

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL SEVERA POR LOS COMPUESTOS DE HEXAMETONIO

por los doctores

T. PADILLA, T. PADILLA (H.) Y M. A. T. PADILLA *

La finalidad de esta comunicación es informar el resultado que hemos obtenido con los compuestos de hexametonio en el tratamiento de 32 casos de hipertensión arterial severa. En 1949, Patton y Zaimis¹ mostraron que dichos compuestos como los de pentametonio bloqueaban los ganglios autonómicos. Ese mismo año se demostró^{2, 3} que esas sales inyectadas por vía intramuscular o endovenosa en el hombre actuaban como el tetraetilamonio, provocando caídas pronunciadas de la tensión arterial, especialmente en la posición de pie (hipotensión ortostática). También en 1949 Arnold, Goetz y Rosenheim⁴, y en 1950, Burt y Graham⁵ demostraron que el penta y el hexametonio, aumentaban la corriente sanguínea como la temperatura cutánea de los miembros inferiores y apenas muy brevemente en los superiores. En 1950, en Gran Bretaña y Nueva Zelanda aparecieron varios trabajos comentando los resultados terapéuticos de esos preparados en enfermos de hipertensión arterial^{6, 7, 8, 9, 10}. Como dichos resultados han sido en general alentadores, el hexametonio se está ensayando extensamente en casi todos los países del mundo civilizado.

MATERIAL Y MÉTODO

Nuestra pequeña experiencia data desde el año 1951, habiendo tratado treinta y dos enfermos, algunos con dos años de observación. El criterio para seleccionar los pacientes, ha sido el de una hipertensión diastólica superior a 130, persistente después de una dieta hiposódica estricta o la existencia de complicaciones de la hipertensión arterial como insuficiencias cardíaca o coronaria o sino manifestaciones serias de encefalopatía hipertensiva. No hemos considerado la etiología de la hipertensión arterial, pero no hemos tenido oportunidad de emplearlas en las hipertensiones de la coartación de aorta, del embarazo y de las otras causas más raras de aumento de la presión sanguínea, como feocromocitomas, síndrome de Cushing, periarteritis nudosa, etc. Todos los enfermos han sido de la

* Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento, Charcas 2346. Buenos Aires, Argentina.

cientela privada, porque las drogas son de precio elevado y no existían en el mercado en este país. Hemos usado por la vía parenteral el bromuro de hexametonio de May and Baker (Vegolysen) y el de Squibb (Bistrium). Por vía oral, el bromuro de hexametonio (Vegolysen), el cloruro de hexametonio de Chilcot (Methium) y el bitartrato de hexametonio de la Rodhia brasileña o de Poulenc-Canadá (Vegolysen). La técnica seguida ha sido la de Smirk, de Nueva Zelanda, con una extensa experiencia clínica y experimental con los hálidos de metonio (6-9-11-12-13-14-15-16). Por vía parenteral, hemos usado la vía intramuscular al principio y luego la subcutánea, sin encontrar diferencias significativas. La primera dosis debe ser siempre pequeña —10 miligramos del ion— especialmente en las personas de edad o debilitadas. El descenso de la tensión suele ocurrir entre los 15 y 30 minutos y suele durar de 5 a 8 horas¹⁷ con ascenso gradual. Si en decúbito dorsal, no ha bajado la presión, a la media hora, se hace sentar el paciente y luego ponerse de pie para provocar el efecto postural (Prueba de la posición de firme de Smirk). Si no cede la presión, a las cinco horas se repite una inyección 10 miligramos mayor y así, sucesivamente, hasta encontrar una dosis eficaz. Smirk, en varios cientos de pacientes, ha encontrado sólo tres resistentes al hexametonio parenteral. Aquí en Tucumán, el Dr. Kirsbaum, por consejo nuestro llegó a 168 miligramos intramuscular, sin lograr descenso tensional, en un gran hipertenso no comprendido en esta serie. En todos los casos tratados directamente por nosotros, no hemos encontrado uno sólo resistente a dosis crecientes de hexametonio intramuscular. Hasta ahora no hemos necesitado pasar de 56 miligramos de hexametonio parenteral como dosis útil inicial. Grimson y colaboradores¹⁸ recomiendan iniciar el tratamiento parenteral con dosis muy pequeñas, uno o dos miligramos. Las dosis sucesivas se gradúan con los resultados obtenidos con las dosis previas; por lo general, el efecto se va debilitando, siendo necesario aumentar las dosis hasta encontrar una que mantenga su eficacia.

En nuestros casos, la dosis útil de mantenimiento, la hemos encontrado entre 50 y 120 miligramos del ion. Este período de ensayo, debe ser dirigido por el médico, pero una vez lograda esa dosis útil, el tratamiento puede ser realizado por algún pariente inteligente, al cual se le enseña el modo de determinar la presión sanguínea. Como la acción del medicamento dura entre 5 y 8 horas, las inyecciones deben repetirse cada 8 horas. En algunos casos basta con una inyección cada 12 horas¹¹⁻¹⁷. El paciente debe ser animado a trabajar de pie o sentado, en una silla alta, piernas colgando, para sacar ventaja de la acción de la gravedad¹⁹. También hemos combinado con éxito la vía parenteral y la oral en varios pacientes.

La vía oral es de un empleo más dificultoso y menos eficaz. Las dosis deben ser 10 a 20 veces mayores, llegándose a 3 ó 4 gramos diarios, repartidos en cuatro o seis dosis y alguna vez, no llega a reducir la tensión como en nuestro caso³².

El efecto es irregular, probablemente por trastornos de la absorción intestinal. No conviene usar el bromuro, sino el cloruro o el bitartrato de hexametonio, para evitar el bromismo. Usando la vía parenteral, como las dosis son pequeñas nunca ocurre bromismo, con el bromuro de hexametonio. Por vía

oral, se comienza con dosis de 250 miligramos, aumentando 125 miligramos por toma hasta encontrar la dosis útil. Se observa por mediciones manométricas la duración del efecto, para repetir la dosis, cada cuatro o seis horas. Es conveniente, disolver en agua los comprimidos e ingerirlos una hora antes de los alimentos.

Para reforzar la acción del hexametonio, cualquiera fuese la vía empleada, Smirk recomienda la dieta hiposódica. Sin embargo en varios pacientes que no cumplían estrictamente dicha dieta, no hemos observado un trastorno apreciable del efecto hipotensor. *Efectos colaterales desagradables.* El principal y más temible, es la lipotimia por hipotensión postural exagerada. El paciente comienza a ponerse pálido, a sentirse mareado, sudoroso, bradicárdico, con sensación opresiva epigástrica, a veces nauseoso, rara vez vomita, pudiendo llegar a caerse. Si el enfermo está advertido, la situación se salva rápidamente con sólo adoptar la posición horizontal, con la cabeza baja. En caso necesario se le levantan también las piernas y se le efectúan movimientos pasivos. Esto suele ocurrir sólo al comienzo del tratamiento.

La hipotensión exagerada en el enfermo acostado con ocurrencia de lipotimia o aun coma, sólo ocurre por un error de dosis, especialmente en la inicial. En uno de nuestros enfermos, un colega llamado de urgencia, salvó la situación con una inyección intramuscular de adrenalina, de acuerdo a lo indicado en el prospecto del Vegolysen. Smirk, recomienda, la neosinefrina, en lugar de la adrenalina. Freis y colaboradores insisten en esta recomendación, para evitar el componente vaso dilatador de esta droga y por su fracaso en casos fatales de hipotensión por hexametonio 17-20.

