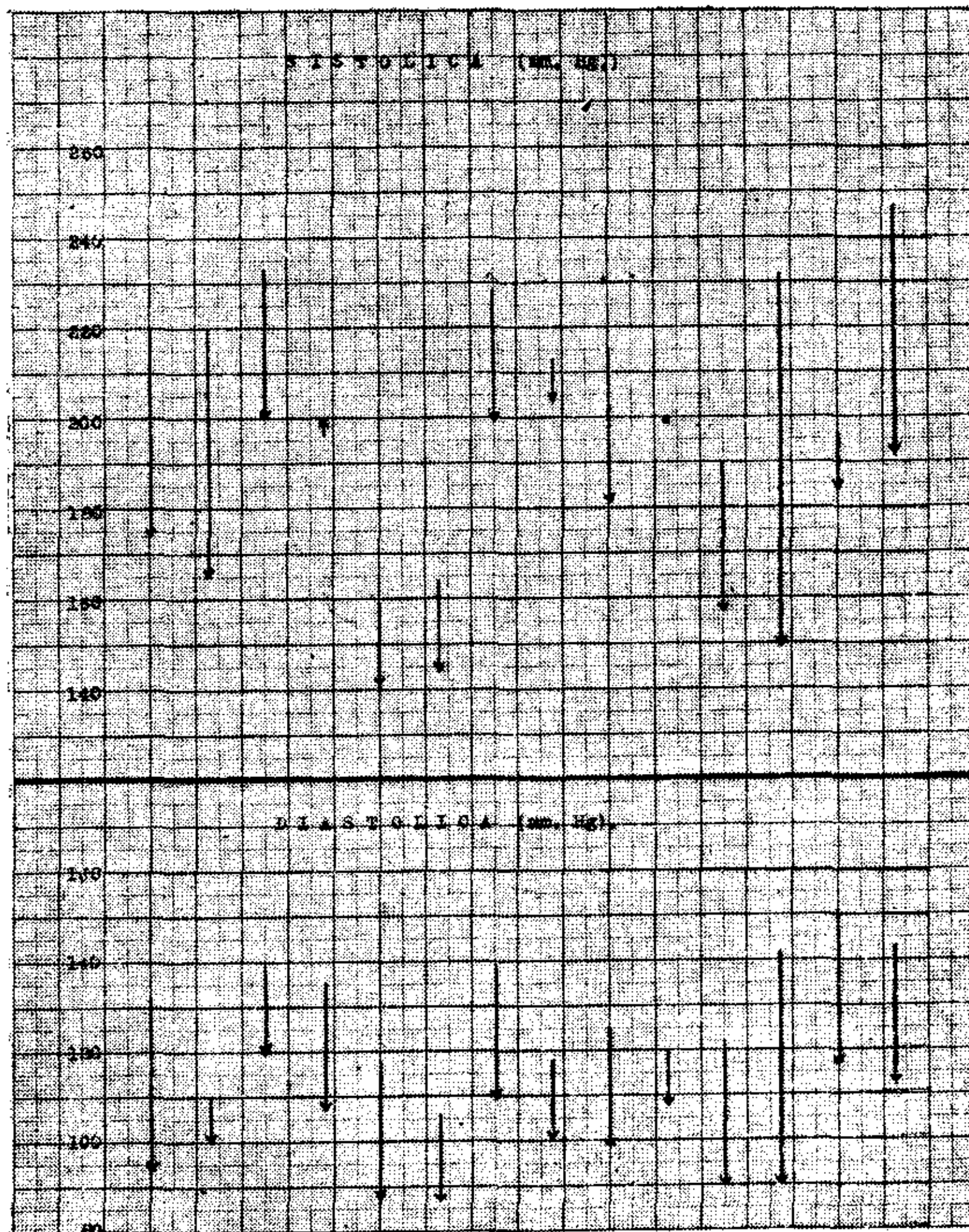


Figura 1.— Cada flecha representa uno de los 14 enfermos internados. La extremidad superior de la flecha expresa la presión arterial antes de iniciar el tratamiento, siendo el término medio de varios días de observación, precedidos de no menos de dos semanas de reposo y dieta hiposódica. La extremidad inferior de la flecha indica el término medio de presión mientras se administra una dosis suficiente de la droga. La longitud de la flecha indica el descenso de la presión arterial durante el tratamiento.

El gráfico N^o 3 (fig. 3) corresponde al caso N^o 12 de los enfermos internados y representa un ejemplo típico del progresivo descenso de la tensión sistólica y diastólica durante 50 días de tratamiento, alcanzándose dosis de 800 mg. por día.

El gráfico 4 (fig. 4) corresponde al enfermo N^o 1 de la misma serie y representa otro ejemplo característico del descenso de la

Cuadro II

	ANTES DEL TRATAMIENTO						DURANTE EL TRATAMIENTO						% de reducción del exceso		Dosis (mg.)
	Sistólica			Diastólica			Sistólica			Diastólica			Mr	Mn	
	T.M.	>	<	T.M.	>	<	T.M.	>	<	T.M.	>	<			
1	200	235	180	132	140	120	175	200	154	94	110	80	42	90	700
2	200	200	200	110	110	110	165	165	165	100	100	100	58	50	250
3	233	240	230	140	140	140	200	200	200	120	120	120	35	40	300
4	196	210	184	135	140	130	200	220	186	108	120	90	7	60	700
5	159	166	155	118	125	110	141	150	130	88	96	80	95	107	800
6	164	172	158	106	112	96	144	150	138	87	90	80	83	119	700
7	228	240	215	139	145	130	199	210	185	110	120	100	33	59	800
8	213	220	204	118	126	110	204	215	190	101	105	98	12	61	750
9	215	220	210	125	125	125	181	190	172	99	102	94	45	74	450
10	200	200	200	120	120	120	199	220	190	108	120	100	2	40	800
11	190	206	164	122	125	118	157	165	140	91	95	80	66	97	600
12	232	235	230	142	145	140	149	160	135	90	98	80	90	100	700
13	196	220	170	151	160	130	184	190	178	117	120	106	21	56	800
14	247	250	240	143	155	135	192	200	185	112	115	110	51	58	600

