

ESTUDIO CLINICO DE LOS EFECTOS DE LA HYDERGI- NA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL *

por los doctores

BLAS MOIA y EDISON A. OTERO

Después que en 1934 Goldblatt¹ propuso su clásico método de producir experimentalmente hipertensiones arteriales de larga duración mediante la oclusión parcial de la arteria renal, pareció entreverse, justificadamente, la solución del problema patogénico y, tal vez, terapéutico de la hipertensión arterial humana.

Desde entonces numerosos investigadores trabajaron afanosamente para descubrir el mecanismo humoral de esta hipertensión experimental y muchas de estas investigaciones se extendieron a la patología humana. Así se descubrieron y se siguen descubriendo numerosas sustancias de indiscutible acción hipertensora^{2, 3, 4, 5, 6}. Desgraciadamente, sin embargo, a pesar de tan valiosos e interesantes hallazgos, escasa o nula ha sido su contribución en el terreno terapéutico.

La simpaticectomía quirúrgica, propuesta por Bruning en 1923⁷ y luego ampliamente difundida y perfeccionada por los cirujanos estadounidenses, al proporcionar éxitos terapéuticos indiscutibles, siguió, aún en la era "nefrógena" de la hipertensión, demostrando la importancia de los factores nerviosos en la génesis de ciertos casos de la denominada hipertensión arterial esencial humana.

El conocimiento más íntimo de los mediadores neuro-hormonales que intervienen durante la actividad simpática, así como el descubrimiento de potentes drogas simpaticolíticas capaces de hacer descender la hipertensión arterial humana aún con compromiso renal, ha vuelto a actualizar justificadamente la importancia de los factores neuroendócrinos en la génesis de la enfermedad hipertensiva.

De acuerdo con las juiciosas conclusiones de Raab⁸, la deno-

* Pabellón de Cardiología "L. H. Inchauspe" - Policlínico Ramos Mejía. Buenos Aires.

minada hipertensión "esencial" podría ser engendrada por la interrelación de los siguientes factores:

1) Exagerada liberación neuro-secretora de catecolaminas adre-nosimpácticogénicas, principalmente noradrenalina. Los estímulos responsables de esta hiperactividad neuro-hormonal, provendrían, a) de las zonas preso-receptoras (hipodistensión por alteraciones vasculares locales), b) corteza cerebral y ganglios subcorticales (hipertensión psicogenética) y c) "centros" vaso-constrictores cerebrales (hiperexcitabilidad por mala irrigación sanguínea, etc.).

2) Exagerada actividad adreno-cortical con preponderancia absoluta o relativa de mineralocorticoides iniciada probablemente por estímulos neuro-hormonales-hipotálamo-hipófisis y produciendo un incremento de la concentración intracelular de sodio en las paredes arteriales, lo que hace que las mismas respondan a cantidades normales o aumentadas de neuro-hormonas adrenosimpaticogénicas con contracciones hipertensoras exageradas.

3) Sustancias presoras humorales químicamente no identificadas originadas en el riñón, cuando el flujo sanguíneo está disminuído transitoriamente por vasoconstricción neurogénica o permanentemente, por cambios arteriolares escleróticos, causados o agravados éstos a su vez, por la influencia metabólica local deletérea de las catecolaminas adrenosimpaticogénicas constrictoras.

En consecuencia, la terapéutica racional de la hipertensión comprenderá, ya sea: a) psicoterapia, b) agentes bloqueadores ganglionares y drogas simpaticolíticas, disminuyendo la eficacia funcional del mecanismo presor neurosecretor adrenosimpácticogénico, c) simpaticectomía quirúrgica, d) supresión de la sal o deplección artificial hipoadrenocortical del sodio para disminuir las respuestas vasculares contráctiles a los estímulos neuro-hormonales.

Entre las drogas simpaticolíticas, se encuentran los alcaloides del cornezuelo de centeno. Dale⁹, en 1906, describió la acción adre-no-simpaticolítica de la ergotoxina y Rothlin¹⁰ extendió esta acción a la ergotamina que se mostró menos tóxica. Al lado de esta acción simpaticolítica, la ergotamina sigue, sin embargo, produciendo contracción uterina acompañada de hipertensión arterial. En cambio, la hidrogenación de estos alcaloides, además de disminuir notablemente su toxicidad, conserva el efecto simpaticolítico, pero produce relajación de la musculatura uterina y vascular con hipotensión arterial.

Por hidrogenación de los tres alcaloides de la ergotoxina (ergocornina, ergocristina y ergocriptina) Stoll y Hofmann¹¹ obtuvieron el preparado denominado Hydergina, el cual posee las siguientes propiedades terapéuticas fundamentales:

a) Inhibición de la excitabilidad de los órganos efectores para los estímulos adrenérgicos; b) acción vasodilatadora; c) acción sedante peculiar, no narcótica, sobre los centros autónomos psíquicos y nerviosos somáticos.

Con respecto a la acción vasodilatadora, Barcroft y col.¹² llegaron a la conclusión que ella se debe, sobre todo, a la inhibición del centro vasomotor, siendo, en cambio, mínimo el efecto bloqueador periférico sobre las terminaciones nerviosas. En el cerebro, esta acción vasodilatadora cobra especial interés. En efecto. Hafkenchiel y col.¹³ utilizando el método del óxido nitroso, demostraron que, en los pacientes hipertensos, la dihidroergocornina produce considerable reducción de la presión arterial media con significativa disminución de la resistencia vascular cerebral, mientras que el flujo sanguíneo y el metabolismo del oxígeno permanecieron inmodificados. Iguales resultados obtuvieron McCall y Taylor¹⁴ con la Hydergina en toxemias de embarazo.

