

# ACCION DE LA REGITINA (DERIVADO FENOXIETILICO DE LA IMIDAZOLINA) SOBRE LA PRESION ARTERIAL, EL ELECTROCARDIOGRAMA Y EL BALISTOCARDIOGRAMA DE UN GRUPO DE HIPERTENSOS \*

por la doctora

R. NAVARRO VIOLA\*

La Regitina es un derivado de la Imidazolina que tiene actividad simpaticolítica específica. Su fórmula es la 2-(n-p'-tolyl-N-m-oxifenil-aminoetil)-Imidazolina.

Anula la acción de la Adrenalina y de la Noradrenalina, como ha sido demostrado experimentalmente en numerosos trabajos sobre órganos aislados e in vivo.

Por vía parenteral y bucal es una sustancia poco tóxica, ya que no provoca síntomas indeseables a las dosis capaces de producir efecto simpaticolítico. En animales a la dosis de 0.1 a 0.25 mg. por kg. de peso, produce hipotensión y vasodilatación, esta última más duradera que la caída tensional. En el perro y en el gato por vía i. v. esas mismas dosis producen taquicardia que dura más que la hipotensión y que sería debida a un efecto cardíaco directo. En el gato la Regitina invierte la acción hipertensora de la Adrenalina, convirtiéndola en hipotensión, en cambio sólo disminuye la producida por la Noradrenalina. Puede considerarse como un agente que tiene efectos específicos sobre las reacciones debidas a la Adrenalina y a la Noradrenalina tanto en el aparato circulatorio como en otros órganos (Gross y col. <sup>1</sup>; Meier y col., 1949 <sup>2</sup>; Morrison y col., 1949 <sup>3</sup>; Plummer, 1950 <sup>4</sup>; Tripod, 1951 <sup>5</sup>; Jones y col., 1950 <sup>6</sup>).

Esta droga ha sido ensayada por numerosos autores como prueba para el diagnóstico del feocromocitoma. Emler y col., 1951 <sup>7</sup> consideran que en estos casos el descenso tensional es más prolongado que con otras drogas y que cuando los enfermos tienen retención de urea los resultados son inciertos. Calkin y col., 1951 <sup>8</sup>, hablan del uso de la Regitina durante el preoperatorio y diagnóstico del feocromocitoma y consideran que una prueba positiva en ausencia de

\* Servicio de Cardiología del Hospital Alvear. Jefe: Prof. León de Soldati.

feocromocitoma no es una falsa positiva; en un enfermo en quien esto ocurrió, encuentran hiperadrenalinemia y una periarteritis nodosa que toma las suprarrenales.

Iseri y col. 1951<sup>9</sup>, ya probaron esta droga en relación con el balistocardiograma (bcg) en un caso de feocromocitoma en el cual encuentran que durante el momento de máximo descenso tensional