Por orden de importancia y de frecuencia entre los efectos indeseables en el tratamiento por el hexametonio deben ser mencionados los trastornos gastrointestinales⁵¹. La vía parenteral suele provocar constipación y excepcionalmente un íleo paralítico. Se pueden prevenir administrando laxantes suaves pero se deben evitar purgantes fuertes, pues hemos observado colapsos vasculares periféricos serios, al hacerles efecto y ponerse de pie. Nosotros hemos recurrido con éxito a las enemas, vaselina líquida y a dosis pequeñas de óxido de magnesio con subgalato de bismuto. Las náuseas y cólicos aparecen raramente pero la vía oral puede provocar diarreas. La sequedad de la boca suele molestar a algunos enfermos.

Los restantes efectos colaterales desagradables son menos frecuentes y menos importantes. Sequedad de la boca, postración, mareos ligeros, trastornos de la acomodación visual y disuria. Nunca llegan a molestar tanto como para obligar a la suspensión del medicamento. Al iniciar el tratamiento, son más acentuados y raramente ocurren en forma pronunciada después de dos meses. Se previenen o se atenúan, administrando un parasimpático-comimético. Se ha recomendado el "urecholine" (B. metilcolina) en dosis de 5 a 20 miligramos por dosis, dos o tres veces al día¹⁷. Nosotros hemos usado con éxito el "Doryl" (clorhidrato de carbaminoilcolina), dos a cuatro miligramos, inmediatamente después de cada dosis de hexametonio.

Algunos hombres jóvenes, se han quejado de una disminución de la poten-

cia sexual. El trastorno se corrige dejándolos sin hexametonio desde el mediodía, cuando por la noche deseen hacer uso del matrimonio 18.

Schroeder, ha señalado el peligro de la supresión de la medicación hipotensiva, en los estados malignos. (Citado por Grimson 18, pág. 218.) Nosotros en hipertensiones severas, premalignas, en diversos enfermos nos hemos visto obligados a suspender la medicación por falta de la droga, sin otros trastornos que la reaparición de los síntomas previos. Sin embargo en el caso N^o 4, hombre de 51 años, con una hipertensión premaligna, la supresión de la medicación hipotensora por consejo de un colega, fué seguida pocos días después por un ictus apopléctico mortal.

RESULTADOS

Síndrome maligno. Si se adopta como criterio diagnóstico de este síndrome una hipertensión diastólica de 140 milímetros de Hg o mayor, una retinopatía de IV grado (edema de papila, exudados y hemorragias), riñones algo comprometidos anatómica o funcionalmente, diez y siete de nuestros pacientes tratados con hexametonio entran en esta categoría (casos 1, 2, 3, 6, 9, 11, 12, 13, 14, 18, 19, 21, 22, 23, 25, 26, 30). Seis de estos enfermos (9, 12, 13, 14, 21, 22) no recibieron beneficio con el hexametonio. Al contrario al ocurrir la hipotensión, ocurrió oliguria o anuria y murieron en uremia. Otros dos (casos 1 y 2) mejoraron con el descenso de la presión pero uno falleció a raíz de una infección pulmonar y la otra murió de un infarto miocárdico después de ocho meses de suprimir la medicación por dificultades para conseguir la droga. Los otros nueve, también han obtenido beneficios con el hexametonio. Uno de ellos, lleva ya dos años en tratamiento con una presión término medio de 160-100, teniendo al iniciar el tratamiento 250-180 (caso 3). Este como otros tres pacientes (casos 6, 11 y 18) han mejorado extraordinariamente con desaparición del edema de papila y sin la aparición de nuevos exudados o hemorragias.

Los demás enfermos de esta categoría llevan menos tiempo de tratamiento pero con mejoría objetiva y subjetiva evidente.

Síndrome premaligno o hipertensión premaligna. Nos hemos acostumbrado a denominar hipertensión premaligna, aquellos casos donde la tensión diastólica, se encuentra continuamente arriba de 140 milímetros de Hg., con una retinopatía del grado II, arterias bien estrechas, de calibre irregular, sin reflejo luminoso, estiradas y con frecuencia con bordes de la papila superior y nasal borrosos, mal delimitados; el riñón en relativas buenas condiciones anatómicas y fun-

CUADRO I

Caso	Nombre	Edad	Sexo	Diagnóstico	Gérmenes	Tensiones	Fondo de ojo	Riñones	Corazón	Encefalopatía	Duración del tratamiento	Observaciones
1	F.A.	39	H	Pielonefritis crónica	Colibacilos	220-170	IV	I.R. ++	I.C.C. +	Cefalea +	14 meses	Enfermo mejorado de la H.T.A. Muerto por proceso pulmonar intercurrente.
2	P.M.P.	57	M	Pielonefritis crónica	Colibacilos	150-90	IV	I.R. + Hematuria ++	S.I.	—	12 meses	A los ocho meses de suprimir el hexametonio muerto de infarto miocárdico.
3	Fco.A.	47	H	Pielonefritis crónica	Colibacilos Proteus V.	280-180	IV	I.R. +	D.E. S.I.	Hemiplejía derecha y afasia	22 meses	Lleva tres meses sin hexametonio casi normotenso Tratado intensamente de su pielonefritis.
4	J.B.	51	H	H. Esencial	—	235-160	II	I.R. +	B.R.I. I.C.C. +	Ictus apopléctico	2 meses	Mejorado con hexametonio. Muerto por ictus apopléctico 15 días después de suspender el hexametonio.
5	A.R.	43	M	Glomérulonefritis crónica	—	155-95	II	B.	A.P. I.C.C.	—	6 meses	Lleva un año sin hexametonio. Mejorada de su A.P. e I.C.C. con dieta hiposódica.
6	D.F.	42	H	Pielonefritis crónica?	Corynebacterium estafilococos coagulasa positiva	235-150	IV	Albuminuria Hematuria	S.I.	Cefaleas Hemiparesia derecha	7 meses	Enfermo muy mejorado. Normalización de la tensión y del E.C. Tratado de la infección urinaria.
7	J.P.	70	M	H. Esencial	—	290-160	II	P.C.	I.C.C.	Cefalea	1 mcs	Se le hizo el hexametonio hasta descender la tensión a cifras habituales. Muerta de un síncope cinco meses después.
8	E.D.	43	H	H. Esencial más pielonefritis?	Estafilococos	200-110	III	Albuminuria ++ Piuria Isostenuria	D.E. S.I.	Mareos vértigos	12 meses	Muy mejorado con hexametonio parenteral.
9	W.D.	52	H	H. Esencial	—	170-110	IV	I.R. +++	D.E.	Cefalea ++	14 días	Con la hipotensión ocurrió oliguria y aceleración de la uremia. Falleció.
10	R.P.	41	H	H. Esencial	—	210-155	II	B.	I.C.C.	Cefalea ++	10 meses	Muy mejorado con el hexametonio. Vuelto a la vida ordinaria.
						160-100						