INTERNADOS

(14 casos)

AMBULATORIOS

(17 casos)

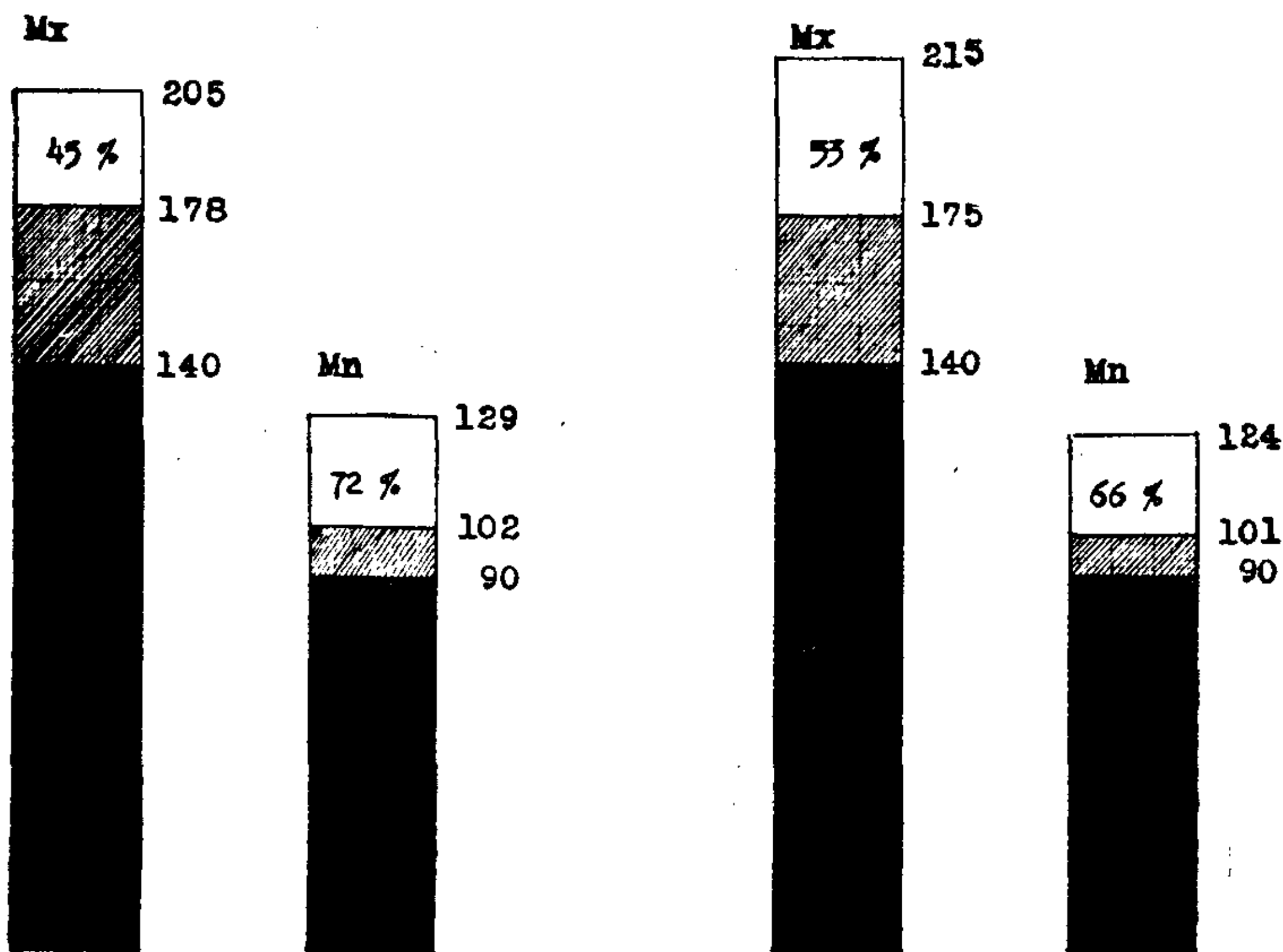


Figura 2. — Por ciento de reducción del exceso de presión arterial. — En cada columna la zona oscura corresponde a la presión normal, la zona rayada al exceso de presión que persistió durante el tratamiento y la zona clara al exceso de presión que fué eliminado con el tratamiento; la cifra incluida en la última zona de cada columna expresa el por ciento de reducción del exceso de presión arterial.

APRESOLINA EN LA H. PERTENSIÓN ARTERIAL

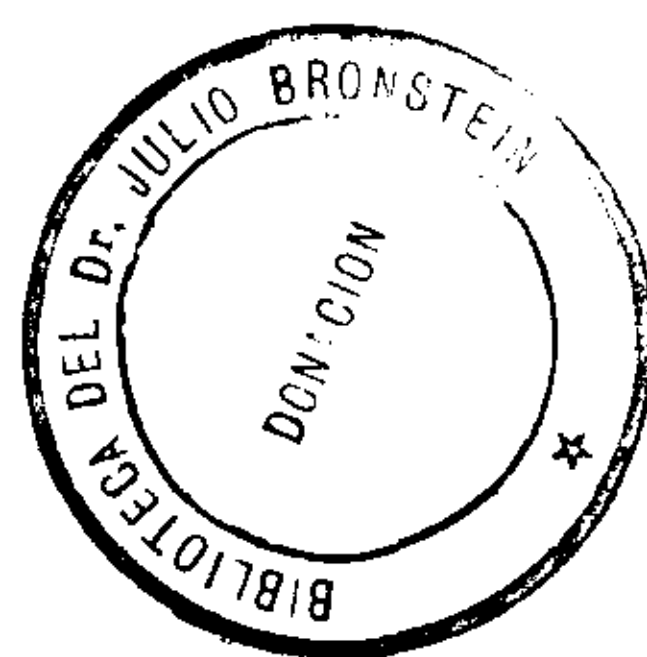
presión arterial provocado por la Apresolina, y, al mismo tiempo, muestra el progresivo aumento de la presión al interrumpir la medicación. Es de notar que durante la dosis máxima (800 mg. por día) se observa un ligero aumento de la presión que atribuimos a la nerviosidad del paciente por la aparición de efectos secundarios de la droga, lo cual obliga a disminuir suavemente la dosis.