TABLA N° 1

Caso	Descenso Sist.		Descenso		Días		bcg.	Diagnóstico
	Sexo	Edad	%	mm.Hg	%	mm.Hg		
1	M	46	10	25	21	30	Mejora	Insuf. renal, arterioesclerosis. Hipertens. Grado II
2	M	41	6	10	11	10	Disminuye	Glomerulonefritis crónica
3	F	44	18	40	20	25	Mejora	Cardiopatía reumática Hipertensión grado I
4	F	44	16	30	20	20	Mejora	Bronquial crónica
5	M	50	12	30	17	25	Igual	Uremia vera. Anemia Hipertensión grado II
6	F	48	14	30	16	20	Mejora	Extrasistolia. Ateroma Hipertensión grado IV
7	M	51	12	25	7	10	Disminuye	Hipertensión grado II
8	M	65	12	35	15	15	Igual	Uremia. Arterioesclerosis. Hipertensión grado II
9	F	66	19	35	22	20	Mejora	Obesidad. Ateroma
10	M	60	8	15	25	30	No se mide	S. coronario. Hipertensión grado II
11	F	46	15	25	18	20	No se mide	Bocio simple Menopausia
12	F	37	9	25	12	20	Mejora	Insuf. coronaria Hipertensión grado IV
13	M	56	10	20	8	10	No se mide	Arterioesclerosis
14	M	65	11	20	18	20	Igual	Uremia. Arterioesclerosis. Hipertensión grado II
15	F	44	13	25	8	10	Igual	Úlcera estómago. Arterioesclerosis. Hipert. grado II
16	F	41	11	30	15	25	Igual	Arterioesclerosis Hipertensión grado I
17	F	36	18	35	15	20	Igual	Hipertensión grado II Arterioesclerosis
18	M	49	7	15	9	10	Mejora	Hipertensión grado I
19	M	39	9	15	9	10	Mejora	Hipertensión grado I
20	F	33	9	20	14	20	No se mide	Hipertensión grado II
21	M	40	26	50	25	35	No hay	Arterioesclerosis Hipertensión grado I
22	F	41	30	65	30	40	No hay	Hipertensión grado I
23	F	55	11	25	21	30	No hay	Arterioesclerosis Hipertensión grado III
24	F	26	13	30	3	5	No hay	7º mes embarazo. Feto muerto. Hipertensión
25	F	40	20	50	10	15	No hay	Hipertensión grado II
26	F	49	7	15	4	5	No hay	Hipertensión grado I
27	F	50	10	25	16	20	No hay	Hipertiroidismo
28	M	56	27	50	16	20	No hay	Hipertensión grado III Arterioesclerosis

REGITINA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

hay un aumento de la deflexión I-J del 62 %, considerando por lo tanto que la caída tensional no se debía a un menor débito cardíaco. Observa este autor que según la naturaleza de la substancia circulante con acción hipertensora, se obtendrá éxito o no con la Regitina.

Con el objeto de valorar mejor la acción de esta droga en sujetos hipertensos en los cuales pudiera descartarse el feocromocitoma, se tomó un grupo de enfermos en los cuales se efectuaron los estudios que se detallan a continuación.

TABLA N° 2

Caso	T. A. Sistólica				T. A. Diast.			Pulso		
	Inic.	descenso máx.	Diferencia mm	A los minutos	Inic.	Descenso	Diferencia	Inic.	Varía entre	
1	230	205	25	30	140	110	30	80	80 y 90	
2	170	160	10	15	90	80	10	66	60 y 66	
3	220	180	40	15	125	100	25	54	66 y 70	
4	180	150	30	5	100	80	20	66	64 y 66	
5	240	210	30	25	140	115	25	90	88 y 96	
6	210	180	30	10	120	100	20	70	64 y 80	
7	200	175	25	15	130	120	10	60	70 y 76	
8	170	135	35	45	100	85	15	82	88 y 92	
9	180	145	35	20	90	70	20	70	70 y 80	
10	170	155	15	20	120	90	30	76	64 y 84	
11	165	140	25	20	110	90	20	80	80 y 88	
12	270	245	25	35	155	135	20	78	76 y 120	
13	185	165	20	25	120	110	10	96	90 y 100	
14	175	155	20	40	110	90	20	84	80 y 96	
15	180	155	25	45	120	110	10	94	88 y 108	
16	260	230	30	55	160	135	25	70	64 y 76	
17	195	160	35	10	130	110	20	80	72 y 86	
18	190	175	15	20	110	100	10	82	82 y 84	
19	165	150	15	35	110	100	10	88	84 y 86	
20	220	200	20	20	140	120	20	88	86 y 88	
21	190	140	50	55	135	100	35	60	60 y 90	
22	210	145	65	20	130	90	40	72	72 y 84	
23	210	185	25	15	140	110	30	84	72 y 84	
24	215	185	30	15	135	130	5	102	102 y 110	
25	250	200	50	15	150	135	15	110	110 y 120	
26	210	195	15	20	105	100	5	80	76 y 80	
27	230	205	25	5	120	100	20	100	88 y 104	
28	185	135	50	35	130	100	30	86	82 y 100	
C1	190	190	0		110	110	0	80	80 y 84	
C2	170	170	0		100	110	+10	90	90 y 93	
C3	205	205	0		96	95	0	90	86 y 88	
C4	210	210	0		120	120	0	86	80 y 90	
C5	220	220	0		120	120	0	88	90 y 96	

C1 a C5 son placebos.