Basándose en este conjunto de propiedades la droga ha sido ensayada como tratamiento de la hipertensión arterial, variando los resultados obtenidos según los distintos autores, razón por la cual hemos realizado las observaciones que a continuación se relatan.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se hicieron 3 series de ensayos, administrando la droga, a) en gotas por vía gástrica, b) por vía endovenosa y c) en tabletas por vía sublingual exclusivamente o asociada a inyecciones intramusculares.

Todos los pacientes eran hipertensos "esenciales", es decir, sin factor etiológico ostensible y pertenecían a la clientela habitual del Pabellón de Cardiología Inchauspe, estando en asistencia por su hipertensión arterial desde, por lo menos, 5 años. Sus cifras tensionales, reiteradamente verificadas, no habían sufrido en el curso del último año variaciones espontáneas significativas. Sin excepción, habían recibido con anterioridad los clásicos tratamientos sedantes y "vasodilatadores", rutinariamente utilizados antes del empleo de las modernas drogas hipotensoras (veratum viride, Apresolina, Rauwolfia serpentina, hexametonio, etc.) pero estas últimas no fueron previamente ensayadas en ninguno de los pacientes que integran nuestro material.

Cada uno de los enfermos tenía estudio cardio-vascular integral, y mientras se administró la Hydergina, se hicieron reiterados exámenes electrocardiográficos, radiológicos, de fondo de ojo, de la función renal, etc.

HYDERGINA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En los enfermos ambulatorios la presión arterial se midió siempre después de 15 minutos de reposo previo, consignándose en cada oportunidad, antes o durante el tratamiento, las cifras más bajas registradas en cada medición. No se introdujo en caso alguno modificación en la dieta habitual de los pacientes ni en la medicación sedante que venían recibiendo rutinariamente. Al grupo (a) corresponden 16 hipertensos ambulatorios (8 hombres y 8 mujeres), ninguno en fase maligna, con cifras tensionales muy variables y retinopatía de grado 1 a 3; el grupo (b) está integrado por 10 de los pacientes del grupo (c) más un hombre internado con hipertensión arterial en fase maligna, y al grupo (c), corresponden 24 pacientes (12 mujeres y 12 hombres) 20 ambulatorios y 4 internados, también con cifras tensionales muy variables y retinopatía grado 1 a 3. Las características del material pueden verse en los cuadros I y II.

A los enfermos del grupo (a) se les administró exclusivamente la Hydergina por vía gástrica, llegando progresivamente, en el curso de 6 días, a la dosis de 30 gotas 3 veces por día (20 gotas = 1 mg. de alcaloides), manteniendo esta dosificación durante 50 a 60 días.

A los 10 primeros enfermos del grupo (b), antes de iniciar el tratamiento con tabletas sublinguales, se le inyectó 1 cm³ del preparado por vía endovenosa, (1 cm³ = 0,30 mg. de alcaloides), verificando los cambios tensionales de 10 en 10 minutos durante 1 hora. Al enfermo N^o 11, con hipertensión en fase maligna, se administró, en cambio, la Hydergina endovenosa en la forma que se describirá al comentar los resultados, haciendo después, una experiencia de control con la solución en gotas.

De los hipertensos del grupo (c) los 20 ambulatorios recibieron solamente tabletas sublinguales (1 tableta = 0,25 mg. de alcaloides), llegando en 6-8 días a disolver en la boca 12 pastillas diarias, durante 60 días. A los 4 enfermos internados se administró además, simultáneamente, durante los primeros 20 días una ampolla de 1 cm³ intramuscular, dos veces por día.

Según las indicaciones del laboratorio* que prepara la Hydergina, el efecto de una tableta sublingual correspondería al de 15 gotas de la solución.

RESULTADOS OBTENIDOS

Los resultados obtenidos en el grupo b) difieren fundamentalmente de los obtenidos en los grupos a) y c). Estos dos últimos son notablemente similares, razón por la cual pueden considerarse en conjunto.

Efectos sobre la presión arterial. — En los grupos a) y c) el promedio de las distintas mediciones tensionales realizadas antes y durante el tratamiento mostró cifras tensionales manifiestamente más bajas que las habituales sólo en 1 caso del grupo a) (N^o 6) y 2 del grupo c) (N^o 1 y 17), pero en realidad, considerados los re-

* Agradecemos a los Laboratorios Sandoz, la generosa provisión del material empleado en este estudio.

sultados en conjunto, no se observaron modificaciones tensionales llamativas, ni durante ni después del tratamiento. En algunos casos, todavía, el promedio durante el tratamiento arrojó cifras tensionales mayores que antes del tratamiento.

El comportamiento fué idéntico, cualquiera que fuera el sexo y la edad del paciente o el grado de alteraciones de fondo de ojo y de elevación de las cifras tensionales. Tampoco hubo diferencias significativas entre los enfermos tratados ambulatoriamente o internados, así como entre los que recibieron exclusivamente la medicación por vía oral y aquellos a los cuales se le agregó la medicación por vía intramuscular.