HEXAMETONIO EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SEVERA

11	R.F.	42	H	H. Esencial	—	240-130 190-110	IV	P.C.	I.C.C.	—	4 meses	Muy mejorado con el hexametonio. Vuelto a la vida ordinaria.
12	F.L.	36	H	H. Esencial	—	250-140 180-110	IV	I.R. ++	I.C.C.	Cefalea ++	2 meses	Con la hipotensión ocurrió oliguria y uremia. Falleció.
13	T.C.	38	H	Pielonefritis	Colibacilos estafilococos	250-170 150-90	IV	I.R. +++	I.C.C.	Cefalea +	1 mes	Con la hipotensión ocurrió oliguria y falleció en uremia.
14	E.R.	51		Esencial	—	250-160 200-130	IV	I.R. ++	I.C.C.	—	45 días	Tratamiento interrumpido. Falleció en uremia.
15	M.M.	38	M	Esencial	—	240-130 190-110	II	B.	S.I.	Cefalea	5 meses	Mejorada. Con la hipotensión desapareció la cefalea.
16	C.C.	43	M	Esencial	—	260-160 190-120	II	P.C.	S.I.	Cefalea +++	6 meses	Con la hipotensión por el hexametonio desapareció una cefalea muy intensa y pertinaz.
17	A.L.	65	H	Esencial	—	230-130 170-100	II	P.C.	I.C.C.	—	4 meses	Mejorado notablemente. Mareo ortostático con el hexametonio.
18	V.G.	48	H	Esencial + Pielonefritis	Estafilococos coagulasa positiva enterococos tetrágenos	250-155 140-100	IV	I.R.	S.I.	Cefaleas mareos	7 meses	Mejorado notablemente. Vuelto a la vida normal. Normalización del E.C.
19	L.B.	56	M	Pielonefritis	Colibacilos	300-160 160-90	IV	P.C.	A.P.	Convulsiones	7 meses	Con la hipotensión por el hexametonio desapareció un A.P. que la invalidaba.
20	A.D.	55	M	Esencial	Difteroides	220-140 190-110	II	B.	A.P.	Hemiparesia izquierda mareos	6 meses	Con la hipotensión por el hexametonio desapareció un A.P. muy molesto.
21	M.Z.	52	H	Esencial	—	236-170 170-110	IV	I.R. +++	A.P. I.C.C.	—	28 días	Con la hipotensión mejoró el A.P. pero se agravó la uremia por oliguria y falleció.
22	H.M.	31	H	Esencial	—	220-170 180-130	IV	I.R. +	I.C.C.	Cefalea	1 mes	Crisis anginoidea por la hipotensión. Agravación de la insuficiencia renal. Falleció en uremia.
23	F.M.	52	H	Esencial	—	245-160 170-110	IV	P.C.	S.I.	Crisis de vértigo y vómitos	6 meses	Muy mejorado.

Caso	Nombre	Edad	Sexo	Diagnóstico	Gérmenes	Tensiones	Fondo de ojo	Riñones	Corazón	Encefalopatía	Duración del tratamiento	Observaciones
24	B.I.	35	H	Pielonefritis	Estafilococos albus coagulasa positiva	230-155 180-110	II P.C.	P.C.	S.I.	—	6 meses	Continúa asintomático con presión más baja.
25	C.R.C.	41	H	Esencial	—	230-140	IV	I.R.	D.E.	—	5 meses	No tiene más A.P. Muy mejorado.
26	I.C.	44	H	Pielonefritis?	Colibacilos	140-100 235-135	IV	Bien	Bien	—	7 meses	Continúa asintomático y presión disminuida.
27	M.C.	51	H	Esencial	—	170-110 240-140	II	Hematurias P.C.	I.C.C.	—	4 meses	Mejoría espectacular de la I.C.C.
28	T.A.B.	55	H	Esencial	—	240-150 180-110	II	P.C.	S.I.	—	3 meses	Algo mejorado. Continúa con tensión descendida.
29	E.A.	38	H	Esencial Pielonefritis	Cultivos negativos	240-160 170-120	II	P.C. Piuria intermitente de años	S.I.	Hemiparesia derecha y afasia parcial. Deterioro psíquico	3 meses	Mejorado.
30	M.D.	46	H	Esencial?	—	230-135	IV	I.R.	I.C.C.	—	3 meses	Mejorado.
31	N.V.P.	45	M	Esencial	—	180-100 230-150	II	P.C.	D.E. S.I.	Crisis de cefaleas con vómitos Convulsiones	3 meses	Mejorado.
32	E.C.	44	H	Esencial	—	150-110 260-150 260-150	II	P.C.	D.E. S.I.	—	1 mes	Mejorada.

CLAVE: Tensiones: Las cifras de arriba son el término medio de la tensión arterial del enfermo antes de iniciar el hexametonio. Las de abajo el término medio obtenidas con el hexametonio.
 Fondo de ojo: Las cifras corresponden a la clasificación de Keith y Wagener.
 Riñones: I.R.: Insuficiencia renal con ligera retención nitrogenada. P.C.: Poliuria compensadora sin retención nitrogenada. B.: Grama de sobrecarga ventricular sin otras manifestaciones cardíacas.
 Corazón: I.C.C.: Insuficiencia cardíaca congestiva manifiesta. D.E.: Disnea de esfuerzo. A.P.: "Angor pectoris". S.I.: Electrocardiograma de pielonefritis. Excepto los casos 15, 16, 17, 20, 26, 30, el hexametonio ha sido suministrado inicialmente por vía parenteral, una inyección cada ocho horas.

cionales (ausencia de albuminuria, hematuria o retención nitrogenada apreciables). La observación nos ha mostrado que estos enfermos de hipertensión diastólica acentuada, si no son sometidos a una medicación hipotensora eficaz y continuada, llegan tarde o temprano a la hipertensión maligna si antes una catástrofe cerebral o miocárdica no termina con ellos. De estos casos figuran once en nuestra serie (4, 5, 8, 10, 15, 16, 20, 24, 28, 29, 30). Estos casos, constituyen la indicación más precisa de una medicación hipotensora como el hexametonio. En nuestra serie todos han mejorado apreciablemente, falta saber cuanto tiempo, se los puede mantener hipotensos. Es decir, si estos éxitos de meses pueden ser mantenidos durante años.

Síndrome de insuficiencia cardíaca congestiva. Cinco enfermos donde la insuficiencia cardíaca por cardiopatía hipertensiva era el síndrome dominante, fueron sometidos al tratamiento hipotensor con hexametonio cuando el tratamiento clásico de reposo, digital, diuréticos mercuriales y dieta hiposódica no lograba mejorarlos decididamente (casos 10, 11, 17, 27, 30). Los cinco recibieron beneficios indiscutibles y en uno de ellos el éxito fué espectacular. Es un hombre de 55 años (caso 27), que en los tres meses precedentes vivía en ortopnea, con disneas paroxísticas casi cotidianas. El descenso de la presión con el hexametonio hizo desaparecer la ortopnea y las disneas paroxísticas pudiendo dormir tranquilo en la horizontal con 70 latidos por minuto sin necesidad de digital; bastaba con el hexametonio y la dieta hiposódica. Nuestros resultados coinciden con los obtenidos por Smirk¹¹ y Kelley, Freis y Higgins²¹. En este trabajo puede encontrarse una explicación fisiopatológica de estas mejorías, muy ilustrativa.

Angina de pecho. En esta serie de enfermos tratados con hexametonio, cinco presentaron el síndrome de angina de pecho. Tres mujeres (casos 5, 19, 20) y dos hombres (casos 21, 25). En las tres mujeres el síndrome era incapacitante, aun para esfuerzos pequeños como el peinarse o vestirse. A una de ellas (caso 19) se le había aconsejado una intervención quirúrgica por uno de nuestros cardiólogos más destacados, para tratar su "angor" después del fracaso de varios tratamientos. En las tres el descenso de la presión, determinó la desaparición del síndrome anginoso en modo también espectacular. En los dos hombres también desapareció el síndrome anginoso, pero eran formas menos intensas. Es de hacer notar que en uno de ellos (caso 21) con la hipotensión desapareció la angina de pecho

pero el enfermo entró en oliguria y falleció luego en uremia. Así mismo merece señalarse otro caso de hipertensión maligna, el N° 22, en que la caída de la presión provocó un dolor anginoide, no ocurrido previamente, cuando la tensión se encontraba alta.