C1 es el caso N° 13.

C2 es el caso N° 22.

MATERIAL Y TÉCNICA

Hemos estudiado un grupo de 28 personas, cuyos diagnósticos finales pueden observarse en la tabla N° 1, 12 hombres y 16 mujeres, entre 26 y 66 años de edad, todos hipertensos.

Después de haber colocado el enfermo en condiciones basales, manteniéndolo en reposo cerca de media hora y tomando la tensión y el pulso cada 10 minutos, se inyectó por vía intramuscular una ampolla de 10 mg. de Regitina. A partir de ese momento se registró la cifra tensional y la frecuencia del pulso cada 10 minutos durante el término de una hora y en algunos casos de 2 horas. Durante este tiempo el enfermo permanecía acostado en la camilla.

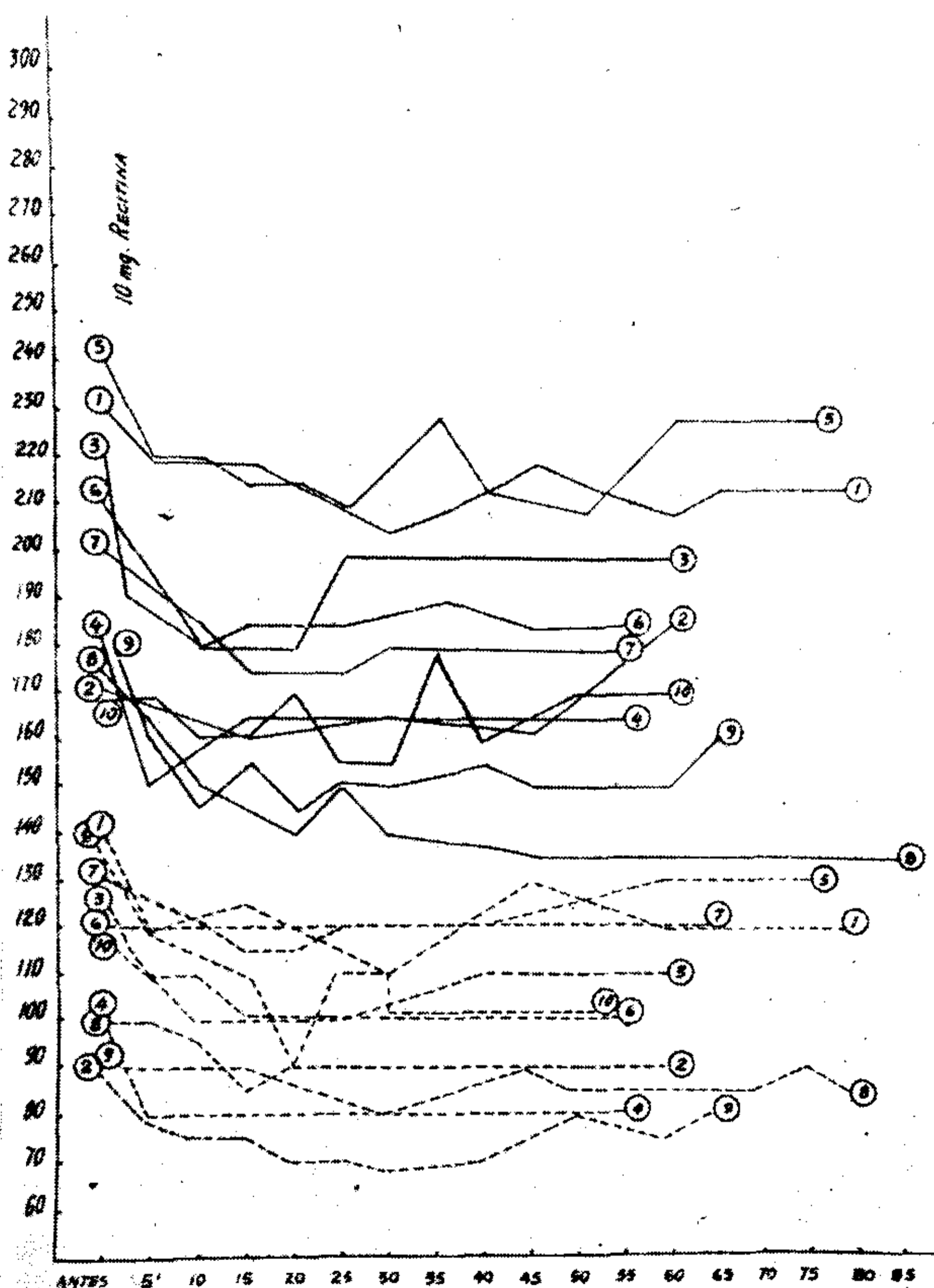


GRÁFICO 1.