C U A D R O I

Nº	Sexo	Edad	Presión arterial		Frec.		F. Ojo	Sintomatología
			antes	durante	a.	d.		
1	F	47	210/110	208/110	86	80	I	Mejóro cefaleas.
2	F	40	188/113	192/112	76	76	I	Mejóro cefaleas y embotamiento.
3	F	52	210/115	206/115	92	92	II	Accid. hemiparésicos fugaces. Reprodujo uno durante trat. Mejóro cefalea.
4	F	50	240/140	240/140	86	84	III	Desapareció cefalea irreductible.
5	F	37	260/140	260/140	82	86	III	Desapareció cefalea y astenia.
6	F	58	280/140	230/120	90	88	III	Parálisis pseudobulbar. Gran mejoría psíquica.
7	F	56	193/121	210/130	82	84	II	Mejóro cefalea.
8	F	71	214/122	218/116	88	86	II	Mejóro cefalea y embotamiento.
9	M	59	182/106	182/108	76	74	I	Mejóro cefalea, cansancio e insomnio.
10	M	61	238/140	218/134	80	80	II	Desapareció cefalea. Hemiparesia igual.
11	M	38	250/170	260/172	80	74	III	Desapareció cefalea irreductible.
12	M	54	258/128	270/130	72	72	III	Mejóro cefalea.
13	M	46	230/130	223/120	86	88	II	Desapareció cefalea, mejoró embotamiento e insomnio.
14	M	49	256/142	262/142	96	92	III	Mejóro cefalea.
15	M	53	228/132	220/130	82	82	II	Desapareció cefalea irreductible.
16	M	62	230/138	232/136	88	84	III	Mejóro cefalea y embotamiento.

Promedios: 229/130.4 227/128.4 84 82.6

Antes (a) — Durante (d) el tratamiento con Hydergina.

Frec. = Frecuencia cardíaca.

En consecuencia, sacamos la conclusión de que, cuando la droga es administrada por vía oral exclusivamente o asociada a la vía intramuscular, es incapaz de mantener en forma permanente descensos tensionales manifiestos en los distintos tipos de hipertensión, ni es capaz tampoco de evitar elevaciones tensionales esporádicas.

Resultados totalmente diferentes se observaron cuando la droga se administró por vía endovenosa. En efecto, aquí se registró invariablemente un descenso tensional que se hacía ya apreciable a los 10 minutos y que duró por lo menos, una hora. El promedio de los 10 casos ensayados fué de 28 mm. de mercurio para la presión

HYDERGINA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

sistólica y 12 mm. de mercurio para la presión diastólica. Sin embargo cuando a 10 de estos pacientes se administró la medicación por vía oral, no se obtuvieron descensos tensionales significativos.

Mención especial merece el enfermo con hipertensión maligna, al cual se hizo un intento de mantener constantemente bajas las cifras tensionales, repitiendo periódicamente las inyecciones endovenosas. Como puede verse en el cuadro III, partiendo de las cifras tensionales más bajas registradas en este enfermo (240/160),

C U A D R O I I

Nº	Sexo	Edad	Presión arterial		Hyd. i. v.	Frec.		F. ojo	Sintomatología
			antes	durante		a.	d.		
1	F	69	230/120	210/110	30/10	96	90	II	Desapareció cefalea irreductible.
2	F	61	242/134	240/132	38/14	86	82	II	Desapareció cefalea, embotamiento e insomnio.
3	F	44	230/120	230/120	28/10	78	74	II	Mejóro cefalea e irritabilidad.
4	F	62	218/122	200/122	32/14	90	92	I	Desapareció cefalea y astenia.
5	F	48	200/108	196/106	30/16	76	74	I	Desapareció cefalea.
6	F	58	232/120	230/120		98	98	III	Desapareció cefalea. Hemiparesia igual.
7	F	61	210/110	192/108		74	76	I	Mejóro cefalea y embotamiento.
8	F	52	180/100	180/102		92	92	I	Desapareció cefalea.
9	F	41	214/110	216/110		86	88	II	Desapareció cefalea.
10	F	47	258/130	260/130		102	104	III	Desapareció cefalea irreductible.
11	F	59	240/132	246/134		100	100	III	Mejóro cefalea.
12	F	56	228/130	226/130		94	90	III	Mejóro cefalea y astenia.
13	M	52	240/140	236/132	30/14	98	98	III	Desapareció cefalea irreductible.
14	M	54	236/120	240/122	22/10	84	86	II	Mejóro cefalea y embotamiento.
15	M	63	210/120	210/106	20/12	92	92	II	Desapareció cefalea.
16	M	60	230/132	230/130	20/10	98	98	III	Desapareció cefalea.
17	M	53	200/125	180/115	30/10	88	84	I	Desapareció cefalea y astenia.
18	M	51	190/110	184/106		74	74	I	Mejóro cefalea e insomnio.
19	M	48	180/100	182/100		82	80	I	Desapareció cefalea.
20	M	47	182/104	182/102		90	90	I	Mejóro cefalea.
*21	M	44	260/130	268/132		104	104	III	Desapareció cefalea irreductible.
*22	M	38	262/138	250/134		98	98	III	Desapareció cefalea irreductible.
*23	M	48	250/138	250/138		84	82	III	Mejóro cefalea y embotamiento.
*24	M	51	230/130	252/128		102	100	III	Mejóro cefalea.

Promedios: 224/121.8 220.4/119.5 28/12 90.2 89.4

Antes (a) — Durante (d) el tratamiento con Hydergina.

Hyd. i. V. = Descenso máximo en mmHg. después de 0.30 mg. Hydergina endovenosa.

* Recibieron simultáneamente Hydergina oral e intramuscular. Hipertensos internados.