Crisis hipertensivas. Por carencia de la droga, hemos tenido oportunidad de emplear el hexametonio en un solo caso de crisis hipertensiva. Se trataba de una señora de 70 años (caso 7) con una hipertensión esencial de más de 25 años de evolución, con cifras habituales oscilantes entre 220 y 200 de máxima y 120 a 130 de mínima, en que un ascenso a 290-160, nos decidió a emplear las inyecciones intramusculares de bromuro de hexametonio. Conseguido rápidamente el descenso con dosis de 50 miligramos, lo mantuvimos durante 10 días en cifras de 200-110 para luego suprimir la medicación hipotensora por haberse estabilizado la presión en sus cifras previas habituales. Digamos de paso, que Mills y Moyer²⁴ en un estudio comparativo del hexametonio con los derivados del "veratum viride" consideran al "alkavervir" endovenoso como la droga más satisfactoria para la reducción de la presión sanguínea de corto término en crisis hipertensivas, mientras el hexametonio es la mejor droga, para el tratamiento prolongado de la hipertensión.

Encefalopatía hipertensiva. En seis de nuestros pacientes la cefalea era uno de los síntomas más serios. Sin excepción, en todos ellos la caída de la tensión arterial, atenuó o hizo desaparecer la cefalea. Otros cinco enfermos, habían sufrido serios accidentes encefalopáticos con hemiplegias o hemiparesias; no obstante, procediendo con prudencia, hemos logrado el descenso de la presión sin inconvenientes. En cambio, en el caso N° 4, como ya dijimos, la supresión del hexametonio, fué seguida a los pocos días por una catástrofe cerebral fatal.

Efectos sobre el Electrocardiograma. El descenso de la tensión arterial determina en algunos casos la normalización del E.C.G., desapareciendo la depresión del segmento RT y la inversión de T preexistentes, como puede observarse en los trazados de la figura 1. Esta modificación del E.C.G. se acompañó en el caso N° 6, de una disminución apreciable del volumen cardíaco (fig. 2) y la desaparición de un ruido de soplo sistólico apical de intensidad +++.

Las modificaciones del E.C.G. a raíz de la hipotensión por el hexametonio han sido estudiadas extensamente por Doyle²². No es la oportunidad de considerar el porqué de estos cambios, pero la

HEXAMETONIO EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SEVERA

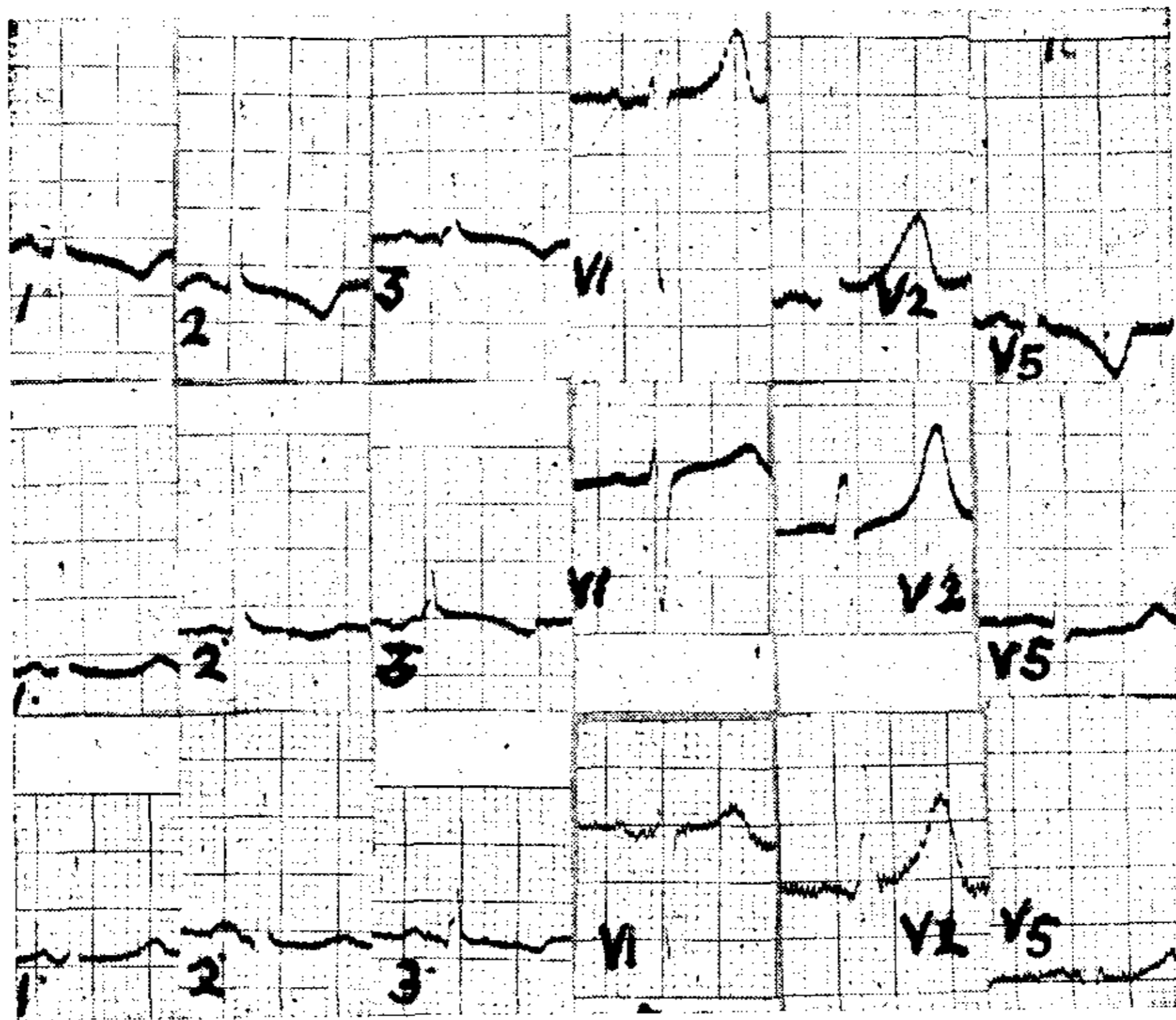


FIGURA 1. — E. C. de V. G., caso N° 18, obtenido el 13-XI-52 el de la línea superior, el 19-XII-52 el de la línea media y el 4-V-53 el de abajo. Obsérvese cómo se ha normalizado el segmento RT y la desviación T, con el descenso de la tensión por el hexametonio. (Donde dice V2 es V3.)