En 20 de estos enfermos se hizo bcg, utilizando el aparato de Dock, antes y a las 15, 30 y 60 minutos después de administrada la droga y en diferentes

## REGITINA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

momentos respiratorios (Soldati y col., 1951<sup>10</sup>). En 7 casos se hizo además el control electrocardiográfico. Se hicieron 5 placebos en las mismas condiciones.

### RESULTADOS

*Acción sobre la presión arterial.* — La presión arterial sistólica y diastólica descendió en todos los casos en grado visible. La tensión

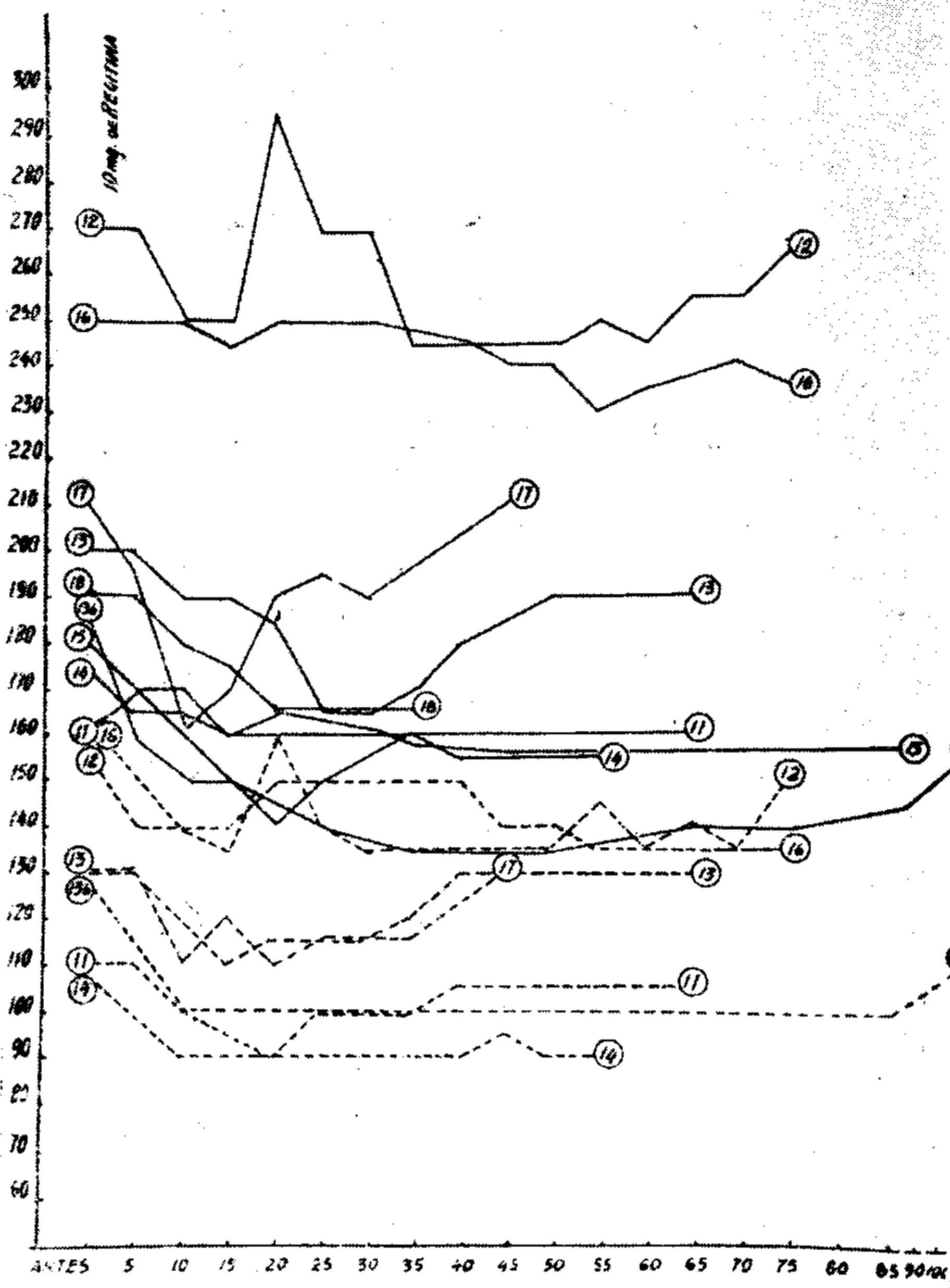


GRÁFICO 2.

sistólica bajó entre 15 y 65 mm. (término medio 29 mm.), es decir, entre un 6 y 30 % de la tensión inicial. La tensión diastólica bajó entre 5 y 40 mm. (término medio 19 mm.) o sea entre 4 y 30 % (ver tablas 1 y 2). Estos descensos fueron más manifiestos durante los primeros 30 minutos como puede apreciarse en los gráficos 1, 2



y 3. Si bien el máximo descenso es fugaz, se observa una acción hipotensora más leve que en 17 casos se mantuvo hasta el final de la prueba. En los placebos no hubo ninguna variación tensional después de la inyección de 1 cc. de agua destilada.