El cálculo estadístico fué realizado sólo en los enfermos internados, ya que en ellos la observación diaria permitió obtener un número de determinaciones de la presión antes y durante el tratamiento que eliminara cualquier duda; la aplicación de las fórmulas

Cuadro III
DIFERENCIA SIGNIFICATIVA

CASO	SISTOLICA	DIASTOLICA
1	2,77	8,88
2	∞	∞
3	2,24	∞
4	0,99	4,65
5	10,34	10,56
6	7,52	5,08
7	6,86	12,50
8	1,72	6,61
9	6,17	13
10	0,47	2,33
11	2,65	10,80
12	21,47	14,21
13	1,60	6,34
14	8,08	3,72

Casos significativos: 7	Casos significativos: 13
Casos NO significativos: 7	Casos NO significativos: 1



ANÁLISIS ESTADÍSTICO de las cifras de presión arterial previas al tratamiento y de las obtenidas durante la administración de una dosis útil de droga. La diferencia es significativa cuando el resultado es mayor de 3

en esos 14 casos reveló una "diferencia significativa" entre las cifras previas y las obtenidas durante la administración de la droga. El cuadro 3 muestra el resultado del análisis estadístico en cada uno de los 14 casos internados; hacemos notar que las habituales fluctuaciones de la tensión sistólica, mucho mayores que las de la tensión diastólica, modifica la curva de Gauss y que, lógicamente, siendo mayor la dispersión de los valores aumenta la desviación standard. Creemos que ello influye en los resultados, pues sólo en siete casos se obtuvo diferencia significativa respecto a la tensión sistólica, mientras que ello ocurrió en 13 casos respecto a la tensión

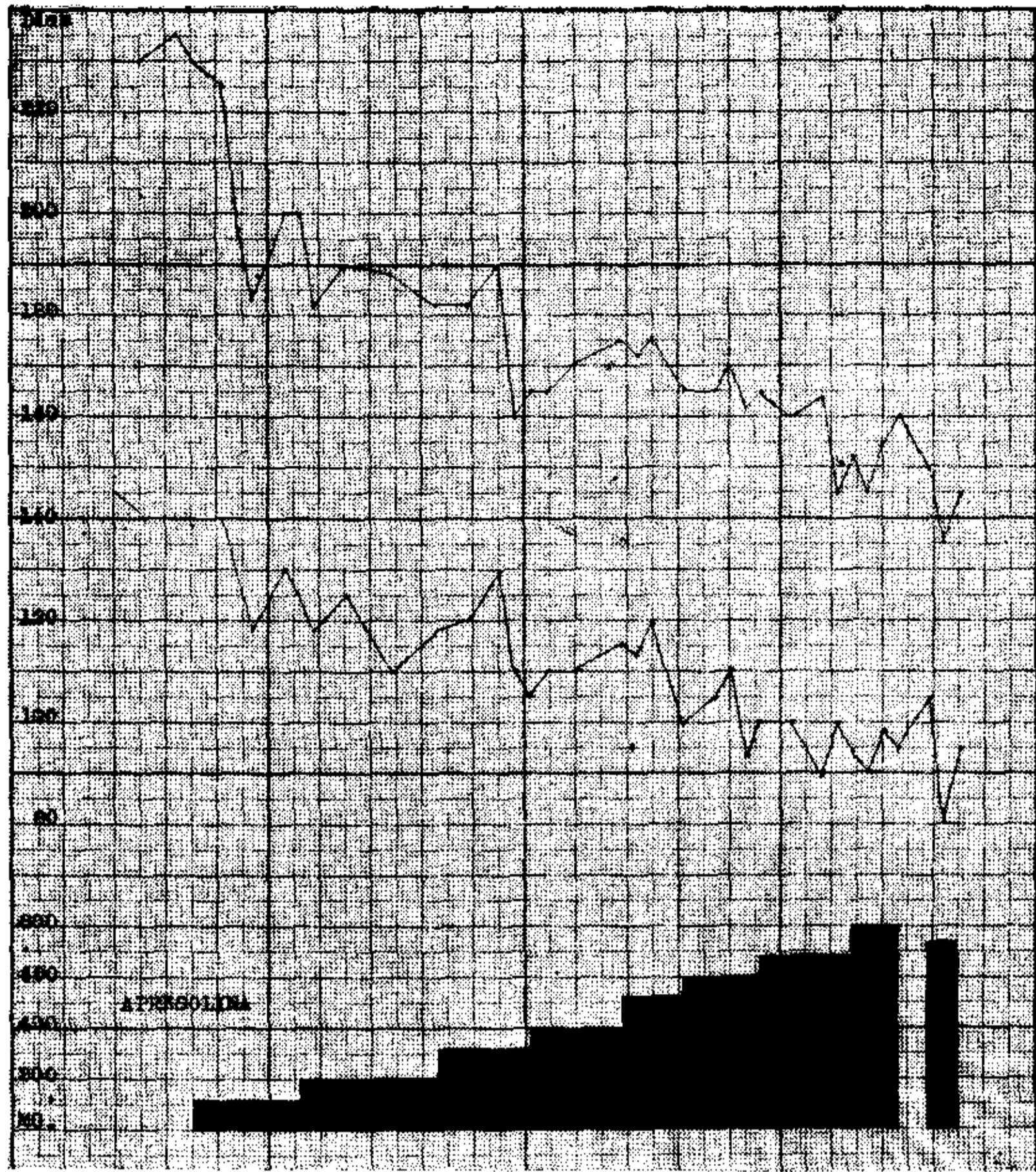


Figura 3. — Ejemplo típico del progresivo descenso de la presión arterial durante el tratamiento.

diastólica; sin embargo, no es éste el único factor, pues es evidente que la Apresolina provoca un descenso relativamente mayor de la tensión diastólica.