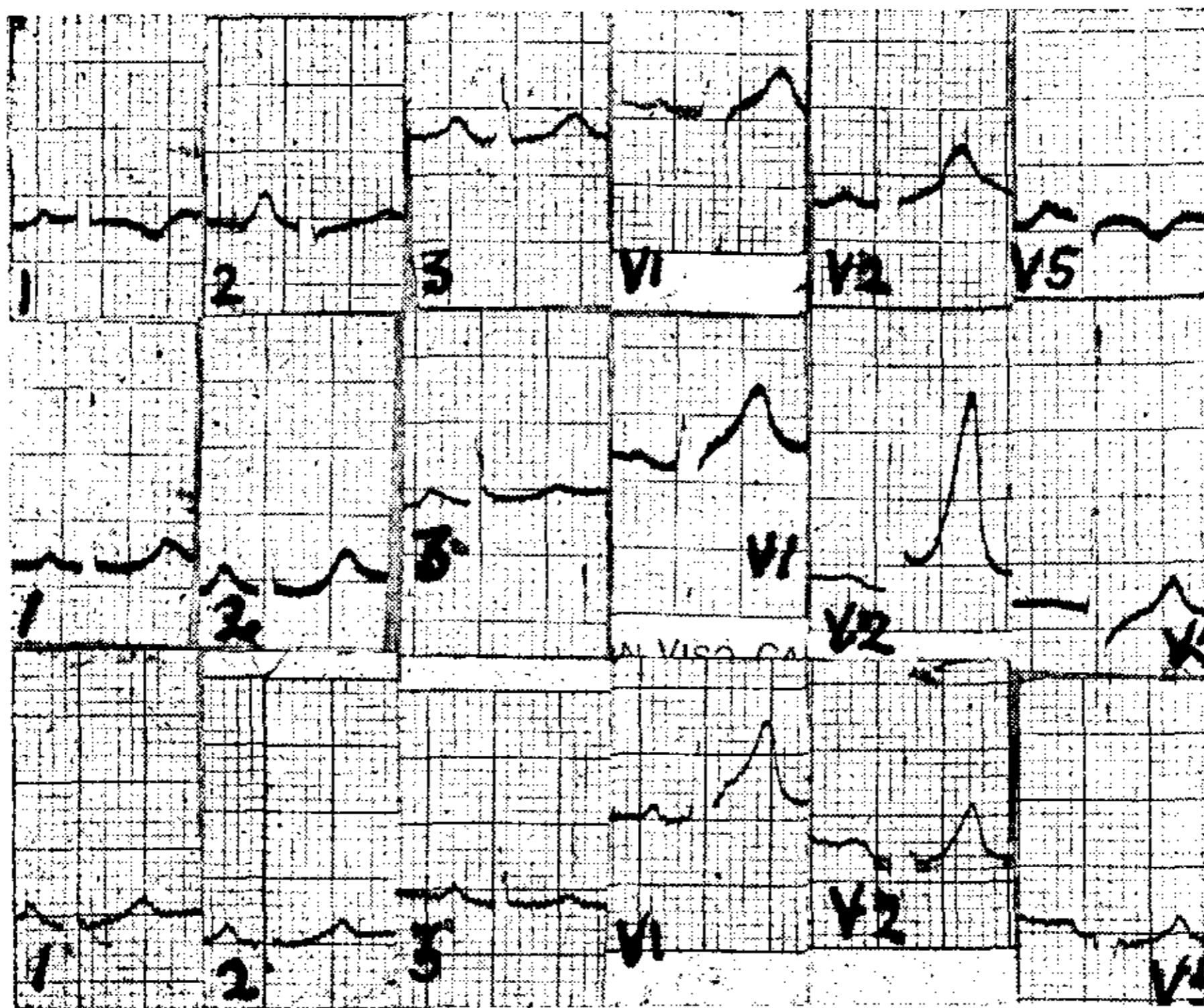


FIGURA 2. — E. C. de D. F., caso N° 6, obtenido el 21-XI-52 el de la línea superior, el 14-I-53 el del medio y el 3-VI-53 el de abajo. Obsérvese la normalización del segmento RT y la desviación T, con el descenso de la tensión por el hexametonio. (Donde dice V2 es V3.)

rapidez con que ocurren lleva a pensar en una mejoría de las condiciones metabólicas del miocardio, al ser aliviado su esfuerzo. Apoya este concepto, el hecho de que el balistocardiograma mejora apreciablemente, al ocurrir una hipotensión arterial por la administración ocasional de hexametonio u otras drogas hipotensoras²³. Sin embargo, ese hecho es inconstante pues también se ha observado el empeoramiento del balisto y la aparición de curvas eléctricas de isquemia al producirse la hipotensión arterial^{23, 25}.

Retinopatía hipertensiva. En todos los pacientes en que hemos logrado un descenso continuado de la presión sanguínea con el hexametonio, hemos podido comprobar ya al mes, una mejoría acen-

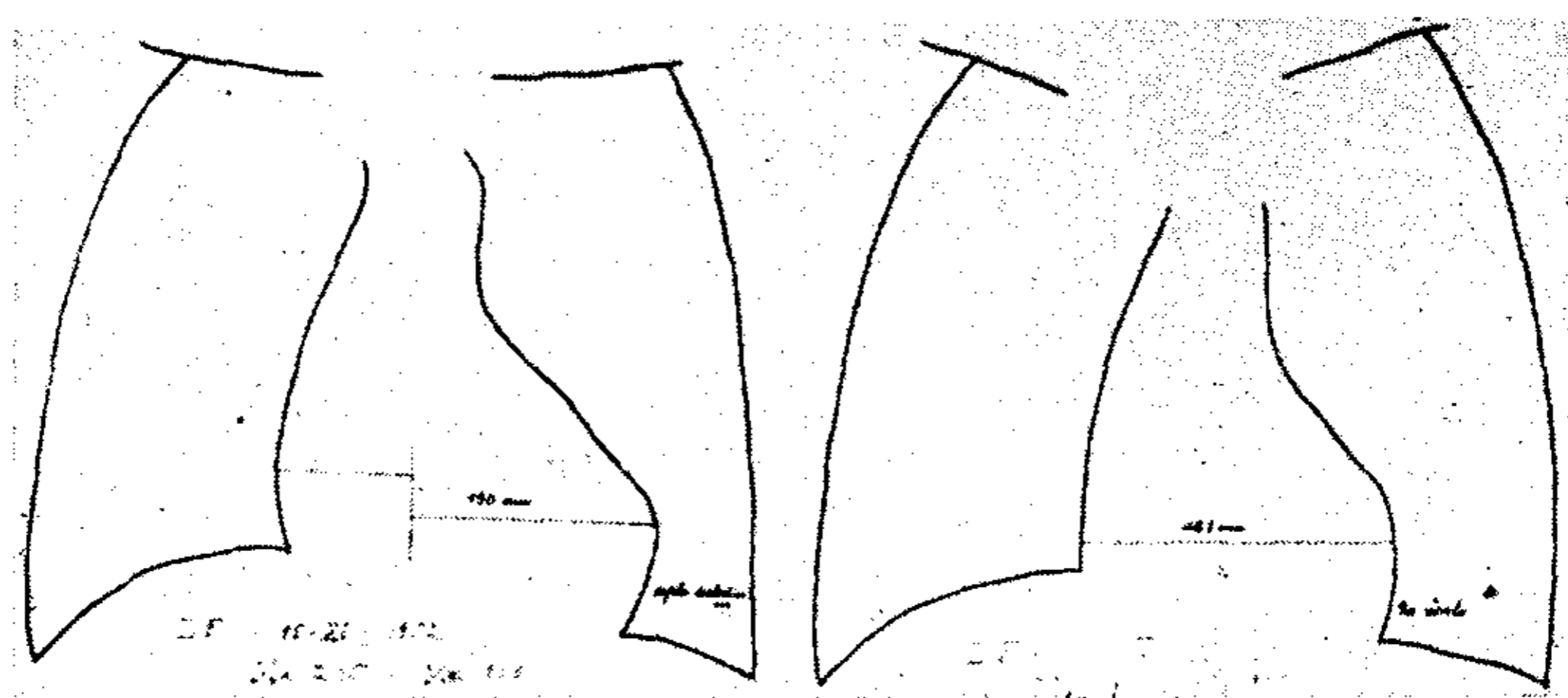


FIGURA 3. — Ortotelecardiogramas de D. F., caso N^o 6, obtenidas el 13-XI-52 y el 3-VI-53. Obsérvese la disminución apreciable del volumen cardíaco, al mantenerse descendida la presión con el hexametonio, durante seis meses.

tuada de la retinopatía, con disminución del edema de la papila, las hemorragias y exudados recientes. Al cabo de varios meses hemos visto la desaparición completa del edema papilar y un grado IV convertirse en un grado II de la clasificación de Keith y Wagener. Lo que no hemos observado hasta ahora, es la mejoría del estado arteriolar.