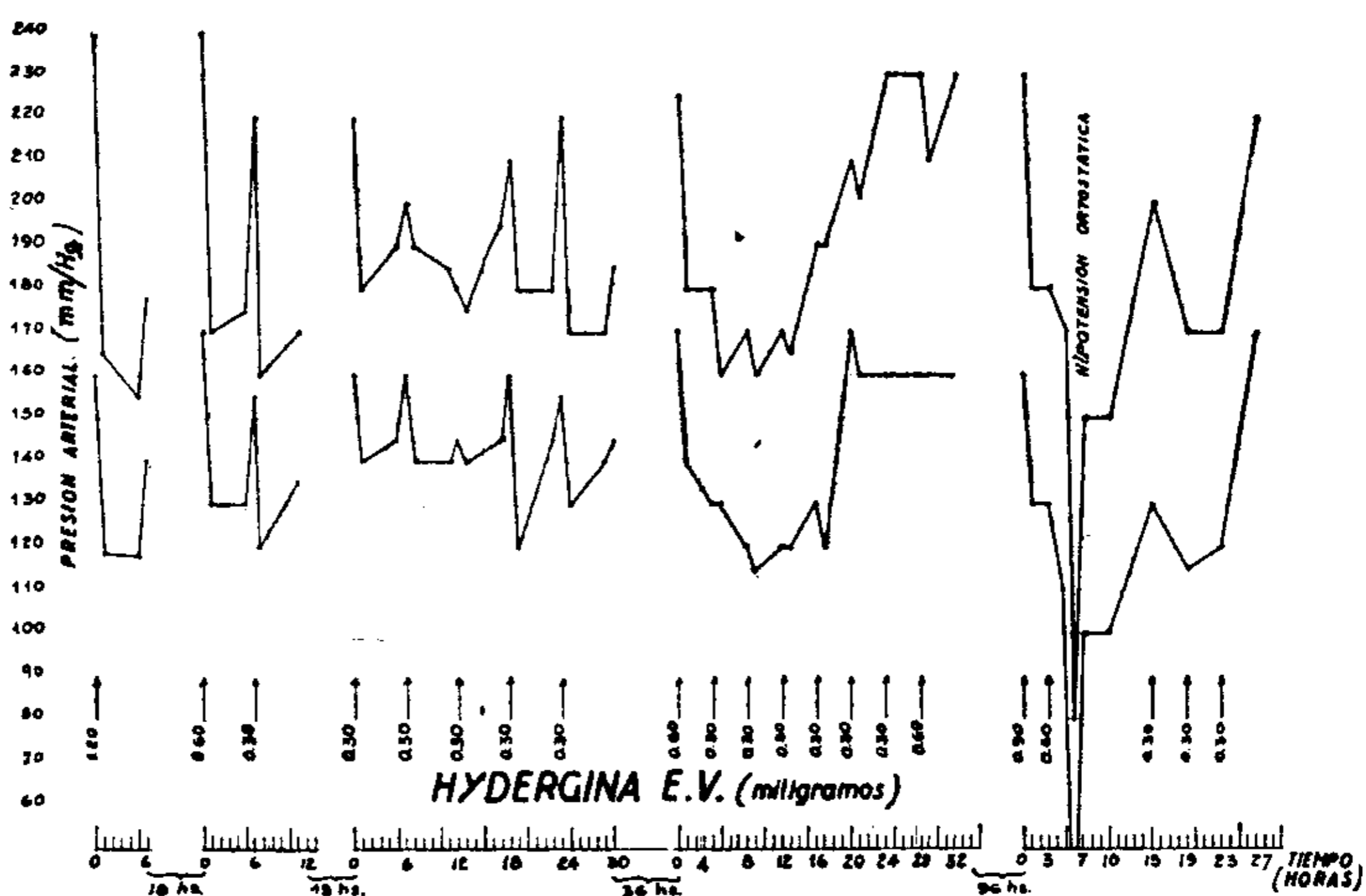
después de la inyección endovenosa de 4 ampollas de Hydergina (1.20 mg.) ya a los 20 minutos la presión arterial descendió a 170/125, registrándose los descensos máximos a las 5 horas (156/118). A las 6 horas comenzó a elevarse la presión diastólica (178/140) para retornar progresivamente a las cifras prístinas a las 24 horas.

La frecuencia del pulso se redujo en forma simultánea pero no absolutamente paralela, descendiendo de 114 a 80 por minuto.

Al día siguiente, después de una inyección endovenosa de 2 cm³, la presión arterial se redujo de 240/170 a 170/130 en la primera

hora, para elevarse a las 6 horas, a 220/155; una nueva inyección de 2cm³ la redujo, durante 5 horas, a 170/135, para volver a las 24 horas a 220/170. Aquí, 1 cm³ endovenoso la redujo, a la hora a 180/140, volviendo a las 6 horas a 200/160; repitiendo regularmente la misma dosis de 1 cm³ cada 6 horas, se consiguieron prácticamente los mismos efectos y la misma duración del descenso tensional, pero después de la cuarta dosis la presión comenzó a elevarse. Luego de un descanso de 36 horas, se reinició el tratamiento acortando los intervalos y haciendo 1 cm³ endovenoso cada 4 horas, con lo que se consiguió mantener las cifras tensionales alrededor de 160/120 y 180/140 durante 12 horas; luego, la presión se elevó hasta 230/160 a las 32 horas, aún inyectando 2 cm³. Para ver si este

CUADRO III



efecto se debía a acostumbramiento de la droga, se la suspendió entonces durante 4 días, reiniciándose, entonces, el tratamiento con 3 cm³ endovenoso, los que originaron un descenso tensional de 230/160 a 180/130; 3 horas después, cuando aún la presión arterial no había comenzado a subir nuevamente, se inyectan 2 cm³. por vía endovenosa y la presión sigue descendiendo encontrándose a las 2 horas en 170/100. Una hora después de la última inyección el enfermo se sentía muy molesto con vómitos y nudo epigástrico; pretende levantarse y sufre un colapso con caída tensional a 80/40. Al volver a la posición horizontal, la presión sube con rapidez, manteniéndose en 150/100 durante las 6 horas siguientes y ascendiendo a 200/130, 12 horas después. Aquí, una nueva inyección de 1 cm³ endovenoso,

repetida cada 4 horas, no impide que la presión arterial vuelva a elevarse a 230/170.