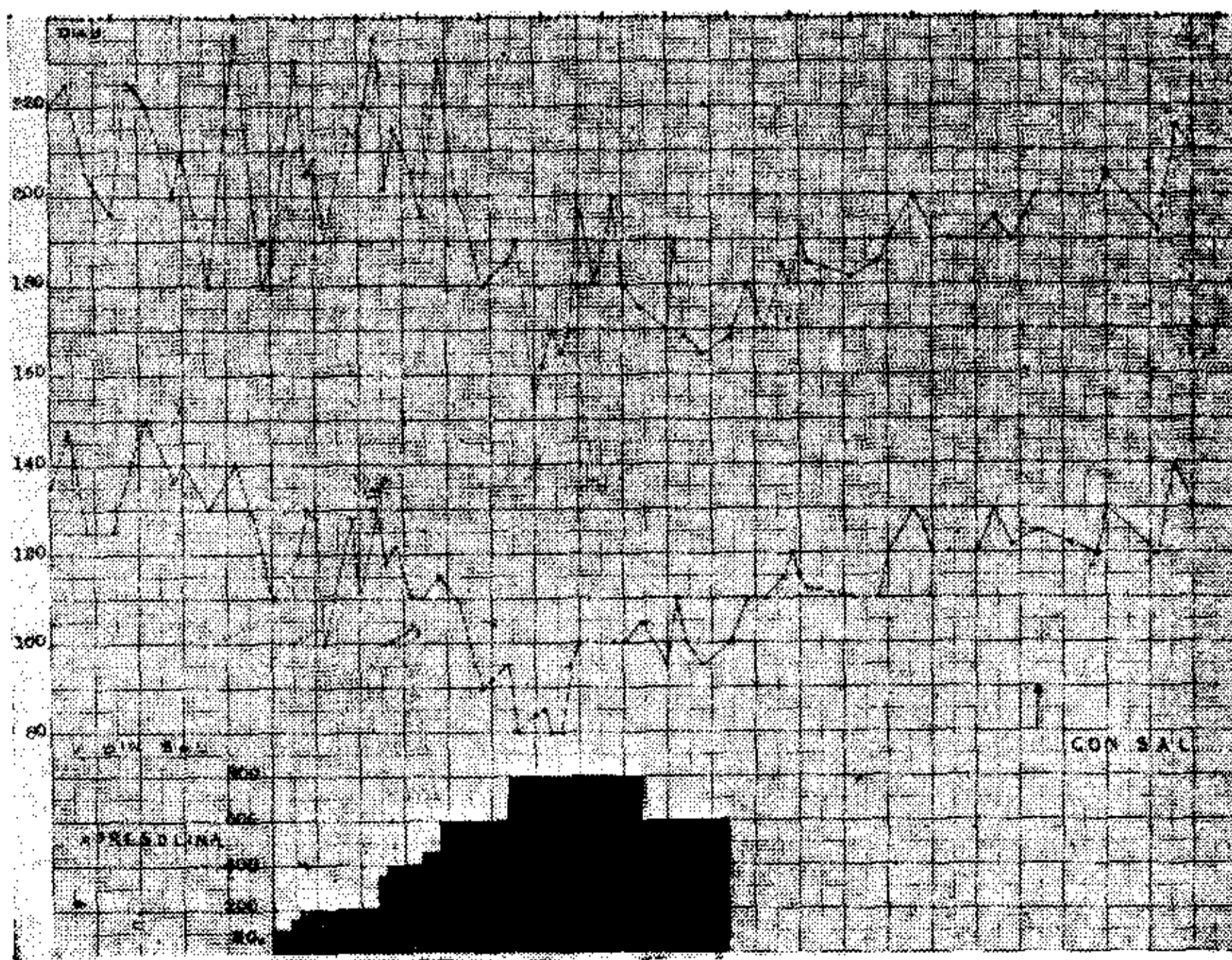


Figura 4. — Otro ejemplo de descenso de la presión arterial durante el tratamiento, mostrando, además, el lento ascenso al interrumpir la medicación.

Efecto sobre los síntomas. — En los enfermos ambulatorios es difícil apreciar la mejoría subjetiva, pues la droga, por sí misma, provoca con gran frecuencia numerosos síntomas colaterales, de modo que, en general, aun cuando descienda la presión, los enfermos se sienten peor que antes de iniciar el tratamiento. En cambio, en los enfermos internados, que toleran muy bien la droga, la mejoría de los síntomas fué evidente, especialmente en lo que se refiere a la cefalea.

Efectos sobre los signos. — En términos generales podemos decir que el agrandamiento cardíaco no se modificó durante el período de observación de los enfermos, y que sólo en unos pocos se atenuó el síndrome electrocardiográfico de sobrecarga del ventrículo izquierdo. En cambio, la función renal mejora apreciablemente en muchos casos y las anormalidades del fondo de ojo disminuyen francamente; de los cuatro casos comprendidos en el grupo IV de la clasificación de Keith y Wagener antes del tratamiento, tres presentaron un fondo de ojo correspondiente al grupo II durante la medicación.

Efectos secundarios. Taquifilaxia. — En los enfermos internados la droga fué bien tolerada, observándose ocasionalmente algunos trastornos, atenuados, al iniciar el tratamiento. En cambio, la casi totalidad de los enfermos ambulatorios experimentaron síntomas molestos durante el tratamiento, que obligaron a interrumpir la medicación en 12 de los 29 casos (41 %); de estos síntomas los más frecuentes fueron: cefalea, palpitaciones, anorexia, náuseas y astenia. En un caso apareció durante el tratamiento un síndrome de angor de esfuerzo que desapareció al interrumpir la medicación, y en tres casos que no habían presentado anteriormente manifestaciones de insuficiencia ventricular izquierda se empleó digital debido a síntomas y signos alarmantes (en los tres casos disnea de esfuerzo y taquicardia, en uno de ellos ritmo de galope y ortopnea, a lo que se agregaba alternancia del pulso en otro caso).