COMENTARIOS

Es indiscutible que el hexametonio, como las otras drogas hipotensoras conocidas hasta el presente, no resuelven el serio problema clínico de la hipertensión arterial. El hexametonio por vía oral y algo menos por vía parenteral es una medicación muy difícil de manejar. Agregadas las molestias colaterales que provocan, se llega a la conclusión: su empleo está sólo justificado en los casos graves.

Mills y Moyer ²⁴, después de estudiar comparativamente el hexametonio con derivados del "Veratum Viride", afirman que el hexametonio en la actualidad "es la droga más efectiva, en el tratamiento prolongado de la hipertensión, si se consideran el grado de respuesta, número de pacientes beneficiados y la incidencia de síntomas tóxicos".

El acostumbramiento con pérdida de la eficacia de la medicación, es uno de los inconvenientes más serios, con que se puede tropezar en el tratamiento de una enfermedad de curso tan crónico como es la hipertensión arterial. Mientras no transcurran varios años no se podrá saber con certeza, si el hexametonio presenta o no este inconveniente. Entretanto, uno de nuestros enfermos lleva ya 22 meses (caso 3), con una disminución acentuada de la tensión 160-100, regresión de la retinopatía de un grado IV y a un grado II y sin síntomas, siendo que al comenzar el tratamiento ofrecía el cuadro de la hipertensión maligna con 280-180. Este paciente, como el N^o 18, son dos casos de hipertensión maligna, en que el descenso continuado de la tensión por el hexametonio, los ha convertido en hipertensiones benignas, asintomáticas. Constituyen dos pruebas a favor de la tesis de Pickering ^{26,27} de que la hipertensión maligna es reversible, si se puede reducir suficientemente la presión en forma prolongada. Estos dos pacientes, como también los casos 1, 2, 3, 13, 19, 24, 26 presentaban los signos clínicos y de laboratorio, de las pielonefritis infecciosas crónicas, tal cual las describieron magistralmente Soma Weiss y Parker ²⁸ y cuya patología han reconsiderado recientemente Saphir y Taylor ²⁹, creando la denominación de "Pielonefritis lenta". Son enfermos cuyas orinas suelen mostrar una albuminuria y piuria intermitentes y cuyos antecedentes clínicos a veces, no siempre, revelan la existencia de una cistitis u otra infección urinaria. La repetición de los exámenes bacteriológicos de orina permite descubrir una infección bacteriana única o múltiple. En nuestros enfermos de pielonefritis, los gérmenes más frecuentemente encontrados han sido los colibacilos y después estafilococos, albos y dorados, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, enterococos, estafilos tetragenos y bacilos difteroides.

Saphir y Taylor ²⁹ en cincuenta casos de hipertensión maligna, encontraron en la autopsia que 42 mostraban las características histológicas de la pielonefritis crónica, tres las de pielonefritis aguda y tres con pielonefritis difusa combinada con arterio y arterioloescle-

rosis. Schottstaed y Sokolow³⁰ en 35 casos de hipertensión maligna, encontraron en la necropsia, las características de la pielonefritis crónica en el 40 % de los que presentaban lesiones renales. Bell³¹, dice: “la más importante característica de este grupo de enfermedades renales (las pielonefritis) es el ser causadas por el atrincheamiento de bacterias en el riñón... los organismos causantes pueden ser rescatados por medio de métodos de cultivo”. Raymond Pruitt³² coloca a las pielonefritis crónicas entre las nefritis difusas crónicas, señalando que la tensión arterial puede variar en ellos, desde las esferas normales a las extremas de la hipertensión maligna. Por otra parte Taylor³³, el conocido colaborador de Page en la Cleveland Clinic se expresa así: “la causa más comúnmente desconocida de hipertensión arterial, es la pielonefritis... esto no debiera ocurrir pues un pronto y adecuado tratamiento con antibióticos y antibacterianos las puede eliminar como causa de enfermedad hipertensiva... me he vuelto casi un misionero de este concepto... difícilmente pasa una semana sin que yo encuentre una o más víctimas de esa negligencia”. Jiménez Díaz recientemente ha insistido en la necesidad de revisar el diagnóstico y tratamiento de los pielonefritis^{33 b}.

Hemos acentuado este punto porque nos parece de importancia capital al hablar de una medicación de la hipertensión arterial. En todo hipertenso, antes o además de intentar bajarle la presión, el médico tiene el deber de buscar una etiología y sólo después de haber descartado las otras causas, debe llegar al diagnóstico de la denominada “hipertensión esencial”. Nosotros hacen ya años que pensamos siempre en la pielonefritis crónica, como causa relativamente frecuente de hipertensión arterial, en especial en las formas malignas y premalignas. Más, basados en la observación de algunos enfermos mejorados o curados con antibióticos y en las comprobaciones anátomopatológicas de las autoridades citadas, nos atrevemos a sugerir que algunos hipertensos arteriales de la categoría “esencial” pasan a la “fase maligna” por la instalación de una pielonefritis. Tratando esta afección adecuadamente, con curas intensas y repetidas de antibióticos, se puede tener la satisfacción bien legítima, de detener el curso “ultra” rápido de una hipertensión maligna. Esto ha ocurrido precisamente, en los casos 3 y 18 de esta serie, en que el hexametonio al detener el curso acelerado de la malignidad, descendiendo la tensión diastólica, dió tiempo al tra-

tamiento curativo de la pielonefritis con antibióticos. Es evidente como dice Birchall³⁴, estando alojadas las bacterias en la intimidad de los riñones, se deben emplear grandes dosis de antibióticos, para lograr una concentración suficientemente alta en el plasma sanguíneo. Las pequeñas dosis acostumbradas por los urólogos, pueden curar las infecciones microbianas de las vías urinarias, pero fracasan en el tratamiento de las pielonefritis.

Nuestras observaciones con el hexametonio nos han enseñado, que para detener o variar el curso de una hipertensión maligna de cualquier etiología, es imprescindible contar con riñones no profundamente afectados. Cuando ésta es la situación, como en nuestros casos 9, 12, 13, 21, 22, el descenso de la presión arterial continuado, suele ser contraproducente, produciéndose un rápido progreso de la insuficiencia renal con anuria y uremia. Con nuestra reducida experiencia, no nos atrevemos a fijar una cifra de retención nitrogenada como límite para prescindir del tratamiento con el hexametonio, Sokolow y Schottstaed³⁵ expresaron: "cuando la insuficiencia renal es avanzada (clearance de la creatinina inferior a 30 cc. por minuto) no puede ocurrir reversión de la insuficiencia renal" y el tratamiento fracasa. Sin embargo, ellos como nosotros insistimos en recurrir siempre al hexametonio, dada la condición irremisible espontáneamente y porque la droga, tiene una acción favorable sobre la vasoconstricción arteriolar y el daño glomerular³⁵.

En suma, con la mayoría de los que han empleado el hexametonio extensamente, lo consideramos un arma valiosa en el tratamiento de la hipertensión arterial severa. Comprendemos así las hipertensiones maligna y premalignas, como aquellas complicadas con insuficiencia cardíaca o coronaria o encefalopatía hipertensiva. El hexametonio es una simpatectomía química o médica, reemplazante con ventaja de la simpatectomía quirúrgica. Por las dificultades de la técnica, por la hipotensión postural y demás efectos colaterales como por su acción irregular administrado por vía oral, consideramos al hexametonio como poco práctico, en el tratamiento de las hipertensiones benignas asintomáticas o con síntomas leves^{36, 37, 38}.