En vista de la imposibilidad de mantener, a pesar de los diversos intentos de dosificación, un descenso tensional constante de la presión arterial, mediante las inyecciones endovenosas, se administró, después de un intervalo de 5 días, 90 gotas diarias de la solución de Hydergina por vía bucal, no modificándose significativamente las cifras tensionales durante un período de observación de 10 días.

Al mismo paciente, se hizo posteriormente una prueba terapéutica con bromuro de hexametonio inyectable intramuscular, el cual produjo descensos tensionales que oscilaron entre 180/140 a 180/120 y aún a 120/100. Pero los efectos secundarios fueron en él tan intensos, que dificultaron notablemente la prosecución del tratamiento.

Efectos sobre la frecuencia cardíaca. — Cuando se usó la vía endovenosa, el efecto bradicardizante fué bien evidente, llegando a reducirse el número de latidos en más de 10 %. En los otros dos grupos no se observaron reducciones significativas de la frecuencia cardíaca.

Efectos sobre el E. C. G. — Numerosos trazados registrados durante el curso del tratamiento no mostraron cambios dignos de mención en los grupos a) y c), aún en el caso de que existieran curvas de sobrecarga ventricular izquierda. Incidentalmente, se observó la desaparición de extrasístoles ventriculares. Acerca de los efectos de esta droga sobre ciertas arritmias en el hombre, se están realizando en este Pabellón estudios cuyos resultados se comunicarán en su oportunidad.

En el paciente con hipertensión arterial en fase maligna y electrocardiograma de neta sobrecarga ventricular izquierda (fig. 1 a), a las 6 horas después de la inyección de 1.20 mg. de Hydergina (fig. 1 b), cuando la presión arterial diastólica se encontraba otra vez en niveles próximos a los habituales del enfermo (140 mm. Hg.), el trazado mostró cambios llamativos, acentuándose la negatividad de T en aVL y apareciendo en V3 y V4 un contorno de tipo coronario, con mayor negatividad de T en V5 y V6. Es interesante señalar que la inyección intramuscular de hexametonio produjo, en el momento en que se registró apreciable descenso tensional, 180/120, modificaciones similares en las derivaciones precordiales y, en cambio, transformó en positiva la T negativa de DII (fig. 1 c). Como se puede

apreciar en los trazados, estos cambios no pueden ser atribuidos a las variaciones de la frecuencia cardíaca.

Fondo de ojo. — En ninguno de los 3 grupos tratados se obser-

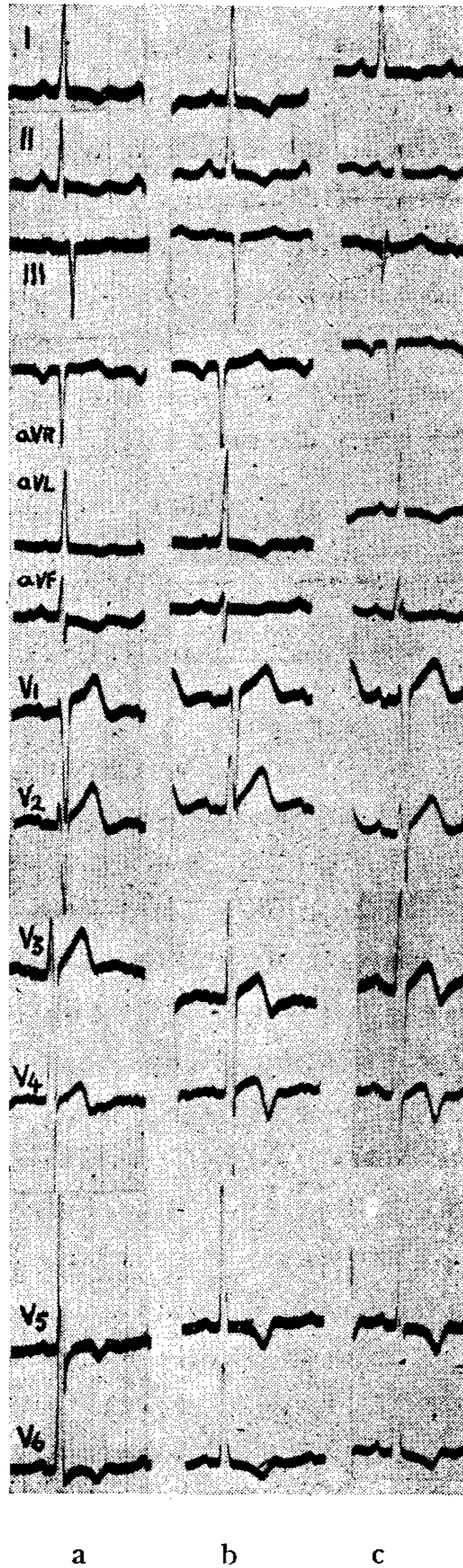


FIG. 1

varon cambios favorables significativos, atribuibles a la medicación, ni durante ni después de un mes de terminado el tratamiento.

Función renal. — Tampoco se observaron cambios significativos.

Colesterolemia y hemograma. — No hubo variaciones dignas de mención.

Efectos sobre la sintomatología. — Es común que el hipertenso se queje de ciertos trastornos subjetivos, en especial cefaleas, mareos, vértigos, embotamiento, astenia, zumbidos de oído, etc. que aunque no directamente imputables en su patogenia al desequilibrio tensio-nal, suelen molestarle tenazmente, acentuando su irritabilidad nerviosa y dificultándole el sueño, todo lo cual contribuye indirectamente a favorecer los mecanismos neurogénicos de la hipertensión arterial.