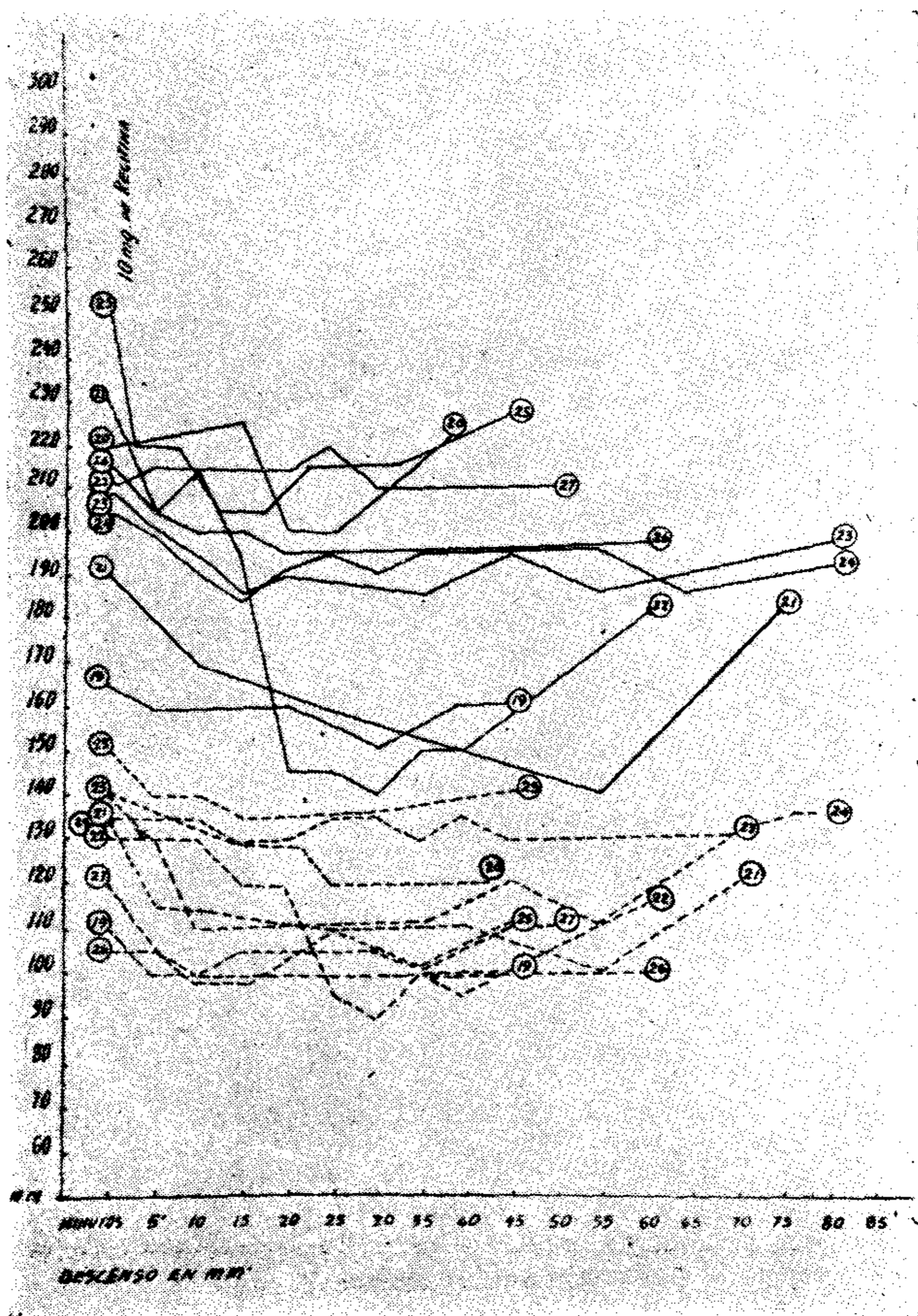


GRÁFICO 3.

No se observó diferencias notables de la acción de la Regitina en los distintos tipos de enfermos estudiados. El tratamiento estadístico dado a las cifras tensionales obtenidas puede advertirse en las tablas Nos. 3 y 4.

*Acción sobre la frecuencia del pulso.* — No hubo cambio simultáneo en la frecuencia y amplitud del pulso, con la excepción del

caso N° 12 en quien a los 20' hubo taquicardia con extrasístoles que duró 10', y pasó espontáneamente.

*Acción sobre el Electrocardiograma.* — En los 7 enfermos (casos 13, 14, 16, 17, 18, 19 y 20) en quienes se efectuó el ECG antes y a

TABLA N° 3

DESCENSO DE LAS TENSIONES SISTÓLICAS Y DIASTÓLICAS

*Desviación de los valores individuales con respecto a su media aritmética*

Sistólicas			Diastólicas		
Caso	$X_s - M_s$	$(X_s - M_s)^2$	Caso	$X_d - M_d$	$(X_d - M_d)^2$
1	0.4	0.16	1	0.1	1.21
2	1.9	3.61	2	0.9	0.81