Ultimamente, se ha recomendado la combinación del hexametonio con otras drogas hipotensoras, como el apresoline o derivados del "veratum veride" como medio de lograr hipotensiones más fácilmente. En particular el "Apresoline" (1 hidracinophthalazina) pa-

rece actuar en forma sinérgica, y en algunos pacientes resistentes al hexametonio oral, se han logrado descensos continuados de la presión ^{39, 40}. Los resultados halagadores comunicados el año pasado por Schroeder ³⁷ con el Apresoline solo, no han sido confirmados. Baja poco la presión, acarrea muchos síntomas desagradables y las altas dosis continuadas han provocado un caso de pancitopenia con púrpura ⁴². Khan ⁴³, Moyer y colaboradores ⁴⁰ y el mismo Schroeder ³⁹ usan ahora al Apresoline combinado al hexametonio.

Wilkins ²⁵ una autoridad en terapéuticas hipotensoras, exige para una droga ideal estas tres condiciones: 1ª Ser activa en la mayoría de los pacientes. 2ª No producir trastornos fisiológicos y efectos colaterales molestos. 3ª Ser eficaz por boca, con duración de su acción por lo menos durante ocho horas. Creemos que a esa droga ideal, debe exigírsele además, el no producir acostumbramiento, para continuar siendo efectiva durante años. Es indiscutible, el hexametonio no llena esas exigencias; por boca su acción es irregular y determina trastornos fisiológicos indeseables. Falta también la prueba del mantenimiento de su eficacia durante varios años.

Recientemente Smirk ¹⁵, Maxwell y Campbell ⁴⁴, Wien y Mason ⁴⁵, han informado resultados clínicos y farmacológicos de nuevas drogas hipotensoras. Concuerdan en que el 2050 de May and Baker, tiene por vía oral una potencia cinco veces mayor que el hexametonio, un efecto hipotensor más prolongado en un 150 % y una acción más pareja. Nosotros hemos conseguido esta droga para un enfermo solamente.

No hemos tenido oportunidad de utilizar el hexametonio en la toxemia del embarazo pero se han publicado resultados algo halagadores. No altera el curso de la preñez pero la droga pasa al líquido amniótico, pudiendo originar un íleo paralítico en el recién nacido ⁴⁶⁻⁴⁷. Con todo, es una medicación que debe ensayarse.

Como información complementaria podemos agregar que la acción hipotensora de las sales de metonio se está empleando en cirugía para trabajar con campos exangues ⁴⁸. Wyman ⁴⁹ ha comunicado una serie de 1000 casos de cirugía mayor, con sólo cinco muertes, de las cuales tres fueron achacadas a defectos de técnica por inexperiencia y los otros, al proceso de la enfermedad. En nuestro país, Matera, las está empleando en cirugía craneana, con dos finalidades: campo exangue y prevención del edema postoperatorio ⁵⁰.

SUMARIO Y CONCLUSIONES

El tratamiento de 32 casos de hipotensión arterial severa con preparados de hexametonio por las vías oral y parenteral nos permite considerar a esas drogas como armas valiosas en el tratamiento de dicha condición. La vía parenteral es más fácil de manejar, de acción más pareja y con menores efectos colaterales.

En las hipertensiones arteriales benignas, asintomáticas, el tratamiento con hexametonio es poco práctico, no recomendable.

El hexametonio, al disminuir prolongadamente la hipertensión diastólica, puede detener el curso rápido de la forma maligna, dando tiempo al tratamiento de una pielonefritis crónica o lenta.

N. B. 1º Ya terminada de escribir esta comunicación la enferma, caso Nº 19, ha llegado a tomar cuarenta comprimidos diarios de 250 miligramos de hexametonio para lograr una reducción permanente de la tensión arterial, sin experimentar efectos colaterales desagradables. Esto hace un total de 10 gramos en las 24 horas.

2º Queremos dejar constancia de nuestro agradecimiento a E. R. Squibb and Sons Argentina S. A. que nos suministró una importante cantidad de Bistrimium, facilitando así la realización de este trabajo.

3º Ya comunicado este trabajo a la Sociedad Argentina de Cardiología (sesión del 10 de julio en Tucumán) nos hemos enterado del trabajo de los Dres. A. V. Di Cío, L. Klein y A. López sobre "La acción del bromuro de hexametonio sobre la hipertensión arterial". La Prensa Médica Argentina, XXXIV, 1952:1031. El método recomendado por dichos autores de inyecciones de 50 miligramos día por medio, nos parece inadecuado para el tratamiento de las hipertensiones arteriales severas.

BIBLIOGRAFIA

1. Patton W. D. M. and Zaimis E. J. — The Pharmacological actions of polymethylene Bistrimethylammonium Salts. *J. Pharmacology*. 1949, 4, 381.
2. Organe G., Patton W. D. M. and Zaimis T. — Preliminary Trials of Bistrimethylammonium decane and pentane diiodide (c. 10 and c. 5) in Man-Lancet 1949, 1, 21.
3. Arnold P. and Rosenheim M. I. — Effect of pentamethonium iodide on normal and hypertensive persons. *Lancet* 1949, 2, 321.
4. Arnold P., Goetz R. Ht and Rosenheim M. I. — Effect of the pentamethonium iodide, in investigation of peripheral circulation. *Lancet* 1949, 2, 408.
5. Burt C. C. and Graham A. J. P. — Pentamethonium and hexamethonium iodide investigation of peripheral vascular disease and hypertension. *Brit. Med. J.* 1950, 1, 455.
6. Restall P. A. and Smirk F. H. — The treatment of high blood pressure with hexamethonium iodide. *New Zealand M. J.* 1950, 49, 206.