Estos trastornos suelen ser muy rebeldes a la terapéutica habitual y algunos ¹⁵, han justificado la simpaticectomía para modificarlos o hacerlos desaparecer. En este sentido, la Hydergina se ha mostrado extraordinariamente eficaz y superior a todos los otros recursos terapéuticos en boga, inclusive la autohemoterapia, propuesta por uno de nosotros (B. M.) ¹⁶, con tal finalidad, en 1935 y usada desde entonces exitosamente en un elevado número de hipertensos.

La rápida y total desaparición de las molestas cefaleas, así como de la clásica sensación de embotamiento o "pesadez de cabeza" se obtuvo prácticamente en el 100 por cien de los casos, cualquiera que fuera la vía de administración utilizada, perdurando comúnmente el beneficio subjetivo muchos meses después de interrumpida la medicación. En cambio, los efectos sobre los zumbidos de oídos y vértigos, fueron, por lo general, escasamente evidentes.

La mejoría de los trastornos subjetivos no guardó relación alguna con el comportamiento de las cifras tensionales.

Efectos colaterales. — En los enfermos del grupo a) y c) no se observaron manifestaciones de intolerancia, salvo algunos trastornos gástricos, en especial cuando se utilizó la vía sublingual. La sensación de "nariz tapada" señalada por algunos autores ¹⁷ como frecuente y atribuída a la hiperemia por vasodilatación simpaticolítica, no fué, sin embargo, significativamente apreciada por nuestros enfermos, salvo cuando se utilizó la vía endovenosa. En muy pocas circunstancias hubo trastornos gástricos, fácilmente corregibles dando el medicamento cerca de las comidas, y recurriendo a los preparados de uso habitual en gastroenterología. También se registraron molestias bucales por la disolución de tan elevado número de tabletas que no obligaron, en general, a interrumpir el tratamiento.

La vía endovenosa produjo, en cambio, sobre todo cuando se excedió de 2 cm³ por inyección, molestias secundarias significativas, caracterizadas, habitualmente, por sensación de "nudo epigástrico", náuseas y vómitos, así como sequedad de boca, sensación de calor alternando con enfriamiento de las extremidades, malestar indefinido, etc. Estos trastornos aparecieron, por lo general, pocos minutos después de la inyección, aunque la presión arterial no hubiera descendido todavía mucho y pasaron, habitualmente, sin dejar rastros, una o dos horas después.

Cuando los descensos tensionales son muy abruptos, pueden registrarse las manifestaciones habituales de las crisis hipotensivas, en especial ortostáticas.

COMENTARIOS

Es evidente que los alcaloides hidrogenados del cornezuelo de centeno son capaces, cuando se los administra por vía endovenosa, de hacer descender significativamente la presión arterial, aún en los casos de hipertensión maligna. Los descensos de la presión diastólica se hacen en estas condiciones paralelamente a los de la presión sistólica, y aún partiendo de cifras muy elevadas se pueden llegar a valores próximos a lo normal.

Este efecto hipotensor de la droga administrada por vía endovenosa ha sido unánimemente observado por diversos autores^{19, 20, 21, 22, 23} y como lo señaló Tandowsky¹⁹, se repite sin efectos acumulativos haciendo la inyección diariamente. Como el mismo no dura habitualmente más de 60 minutos, no puede ser aprovechado para el tratamiento prolongado de la hipertensión arterial crónica, aunque haya autores (Reedy²³) que dicen haber conseguido, con una sola inyección endovenosa diaria, extraordinarias mejorías subjetivas.

En cambio, en ciertos episodios hipertensivos agudos, acompañados especialmente de manifestaciones encefálicas, la inyección endovenosa de Hydergina puede ser de real utilidad^{14, 34}.

En nuestro paciente con hipertensión en fase maligna se pudieron obtener notables descensos tensionales tanto con la Hydergina endovenosa como con el hexametonio intramuscular. El intento de mantener los descensos tensionales, haciendo una inyección endovenosa cada 4 horas, fracasó, pues las cifras tensionales mostraron enseguida tendencia a volver a elevarse.

Resultados muy distintos se describen, en cambio, con la vía

oral en sus dos formas, sola o combinada a la vía intramuscular.

En nuestro material no hemos obtenido descensos tensionales significativos, aún en casos de hipertensiones leves con retinopatía grado I y sin compromisos viscerales. Mismo en el caso en que la Hydergina endovenosa tuvo marcado efecto hipotensor, la posterior administración gástrica de la droga no originó descenso tensional alguno. Resultados negativos similares obtuvo Tandowsky¹⁹ con la solución y las tabletas de dihidro-ergocornina en los enfermos en que había ensayado eficazmente la vía endovenosa. Discrepan, en cambio, otros autores^{20, 21, 22} algunos de los cuales, como Duret²⁰, llegan a consignar descensos tensionales del 10 al 25 % de su nivel anterior en el 80 % de los casos sensibles a la Hydergina por vía endovenosa, cuando recibieron después crónicamente la droga por vía oral.

Pero también entre los autores que atribuyen a la droga efecto hipotensor significativo, aunque no se la administre por vía endovenosa, hay notables discrepancias en los porcentajes favorables. Algunos, como Donzelot y colab.²⁴ se limitan a decir que los hipertensos así tratados "presentaron cifras de la presión arterial un poco inferiores a las previas al tratamiento"; otros, como puede verse en el cuadro de Rothlin²⁵, dan cifras de descensos tensionales y mejorías subjetivas o de esta última sin efecto hipotensor, respectivamente, que varían así: Odenthal²⁶ (351 casos), 31 % y 11 %, Wilbrandt²⁷ (100 casos con retinopatías III y IV), 31 % y 21 %, (100 casos con retinopatías I y II), 59 % y 21 %, Kappert²⁸ (190 casos), 64 % y 15 %, Strauss²⁹ (29 casos) y Duret²⁰ (20 casos), 90 por ciento.