3	1.1	1.21	3	0.6	0.36
4	0.1	0.01	4	0.1	0.01
5	0.1	0.01	5	0.6	0.36
6	0.1	0.01	6	0.1	0.01
7	0.4	0.16	7	0.9	0.81
8	0.6	0.36	8	0.4	0.16
9	0.6	0.36	9	0.1	0.01
10	1.4	1.96	10	1.1	1.21
11	0.4	0.16	11	0.1	0.01
12	0.4	0.16	12	0.1	0.01
13	0.9	0.81	13	0.9	0.81
14	0.9	0.81	14	0.1	0.01
15	0.4	0.16	15	0.9	0.81
16	0.1	0.01	16	0.6	0.36
17	0.6	0.36	17	0.1	0.01
18	1.4	1.96	18	0.9	0.81
19	1.4	1.96	19	0.9	0.81
20	0.9	0.81	20	0.1	0.01
21	2.1	4.41	21	0.6	2.56
22	3.6	12.96	22	2.1	4.41
23	0.4	0.16	23	1.1	1.21
24	0.6	0.36	24	3.1	9.61
25	2.1	4.41	25	0.4	0.16
26	1.4	1.96	26	3.1	9.61
27	0.4	0.16	27	0.1	0.01
28	2.1	4.41	28	1.1	1.21
28 casos	Total:	43.88	28 casos	Total:	37.38

Desviación standard del término medio:

$$\sigma_s = 1,27 \pm 0,01$$

$$\sigma_d = 1,17 \pm 0,01$$

los 30 y 60 minutos de administrada la Regitina no se observaron modificaciones de la despolarización o repolarización ventricular ni del automatismo.