Los enfermos internados que continuaron luego tratamiento ambulatorio toleraron relativamente bien la droga, aunque generalmente fué necesario reducir moderadamente las dosis. En ninguno de nuestros pacientes hemos observado una disminución del efecto hipotensor por acostumbamiento a la droga.

DISCUSIÓN

a) *Efecto hipotensor.*

El descenso de la presión arterial observado durante el tratamiento pone en evidencia las propiedades hipotensoras de la droga, pues es difícil atribuir los resultados a otros factores ya que se tomaron precauciones para evitar errores. Es de notar que en varios casos la interrupción del tratamiento provocó un progresivo aumento de la presión arterial, a pesar de mantenerse al enfermo en las mismas condiciones (ambiente hospitalario, reposo, dieta, relación médico-paciente, etc.). Estas observaciones concuerdan con las de otros autores, incluso de los que han recurrido al empleo de placebos¹⁰⁻¹⁷. En algunos enfermos el descenso de la presión se observa precozmente y con pequeñas dosis de la droga, pero en la mayoría de los casos es evidente sólo después de 3 ó 4 semanas de tratamiento y con dosis superiores a 500 mg. por día.

CUADRO IV

<i>Síntomas</i>	Taylor ¹¹	Hagkenschiel ¹⁰	Moyer ¹⁵	Johnson ¹²
Cefaleas	39 %	38 %	37 %	75 %
Anorexia - Náuseas	35 %	12 %	19 %	15 %
Vómitos	15 %	12 %	37 %	30 %
Taquicardia - Palpitaciones .	14 %	18 %	52 %	10 %
Edema	15 %	—	—	10 %
Astenia ("síndrome grippal")	12 %	—	22 %	23 %
Dolores musculares, artralgias	11 %	—	6 %	—
Fiebre	5 %	—	4 %	3 %
Mareo	5 %	—	22 %	15 %
Tromboflebitis	4 %	—	—	—
Diarrea	—	—	7 %	—
Urticaria	—	2 %	—	—
Tufaradas	—	2 %	—	23 %
Lagrimco	—	2 %	—	—
Disnea	—	—	22 %	—
Nerviosidad	—	—	15 %	—
Hormigueo de extremidades	—	—	15 %	20 %
Angor	5 %	—	7 %	5 %
Infarto de miocardio	4 %	2 %	2 %	—

b) *Efectos colaterales.*

Todos los autores concuerdan en que la Apresolina provoca a menudo molestos síntomas secundarios; el cuadro N^o IV da una

idea de su diversidad y frecuencia. Sin embargo, en los estudios realizados por otros autores no se ha llamado la atención sobre la distinta tolerancia a la droga en los enfermos internados y ambulatorios, aunque se ha expresado que los efectos colaterales parecen agravarse por el ejercicio¹⁴, y recientemente Wald y col.²⁰ mencionan expresamente la escasa tolerancia a la droga durante el tratamiento ambulatorio. En nuestra serie de enfermos los efectos secundarios de la droga fueron de grado muy distinto según se tratara de pacientes internados o ambulatorios. Los primeros toleraron muy bien la medicación, observándose en algunos casos trastornos atenuados que no dificultaron el plan terapéutico; así, en estos 14 enfermos el término medio de dosis diaria fué 625 mg. y en 11 de ellos se administró una dosis que osciló entre 600 y 800 mg.; en cambio, casi todos los pacientes ambulatorios experimentaron durante el tratamiento síntomas muy molestos que no siempre se consiguió aminorar con las medidas recomendadas por otros autores (antihistamínicos, analgésicos, ergotamina asociada a cafeína, etc.) ; los síntomas secundarios más frecuentes fueron cefalea, palpitations, anorexia, náuseas y astenia, las cuales fueron de intensidad tal que obligaron a interrumpir el tratamiento en 12 de los 29 casos (41 %) y dificultaron la administración de la droga en los restantes, de tal modo que en estos enfermos el término medio de dosis diaria fué sólo 245 mg. y sólo 5 pacientes soportaron una dosis de 600 mg o más por día.

La revisión bibliográfica de los casos tratados con Apresolina en condiciones ambulatorias demuestra que existe un porcentaje elevado de intolerancia en todas las series: 26 %¹⁴, 27 %²⁰, 30 %¹⁷, 35 %¹², 40 %¹⁰ y 53 %⁸.

c) *Influencia de la dieta hiposódica.*

Tal como había sido ya sugerido por Schroeder⁸, creemos que una dieta pobre en sodio refuerza francamente el efecto hipotensor de la Apresolina; esta convicción fué adquirida desde nuestras primeras experiencias con la droga, de modo que todos los casos incluidos en este estudio cumplieron una dieta hiposódica desde no menos de 15 días antes de iniciar el tratamiento. En algunos casos se efectuó el tratamiento alternando períodos de dieta normal e hiposódica (fig. 5). La dieta hiposódica sin Apresolina descende moderadamente la presión arterial, pero el descenso es manifiesto

cuando se agrega la droga; si se continúa administrando la misma dosis de Apresolina y se agrega sal a la dieta, la presión arterial asciende casi al nivel inicial y generalmente asciende algo más si, entonces, se suprime la sal y se interrumpe la administración de Apresolina. No parece tratarse de una suma de efectos, sino de una verdadera potencialización de la droga por la restricción del sodio.

Nuestras conclusiones concuerdan con las publicadas recientemente por Gill y colaboradores²¹, quienes obtienen buenos resultados empleando sólo 100 a 400 mg. de Apresolina por día (T. M. 214 mg.), asociada a dieta hiposódica, o administrando al mismo tiempo resinas de intercambio de cationes.