Cuando en un cotejo como éste se encuentran variaciones tan grandes en los resultados obtenidos que van desde el 0 % hasta el 90 % de éxitos, es evidente que alguna falla en los criterios interpretativos del efecto hipotensor debe existir.

En consecuencia y a pesar de las opiniones discordantes de la literatura, de acuerdo con nuestras observaciones y las de numerosos otros autores^{30, 31, 32, 33}, creemos que los derivados hidrogenados del cornezuelo, administrados por vía oral o intramuscular, separada o conjuntamente, no son capaces de hacer descender significativamente la presión arterial en los hipertensos esenciales, cualquiera que sea la etapa evolutiva en que se encuentren.

Resultan, en cambio, de extraordinaria utilidad y pueden con-

siderarse como la droga de elección para el tratamiento de los molestos síntomas, en especial las cefaleas, que habitualmente acompañaban a la hipertensión arterial.

Es evidente que la escasa acción hipotensora de la droga, cuando se la administra por vía gástrica o intramuscular comparativamente a lo que sucede con la vía endovenosa, debe obedecer a la forma de absorberse y penetrar en la circulación en una y otra condición y no a diferencias en la cantidad de medicamento administrado. Ello lo demuestra el caso de Mendez²¹, de una enferma que ingirió, con propósitos suicidas, 15 mg. de la solución de Hydergina en una sola vez y la presión sólo descendió de 230/140 a 200/120. Sucedería a este respecto algo similar a lo que pasa con las estrofantinas.

Finalmente, teniendo en cuenta la importancia de los factores psíquicos en la génesis y mantenimiento de la hipertensión arterial, pequeños descensos tensionales si los hay podrían tal vez circunstancialmente, obedecer más al bienestar sintomático del paciente que a un efecto hipotensor directo de la droga.

SUMARIO

Se administró durante 60 días Hydergina por vía gástrica (4.5 mg. diarios) y por vía sublingual (3 mg. diarios) a 16 y 24 hipertensos "esenciales" (fondo de ojo con cambios de grados I a III), respectivamente. De los hipertensos del último grupo, 4 recibieron además simultáneamente 0.30 mg. de Hydergina intramuscular 2 veces por día durante los primeros 20 días. A otros 10 se administró antes de iniciar el tratamiento, una inyección endovenosa de 0.30 mg. que produjo siempre un descenso transitorio de la presión arterial sistólica y diastólica, no prolongándose habitualmente más de una hora y cuyos promedios fueron de 28/12 mm. Hg.

En cambio, cuando la droga se administró por vía gástrica o sublingual, sola o asociada a la inyección intramuscular, no se registraron descensos tensionales significativos, así como tampoco cambios en el E. C. G., frecuencia cardíaca, función renal, o fondo de ojo. A pesar de ello, en todos los casos se consiguieron notables mejorías subjetivas, sobre todo en lo que a la cefalea se refiere. En un caso adicional, de hipertensión maligna, se consiguieron notables descensos tensionales con la inyección endovenosa de dosis va-

HYDERGINA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

riables de Tydergina (0.30 a 1.20 mg.) pero su repetición cada 6 ó 4 horas fué incapaz de mantenerlos, observándose además efectos secundarios inconvenientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldblatt, H., Lynch, J., Hanzal, R. F. y Summerville, W. W. — J. Exp. M., 1934, 59, 347.
2. Braun Menéndez, E., Fasciolo, J. C., Leloir, L. F., Muñoz, J. M. y Taquini, A. C. — Hipertensión arterial nefrógena. El Ateneo, Bs. Aires, 1943.
3. Page, I. H. — J.A.M.A., 1939, 140, 451.
4. Shorr, E. y Zweifach, B. W. — Tr. A. Am. Physicians, 1948, 61, 350.
5. Shipley, R. E., Helmer, O. y Kohlstaedt, K. G. — Am. J. Physiol., 1947, 149, 708.
6. Schroeder, H. A. — Am. J. Med., 1951, 10, 189.
7. Brüning, F. — Klin. Wchschr., 1923, 2, 777.
8. Raab, W. — Hormonal & Neurogenic Cardiovascular Disorders, Williams & Wilkins, Baltimore, 1953, 308.
9. Dale, H. H. — J. Physiol., 1906, 34, 163.
10. Rothlin, E. — Arch. intern. pharmacodynam., 1923, 27, 459.
11. Stoll, A. y Hofmann, A. — Helv. chim. Acta, 1943, 26, 2070.
12. Barcroft, H., Konzet, H. y Swan, H. J. C. — J. Physiol., 1951, 112, 273.
13. Hafkenschiel, J. H., Crumpton, C. W., Moyer, J. H. y Jeffers, W. A. — J. Clin. Invest., 1950, 29, 408.
14. McCall, M. L. y Taylor, H. W. — Am. J. Med. Sc., 1953, 226, 537.
15. Allen, E. V. y Adson, A. W. — Ann. Int. Med., 1940, 14, 288.
16. Moia, B. — Rev. Arg. Cardiol., 1935/36, 2, 239.
17. Bluntschli, H. J. y Goetz, R. H. — South African med. J., 1947, 21, 382.
18. Hayes, D. W., Wakin, K. G., Horton, B. T. y Peters, G. A. — J. Clin. Invest., 1949, 28, 615.
19. Tandowsky, R. M. — Circulation, 1950, 1, 686.
20. Duret, R. L. — Acta Clínica Bélgica, 1951, 6, 85.
21. Méndez, L. — Arch. Inst. Cardiol. México, 1951, 21, 196.
22. Gibbs, D. — Brit. Heart J. 1952, 14, 77.
23. Reedy, W. J., Caffery, R. J. y Lavelle, J. — Nebraska St. Med. J., 1953, 38, 122.
24. Donzelot, E., Kaufman, H., Cozanet, P. y Jegou, L. — Semaine des Hop. de Paris, 1952, 28, 1058.
25. Rothlin, E. — Conferencias de Farmacología, El Ateneo, Bs. Aires, 1953, 81.
26. Odenthal, F. — Dtsch. med. Wschr, 1951, 76, 1107.
27. Wilbrandt, R. — Helv. Med. Acta, 1951, 18, 553.
28. Kappert, A., Baumgartner, P., Daguet, A., Erard, H., Rupp, F., Schorer, D. y Zürcher, H. P. — Helv. Med. Acta, 1949, 16, suplemento XXII.
29. Strauss, H. L. — Med. Welt, 1951, 20, 113.
30. Kaiser, K. y Martini, P. — Dtsch. Med. Wschr., 1950, 75, 1516.
31. Merlen, J. F. — Gaz. Med. de France, 1952, 59, 1011.