*Acción sobre el balistocardiograma.* — Esta prueba fué practicada en 20 enfermos observándose: en 5 casos aumento de amplitud de todos los complejos (casos , 4, 9, 12 y 18). Hay una mejor defi-

nición de las ondas en 8 casos (1, 3, 4, 6, 9, 12, 18 y 19). El bcg no se modificó en 7 casos (3, 5, 8, 14, 15, 16 y 17). En 4 casos (10, 13 y 20) no pudo medirse ni antes ni después de la prueba

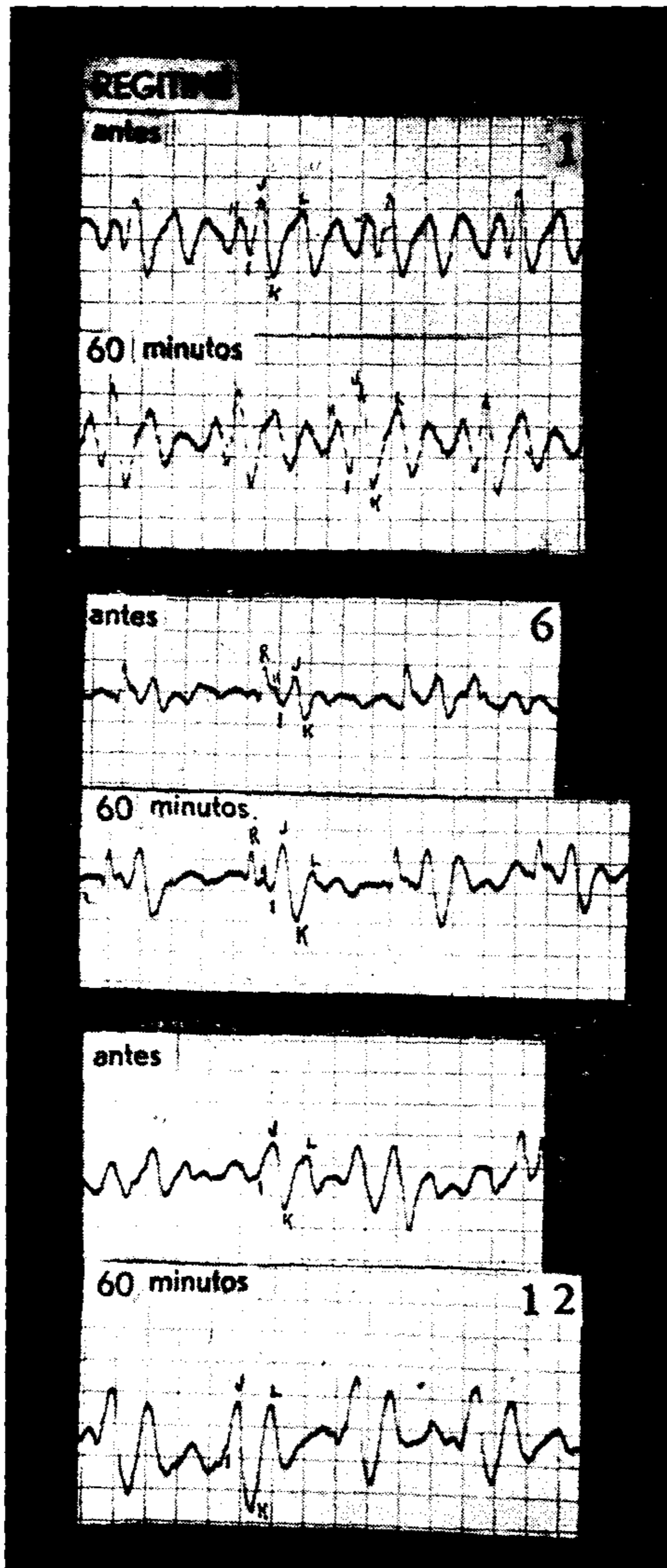


FIGURA 4.

por ser de grado 4. En 2 casos (2 y 7) disminuyó de amplitud (Fig. 4).