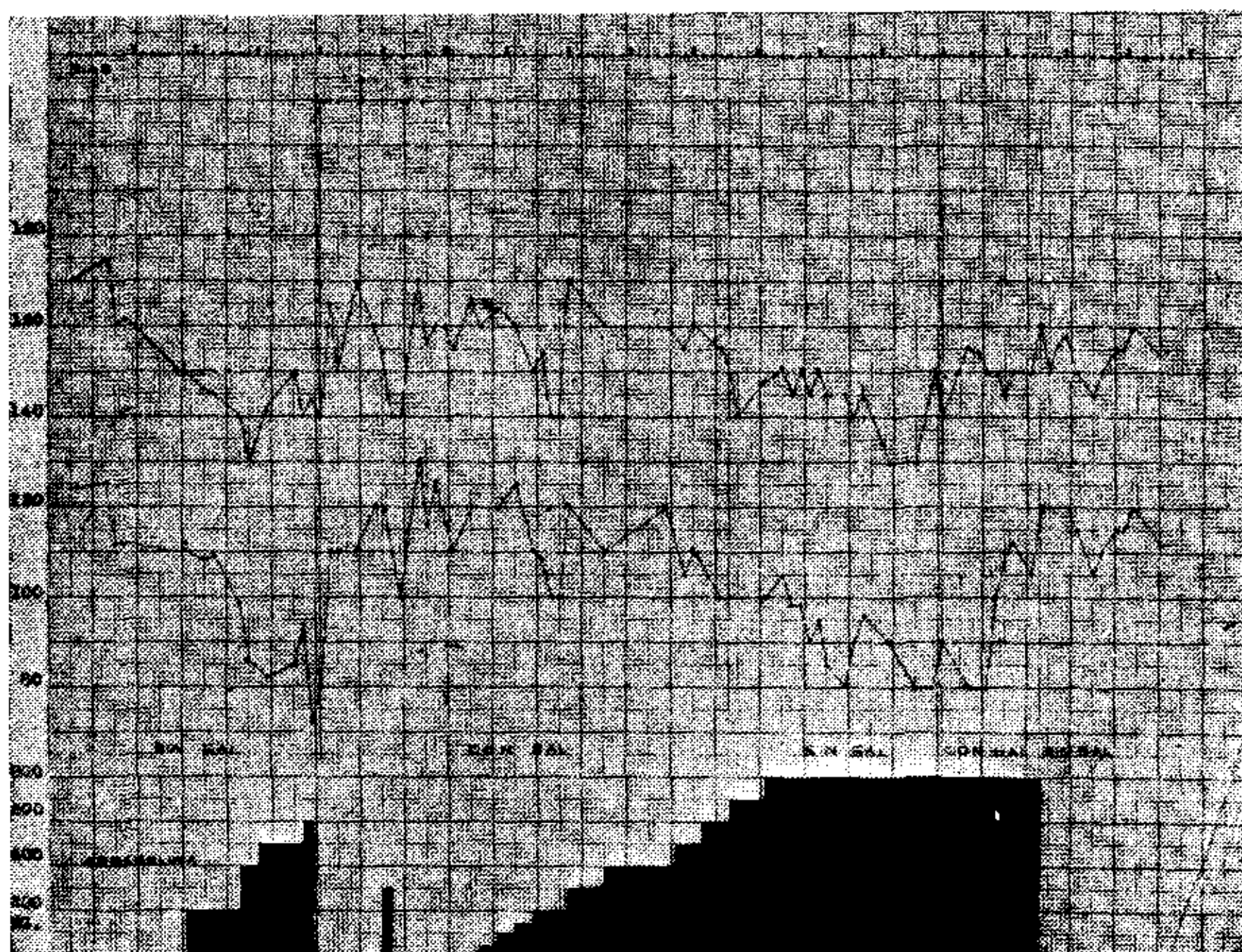


Figura 5. — Influencia de la dieta hiposódica en el tratamiento con Apresolina. — Ejemplo demostrando que los mejores resultados se obtienen durante los períodos de dieta hiposódica asociada a la administración de Apresolina. Si se agrega cloruro de sodio a la dieta y se mantiene la misma dosis de la droga la presión arterial aumenta.

d) *Taquifilaxia.*

Nosotros, como otros autores¹⁰⁻¹¹⁻¹⁷, no hemos observado ningún caso de disminución de efecto hipotensor por acostumbamiento a la droga, pero el hecho fué citado por Grimson⁶, Johnson⁴⁴ y Moyer¹⁵. Recientemente Taylor y col.²², después de 30 meses de observación, citan 5 casos de acostumbamiento sobre 54 casos.

e) *Precauciones en el empleo de la Apresolina.*

Todos los enfermos tratados con Apresolina deben ser mante-

nidos bajo estricta vigilancia médica, pues pueden producirse accidentes graves, aun mortales²³. La droga tendría un efecto similar a los pirógenos²⁴, disminuyendo la resistencia periférica y aumentando el volumen minuto, lo que se acompaña de taquicardia; ello explica nuestra observación referente a la influencia nociva de la medicación cuando existe insuficiencia ventricular izquierda inaparente o manifiesta, circunstancia que obliga a extremar las precauciones. Por otra parte, el aumento del volumen minuto, la disminución de la eficacia cardíaca por la taquicardia y el aumento de la demanda metabólica del miocardio, originan una insuficiencia coronaria relativa, mientras que la misma taquicardia, la disminución de la tensión diastólica y la arterioesclerosis coronaria que a menudo coexisten en estos enfermos, originan una real disminución del aporte coronario; se explica así que en el curso de la medicación pueda aparecer o agravarse un síndrome de angina de pecho¹¹⁻¹²⁻¹⁵⁻²⁰, e, incluso, que se hayan citado varios casos de infarto de miocardio¹⁰⁻¹¹⁻¹⁵, lo cual hace aconsejable que la droga no se emplee cuando existe manifiesta insuficiencia de la circulación coronaria.

f) *Resultados.*

Ya hemos expresado que en lo referente a los resultados obtenidos existe diversidad de opiniones entre los autores que han publicado su experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial con Apresolina, pues si bien algunos obtienen resultados muy buenos o buenos⁸⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁻¹³⁻²¹⁻²⁵ para otros sería mediocres¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁻²⁶ y aun pobres o nulos¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰.