32. *Touraine, Guyot y Moretan.* — Lyon Med., 1952.
33. *Dupuy, H. J., Signorelli, J. y Attyah, A. M.* — Circulation, 1952, 5, 285.
34. *Tandowsky, R. M.* — Circulation, 1954, 9, 48.

R É S U M É

Pendant 60 jours on administra de l'Hydergine par la voie gastrique (4.5 mg. par jour) et par le voie sublinguale (3 mg. par jour) à 16 et 24 hypertendus "essentiels" (fond d'œil I à III), respectivement. Des hypertendus du dernier groupe, 4 reçurent en plus simultanément 0.30 mg. d'Hydergine intramusculaire 2 fois par jour pendant les premiers 20 jours. Au 10 autres malades on administra avant de commencer le traitement, une piqûre intraveineuse de 0.30 mg. qui produisit toujours une descente transitoire de la pression artérielle systolique et diastolique ne se prolongeant pas habituellement plus d'une heure; les moyennes des descentes obtenues étant de 28/12 mm. Hg.

Par contre quand la drogue fut administrée par la voie gastrique où sublinguale seule ou associée à l'injection intramusculaire, on n'enregistra pas des descentes tensionnelles significatives ainsi qu'aucun changements dans l'E.C.G., fréquence cardiaque, fonction rénale ou fond de l'œil. Malgré tout, dans tous les cas on obtint des ameilleurements subjectifs notables surtout en ce qui concerne la céphalée. Dans un cas additionnel d'hypertension maligne on obtint des descentes tensionnelles notables avec l'injection intraveineuse de doses variables d'Hydergine (0.30 à 1.20 mg.) mais sa répétition chaque 6 ou 4 heures fut incapable de les maintenir, s'observant en plus des effets secondaires inconvenients.

S U M M A R Y

Essential hypertensive patients with eye ground changes from grade I to III, were given Hydergine during 60 days; 16 patients received 4.5 mg/day per os and 24, 3 mg/day sublingually. Four patients of the last mentioned group, also received 0.30 mg intramuscularly twice a day during the first 20 days; in other 10 patients and before the start of the treatment, a transitory fall of systolic and diastolic blood pressure of less than one hour of duration averaging 28 and 12 mm Hg respectively, was attained with 0.30 mg intravenously.

When the drug was administered per os or sublingually, alone or associated with intramuscular injections, no significative changes in blood pressure were observed, nor changes in the ECG, heart rate, kidney function or the eye ground. In spite of this, all cases showed marked subjective improvement, specially concerning headaches. In an additional case of malignant hypertension, marked blood pressure changes were found after the intravenous injection of varying doses of Hydergine (0.30 to 1.20 mg) but when the injections were repeated each 6 or 4 hours, the blood pressure was not kept low and secondary side effects appeared.

ZUSAMMENFASSUNG

Man verabreichte durch 60 Tage Hydergine auf dem Weg über den Magen (4.5 mg täglich) und sublingual (3 mg täglich) and 16, bzw. 24 "essentielle" Hypertense (Augenhintergrund mit Veränderungen 1. bis 3. Grades). Von den Hypertensen letzterer Gruppe bekamen 4 ausserdem gleichzeitig 0.30 mg Hydergine intramuskulär 2 mal täglich während der ersten 20 Tage. Andere 10 erhielten vor Beginn der Behandlung eine intravenöse Injektion von 0.30 mg, die in allen Fällen eine vorübergehende Senkung des systolischen und diastolischen arteriellen Druckes bewirkte, die gewöhnlich nicht länger als eine Stunde anhielt und im Durchschnitt 28/12 betrug.

Wurde die Droge hingegen nur auf dem Magenweg oder perlingual oder kombiniert mit der intramuskulären Injektion verabreicht, so wurden keine bedeutende Drucksenkungen verzeichnet, desgleichen keine Änderungen in E.K.G., Herzfrequenz, Nierenfunktion oder Augenhintergrund. Trotzdem wurden in sämtlichen Fällen bemerkenswerte subjektive Besserungen erzielt besonders in Bezug auf Kopfschmerzen. Bei einem zusätzlichen Fall malignen Hochdrucks wurden beträchtliche Drucksenkungen mit intravenöser Injektion verschiedener Dosen von Hydergine erzielt (0.30 bis 1.20 mg), aber ihre Wiederholung jede 6 oder 4 Stunden vermochte sie nicht zu erhalten, wobei ausserdem unerwünschte Nebenwirkungen beobachtet wurden.