7. *Turner R.* — Medical Sympathectomy in hypertension. The clinical studies of methonium compounds. *Lancet* 1950, 2, 353.
8. *Saville S.* — Pentamethonium in hypertension. *Lancet* 1950, 2, 358.
9. a) *Smirk F. H.* — Methonium compounds in hypertension. *Lancet* 1950, 2, 427.
b) *Kilpatrick J. A.* and *Smirk F. H.* — Comparison of oral and subcutaneous administration of methonium salts in the treatment of high blood pressure. *Lancet* 1952, 1, 8.
10. *Campbell A.* and *Robertson.* — Treatment of severe hypertension with hexamethonium bromide. *Brit. Med. J.* 1950,2, 804.
11. *Smirk F. H.* and *Alstad K. J.* — Treatment of arterial hypertension by penta and hexamethonium salts. *Brit. Med. J.* 1951,1, 1217.
12. *Smirk F. H.* — Blood pressure reduction to a selected level by continuous injection of methonium halides (c. 5 and c. 6) and the use of an electrically operated siringue. *Amer. Heart J.* 1951, 2, 531.
13. *Smirk F. H.* and *Chapman O. W.* — Comparison of the effects of veratrum alkaloids and of hexamethonium bromide upon the blood pressure in arterial hypertension. *Amer. Heart J.* 1952, 3, 586.
14. *Smirk F. H.* — Hypotensive actions of hexamethonium bromide and some of its homologues. *Lancet* 1952, 2, 1002.
15. *Smirk F. H.* — Actions of a new methonium compound in arterial hypertension (M and B.2050 A). *Lancet* 1953, 1, 457.
16. *Restall P. A.* and *Smirk F. H.* — Regulation of blood pressure levels by hexamethonium bromide and mechanical devices. *Brit. Heart J.* 1952, 14, 1.
17. *Freis E. D., Finnerty F. A., Schnaper H. W.* and *Johnson R. L.* — The treatment of hypertension by hexamethonium. *Circulation* 1952, 5, 20.
18. *Grimson K. J., Orgain E. S., Rowe C. R.* and *Siéber H. A.* — Caution with regard to use of hexamethonium and "apresoline". *J. A. M. A.*, 1952, 149, 215.
19. *McMichael J.* — Management of hypertension. *Brit. Med. J.* 1951, 1, 933.
20. *Locket S., Swann P. G., Grieve W. S. M.* — Methonium compounds in the treatment of hypertension. *Brit. Med. J.*, 1951, 1, 778.
21. *Kelley R. T., Freis E. D.* and *Higgins T. F.* — The effects of hexamethonium on certain manifestations of congestive heart failure. *Circulation* 1953, 7, 169.
22. *Doyle A. E.* — Electrocardiographic changes in hypertension treated by methonium compounds. *Amer. Heart* 1953, 45, 363.
23. *Rochm D. C., Kory R. C.* and *Maneely G. R.* — Responses of ballistocardiogram in the hypertensive patients to the acute administration of "Apresoline", Hemamethonium "Veratrone", "Regitine" and Sodium Amytal. *Circulation* 1953, 7, 329.
24. *Mills L. C.* and *Moyer J. H.* — Treatment of hypertension with orally and parenterally administered purified extracts of Veratrum Viride-Comparison with Ganglionic (hexamethonium) and adrenergic blocking agents. *Arch. Int. Med.* 1952, 90, 587.
25. *Wilkins R. W.* — New drugs therapies in arterial hypertension. *Ann. Int. Med.* 1952, 37, 1147.
26. *Pickering G. W.* — The pathogenesis of malignant hypertension. *Circulation* 1952, 6, 599.

HEXAMETONIO EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SEVERA

27. *Pickering G. W., Dickson Wright A. and Heptinstall R. H.* — The reversibility of malignant hypertension. *Lancet* 1952, 2, 952.
28. *Soma Weiss and Parker Frederic Jr.* — Pyllonephritis: Its relation to vascular diseases and to arterial hypertension. *Medicine* 1939, 18, 221.
29. *Saphir O. and Taylor B.* — Pyelonephritis lenta. *Ann. of Int. Med.* 1952, 36, 1017.
30. *Schottstaed M. F. and Sokolow M.* — The natural history and course of hypertension with papilledema (malignant hypertension). *Amer. Heart J.* 1953, 45, 331.
31. *Bell E. T.* — *Renal Disease* 2da. Ed. Lea and Febiger 1950, 293.
32. *Pruitt R. D.* — Clasificación de bilateral renal disease. *Med. Clin. of N. A.* 191, 35, 959.
- 33 a) *Taylor R. D.* — Management of moderately severe arterial hypertension Clinical Conferences. Page I. *Circulation* 1953, 7, 116.
- 33 b) *Jiménez Díaz C.* — *Lecciones de Patología Médica*, 2ª edición 1952, tomo VII, 700.
34. *Birchall R.* — The responsibility of Internist in treatment of pyelonephritis. *Journ. of Urology.* 1952, 61, 798.
35. *Sokolow M. and Schottstaed M. F.* — The management of malignant hypertension. *Ann. Int. Med* 1953, 38, 647.
36. *P. W. C.* — The newer antihypertensive Drug. Editorial *Ann. Int. Med.* 1953, 38, 142.
37. *Wilkins R. W. and Stucki P.* — Hypertension. *Arch. Int. Med.*, 1953, 91, 118.
38. *Murphy E. A.* — Treatment of hypertension with hexamethonium bromide. *Lancet* 1951, 2, 899.
39. *Schroeder H. A.* — Control of hypertension by hexamethonium and 1-hydrazinophthalazine (apresoline). *Arch. Int. Med* 1952, 89, 523.
40. *Moyer J. H., Snyder H. B., Johnson I-Mills L. C. and Miller S. I.* — Results with oral hexamethonium alone and in combination with 1-hydrazinophthalazine (apresoline) in the therapy of hypertension. *Amer. J. Med. Sc.* 1953, 225, 379.
41. *Schroeder H. A.* — The effect of 1-hydrazinophthalazine in hypertension. *Circulation* 1952, 5, 28.
42. *Kaufman M.* — Pancitopenia following use of hydralazine (apresoline) Report of a case. *J. A. M. A.* 1953, 151, 1488.
43. *Khan M. A.* — Effect of hidralazine in hypertension. *Brit. Med. J.* 1953, 1, 27.
44. *Maxwell R. D. H. and Campbell A. J. M.* — News sympathicolytic agents. *Lancet* 1953, 1, 455.
45. *Wien R. and Mason D. F. J.* — Pharmacology of M. and B. 2050. *Lancet* 1953, 1, 454.
46. *Morris N.* — Hexamethonium compounds in the treatment of pre-eclampsia and essential hypertension during pregnancy. *Lancet* 1953, 1, 322.
47. *Morris N. F.* — Pregnancy toxemia. *Royal Soc. of Med. Lancet* 1953, 1, 5126.
48. *Hale Enderby G. E.* — Controlled circulation with hypotensive drugs and posture to reduce bleeding in surgery. *Lancet* 1950, 1, 1145 .

49. *Wyman T. B.* — Hypotension during anaesthesia. Royal Soc. of Med. *Lancet* 1953, 1, 325.
50. *Matera Raúl.* — Comunicación personal.
51. *Murphy E. A.* — Treatment of hypertension with hexamethonium bromide. *Lancet* 1951, 2, 899.

RÉSUMÉ

Le traitement de 32 cas d'hypertension artérielle sévère avec des préparés d'hexamétone par les voies orales et parentérales nous permet de considérer ces drogues comme de grande valeur dans son traitement. La voie parentérale est plus facile à manier, et a une action plus uniforme avec des effets colatéraux mineurs.

Dans le hypertension artérielle bénignes, asymptomatiques, le traitement avec hexamétone est peu pratique et pas recommandable.

L'hexamétone, en diminuant longuement l'hypertension diastolique peut arrêter le cours rapide de la forma maligne, donnant du temps au traitement d'une pyelonéphrite chronique ou lente.

SUMMARY

Thirty-two severe hypertensive patients were treated with oral and parenteral hexamethonium salts. Obtained results lead to the conclusion that this drug is a valuable help in the treatment. Parenteral administration is easier, the action is more sustained and fewer collateral effects are seen. In benign asymptomatic hypertension, it is not recommended to use hexamethonium.

Hexamethonium salts, by decreasing diastolic blood pressure over protracted periods, may reverse the malignant course and thus allow time for the treatment of a chronic pyelonephritis.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Behandlung von 32 Faellen schweren arteriellen Hochdrucks mit Hexamethoniumpraeparaten auf oralem und Injektionsweg erlaubt uns, diese Orogen als wertvolle Waffe bei der Behandlung dieser Erkrankung zu betrachten. Der Injektionsweg ist am leichtesten in der Handhabe, am gleichmaessigsten in der Wirkung und am aermsten an Nebenwirkungen.

Bei gutartiger symptomloser Hypertension ist die Anwedung von Hexamethonium weder praktisch noch empfehlenswert.

Durch die anhaltende Verminderung des diastholischen Hochdrucks kann das Hexamethonium den raschen Ablauf der boesartigen Form aufhalten und so Zeit sur Behandlung einer chronischen oder schleichenden Pyelonephritis geben.