En nuestros pacientes, de los 17 enfermos que toleraron la medicación en condiciones ambulatorias se obtuvo un efecto hipotensor conceptuado como muy bueno en 8 casos, bueno en 5 casos y mediocre en 4, aunque también en éstos se observó un descenso de la presión arterial; de los 14 pacientes tratados durante su internación en el hospital, el efecto hipotensor fué muy bueno en 7, bueno en 3 y mediocre en 4 casos. En los enfermos ambulatorios el término medio de reducción del exceso de presión sistólica fué 53 % y de la diastólica 66 %, mientras que en los internados fué respectivamente 45 % y 72 %.

Como puede observarse, en los enfermos ambulatorios se obtuvo un descenso de la presión de grado similar al logrado en

los pacientes internados, pero el resultado es más significativo en los últimos por tratarse de casos de hipertensión arterial severa o maligna. Creemos que en estos resultados influye la distinta tolerancia a la droga en uno y otro grupo, lo que hizo posible administrar dosis mayores en los enfermos internados.

Aunque nuestra experiencia no nos permite abrir juicio sobre los resultados alejados y la influencia de la medicación sobre la duración de la sobrevida de estos pacientes, creemos útil citar la opinión de Taylor y colaboradores²²; para estos autores el efecto hipotensor se mantiene a los 30 meses de iniciar el tratamiento y en los 43 enfermos que respondieron a la droga la mortalidad fué 7 %, cifra que ascendió al 34 % en los 32 casos que no respondieron.

g) *Comparación entre el efecto de la Apresolina y del veratrum viride (Veriloid).*

Anteriormente hemos publicado nuestras conclusiones respecto al tratamiento de la hipertensión arterial con veratrum viride (Veriloid)²⁷. En lo que respecta al tratamiento de la hipertensión arterial severa o maligna, si bien existen variaciones individuales, creemos que la Apresolina posee un efecto hipotensor más potente, especialmente respecto a la presión diastólica; esta droga debe ser preferida, sobre todo si el tratamiento es iniciado manteniendo al enfermo en reposo absoluto. En cambio, en los casos de hipertensión arterial de menor gravedad tratados ambulatoriamente, ambas drogas poseen un efecto hipotensor similar, pero el veratrum viride es mejor tolerado y proporciona una mejoría subjetiva que contrasta con la sensación de malestar debida a los efectos secundarios de la Apresolina ;esta conclusión tiene valor sólo en términos generales, pues muchos enfermos fueron tratados sucesivamente con ambas drogas, obteniéndose mejores resultados con una u otra, por lo cual resulta difícil afirmar "a priori" cual será más eficaz en un caso particular. Por otra parte, no debemos olvidar que el acostumbramiento a la droga es más frecuente cuando se emplea veratrum viride, lo que obliga a reemplazar la medicación.

h) *Tratamientos combinados.*

Las diversas drogas empleadas en el tratamiento de la hipertensión arterial no se excluyen, sino que muchas veces se complementan, por lo cual es útil su asociación (Wilkins²⁸). Nuestra expe-

riencia de los últimos meses nos ha convencido de que en la hipertensión arterial de moderada gravedad y aun en la severa, es útil recurrir a la asociación de dos o más drogas (Apresolina, veratrum viride, Rauwolfia Serpentina) guiándose en la elección del medicamento y la dosificación por la gravedad del caso y la respuesta obtenida. En la hipertensión arterial severa o maligna la droga de elección, aunque no la única eficaz, es el hexametonio, obteniéndose los mejores resultados cuando se asocia a la Apresolina ⁷⁻¹⁵.

RESUMEN

Se estudió la acción de la Apresolina en 43 casos de hipertensión arterial; de ellos 29 hicieron tratamiento ambulatorio y 14 lo hicieron en reposo absoluto.

En los pacientes ambulatorios la droga provoca efectos secundarios intensos, que obligaron a interrumpir la medicación en 12 de los 29 casos (41 %); en los restantes, los efectos secundarios dificultaron el tratamiento, siendo el término medio de dosis diaria 245 mg. (sólo en 9 casos se alcanzó la dosis de 400 mg. por día). En cambio, en los pacientes internados, la tolerancia fué muy buena; el término medio de dosis diaria fué 625 mg. y en 11 casos se administró una dosis que osciló de 600 a 800 mg. En los enfermos internados el término medio de presión arterial antes del tratamiento fué 205/129 y durante la acción de la dosis útil 178/102; el porcentaje de reducción del exceso de la tensión sistólica fué 45 % y de la diastólica 72 %. En los ambulatorios que toleraron la medicación el término medio de presión fué 215/124 antes del tratamiento y 175/101 después, siendo el porcentaje de reducción del exceso de presión sistólica y diastólica 53 y 66 % respectivamente.

Se considera que la Apresolina es una droga útil en el tratamiento de la hipertensión arterial, especialmente cuando es asociada a una dieta hiposódica.

BIBLIOGRAFIA

1. Gross, F., Druey J., Meier, R. — "Experientia". 1950, 6, 19.
2. Freis, E. D., Finnerty, F. A. — "Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.". 1950, 75, 23.
3. Reubi, F. C. — "Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.". 1950, 73, 120.
4. Hafkenschiel, J. H., Friedland, C. K., Yobbagy, Crumpton, C. W. — "J. Pharm. & Exper. Therap.". 1951, 103, 345.

5. Craver, B. W., Yonkman, F. F. — "Federation Proc.". 1950, 9, 323.
6. Grimson, K. S., Chittum, J. R., Metcalf, B. H. — "Federation Proc.", 1950, 9, 279.
7. Schroeder, H. A. — "Arch. of Int. Med.". 1952, 523, 89.
8. Schroeder, H. A. — "Circulation". 1952, 5, 28.
9. Taylor, R. D., Page, I. H., Corcoran, A. C. — "Arch. of Int. Med.". 1951, 88, 1.
10. Hafkenschiel, J. H., Lindauer, M. A. — "Circulation", 1953, 7, 52.
11. Taylor, R. D., Dustan, H. P., Corcoran, A. C. Page, I. H. — "Arch. of Int. Med.". 1952, 90, 734.
12. Johnson, R. P. — "Am. Heart J.", 1953, 46, 593.
13. Kleh, J., Fazekas, J. F. — "Am. J. of the Med. Sc.", 1954, 227, 57.
14. Johnson, R. L., Freis, E. D., Schnaper, H. W. — "Circulation". 1952, 5, 833.
15. Moyer, J. H. — "Arch. of Int. Med.". 1953, 91, 419.
16. Grob, D., Langford, H. G. — "Circulation". 1953, 8, 205.
17. Merrill, D. H., Kenyon, K. — "Am. J. of the Med. Sc." 1953, 226, 623.
18. Shapiro, A. P., Grollman, A. — "Circulation". 1953. 8, 188.
19. Khan, M. A. — "Br. M. J.". 1953, 1, 27.
20. Wald, M. H., Fierro, M. I., Keeton, K. W. — "Am. Heart J.". 1953, 46, 861.
21. Gill, R. J., Garfield, G. D., Reinhardt, D. J. — "Am. J. of the Med. Sc.". 1954, 227, 249.
22. Taylor, R. D., Corcoran A. C., Dustan, H. P., Page I. H. — "Arch of Int. Med.", 1954, 93, 705.
23. Cohen, B. M. — "Am. Heart J.", 1953, 45, 931.
24. Freis, E. D., Rose, J. C., Higgins, T. F., Finnerty, F. A., Kelley, R. T., Partenope, E. A. — "Circulation", 1953, 8, 199.
25. Esselier, A. F., Lüscher, W., Morandi, J. — "Schweiz. med. Wchnschr.". 1953, 83, 340.
26. Grimson, K. C., Orgain, E. S., Row, C. R., Sieber, H. A., — "J.A.M.A.". 1952, 149, 215.
27. Vedoya, R., Copello, C. E. Nesi, C. T., Mendelzon, J. — "La Semana Médica". 1954, 104, 85.
28. Wilkins, R. W. — "Ann. of Int. Med.". 1952, 37, 1144.

R É S U M É

On étudia l'action de l'apresoline dans 43 cas d'hypertension artérielle.

Dans les malades ambulatoires la drogue provoqua des effets secondaires intenses, qui obligèrent à interrompre la médication dans 12 des 29 casos (41%); dans les autres les effets secondaires dificultèrent la traitement etant la moyenne de la dose par jour de 235 mg. (seulement dans 9 cas on atteignit la dose de 400 mg. par jour).

Par contre dans les malades internes la tolérance fut très bonne; la moyenne de la dose du jour fut de 625 mg. et dans 11 cas on atteignit ou surpassa la dose de 600 mg. Dans les malades internés elle fut de 205/129 et pendant l'action de la dose utile de 178/102; le pourcentage de la réduction de la tension systolique fut de 45% et de la diastolique 72%. Chez les malades

APRESOLINA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

ambulatoires qui tolèrent la médication, la moyenne de la pression fut 215/124 avant le traitement et 175/101 après étant le pourcentage de réduction de la pression systolique de 53 et 66% respectivement.

On considère que l'Aprésoline est une drogue utile pour le traitement de l'hypertension artérielle, spécialement quand elle est associée à une diète hyposodique.

S U M M A R Y

The action of Apresoline administration was studied in 29 ambulatory and in 14 bed-resting hypertensive patients.

In ambulatory patients, the drug produced side effects requiring its discontinuance in 12 out of 29 cases (41%); in the remaining patients, side effects made management difficult. The average daily dose was 245 mg and in only 9 cases was it 400 mg/day. In hospitalized patients, tolerance was better; the average daily dose was 625 mg, in 11 cases being 600 mg or more. In hospitalized patients, average control blood pressure was 205/129 and it was 178/102 during the therapeutic trial; the increased blood pressure being reduced by 45% (systolic) and 72% (diastolic). In ambulatory patients which could tolerate the drug, average control blood pressure was 215/124 and 175/101 after treatment; the increased blood pressure being reduced by 53% (systolic) and 66% (diastolic).

It is thought that Apresoline is a useful drug in the treatment of arterial hypertension, especially when associated with a low sodium diet.

ZUSAMMENFASSUNG

Man untersuchte die Wirkung von Apresolina an 43 Fällen von arteriellem Hochdruck. Bei den Ambulanzpatienten rief das Mittel heftige Nebenerscheinungen hervor, die in 12 der 29 Fälle (41%) zur Abgabe der Medikation zwangen. Bei den übrigen erschwerten die Nebenerscheinungen beträchtlich die Behandlung, wobei die tägliche Durchschnittsgabe 245 mg war (nur in 9 Fällen gelangte man zur täglichen Gabe von 400 mg); Hingegen war bei den internierten Fällen die Toleranz sehr gut; im Durchschnitt war die tägliche Gabe 625 mg und bei 11 Fällen erreichte oder überschritt die Dosis 600 mg. Bei den internierten Kranken war der Durchschnitt der arteriellen Blutdruckes vor der Behandlung 205/129 und während der Wirkung der Nutzdosis 178/102; der Prozentsatz der Senkung des systolischen Überdrucks war 45% und des diastolischen 72%. Bei den ambulanten Patienten, die das Mittel vertrugen, war der Durchschnitt des Druckes 215/124 vor der Behandlung und 175/101 nachher, die Senkung des systolischen und diastolischen Überdrucks betrug 53% beziehungsweise 66%.

Man ist der Ansicht, dass Apresolina ein nützliches Mittel zur Behandlung des arteriellen Hochdrucks ist, speziell in Verbindung mit natriumarmer Diät.