REGITINA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Vemos que el aumento de amplitud de las ondas o su mejor definición no están siempre relacionados con una baja tensional muy importante ni con el momento de mayor descenso tensional (ver Tablas 1 y 5).

TABLA Nº 4

TERMINO MEDIO ARITMETICO PONDERADO

*Del descenso de la tensión arterial sistólica*

*Del descenso de la tensión arterial diastólica*

$X_s$	$Y_s$	$X_s Y_s$		$X_d Y_d$	$Y_d$	$X_d$
5	0	0		5	2	10
10	1	10		10	6	60
15	4	60		15	2	30
20	3	60		20	9	180
25	7	150		25	3	75
30	5	175		30	4	120
35	3	105		35	1	35
40	1	40		40	1	40
50	3	150				
60	1	60				

Total: 28 casos                      820  
 $M_s$  29 mm.

Total: 28 casos                      550  
 $M_d$  19 mm.

$X_s$  = Descenso de la T. A. sistólica en mm. de Hg.

$X_d$  = Descenso de la T. A. diastólica en mm. de Hg.

$Y_s$  = Número de casos en que se considera el descenso de la T. A. sistólica.

$Y_d$  = Número de casos en que se considera el descenso de la T. A. diastólica.

$M_s = 820/28 = 29 =$  Término medio aritmético del descenso de la T. A. sistólica

$M_d = 550/28 = 19 =$  Término medio aritmético del descenso de la T. A. diastólica.

DISCUSIÓN

Del análisis de los resultados que se comunican, se desprende que la Regitina administrada por vía intramuscular a la dosis de 10 mg. provoca descenso tensional, estadísticamente significativo, en hipertensos en los que no hay evidencia de feocromocitoma. En estos sujetos, por otra parte, y mediante el análisis balistocardiográfico, puede decirse que existe un mejoramiento de la mecánica cardíaca que acompaña al descenso tensional. Es posible que el efecto de esta substancia sobre la presión arterial y el bcg esté vinculada en todos los casos a su efecto antiadrenérgico y simpaticolítico.

La ausencia de manifestaciones secundarias con este medica-

mento lo hacen muy manejable. En lo que respecta a la prueba específica del feocromocitoma, parece lógico sugerir que en tales casos la dosis a utilizar debe ser mucho menor, ya que en esa forma y de acuerdo a los estudios realizados por varios autores, las caídas tensionales son muy importantes con sólo 5 mg.

TABLA Nº 5

## VARIACIONES EN EL BALISTOCARDIOGRAMA

Enf. Nº	H-I %	I-J %	J-K %	K-L %
1	+ 41	+ 35	+ 60	+ 31
2	0	+ 11	- 8	- 21
3	+ 28	- 5	- 4	+ 18
4	+ 33	+ 37	+ 32	+ 37
5	+ 13	- 17	- 10	-
6	0	+ 50	+ 83	+ 58
7	- 28	- 50	- 31	- 21
8	- 42	+ 92	+ 40	- 11
9	+ 33	+ 28	+ 21	- 10
10	-	-	-	-
11	-	0	- 21	+ 33
12	-	+ 37	+ 46	+ 88
13	-	-	-	-
14	+ 14	- 7	- 38	-
15	0	0	0	-
16	-	-	-	-
17	- 50	0	0	0
18	0	+ 16	+ 30	+ 44
19	0	0	+ 42	0
20	-	-	-	-

0 No varió.

- No se midió por ser grado 4.

+ o - precediendo un número = aumento o disminución de amplitud %.

En nuestros enfermos, la Regitina no produjo reacciones desagradables. El síntoma más habitualmente observado fué la congestión nasal y facial transitorias. No hubo mareos. Sólo en un caso hubo taquicardia con palpitaciones y extrasístoles de poca duración.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Se tomó un grupo de 28 hipertensos entre 28 y 66 años en todos los cuales se practicó una inyección intramuscular de 10 mg. de Regitina, registrándose a distintos intervalos de tiempo la presión arterial, frecuencia del pulso, bcg y ECG. Cinco hipertensos fueron tratados en la misma forma inyectándoles en vez de la droga en estudio, 1 cm.<sup>3</sup> de agua destilada.

2. Independientemente del tipo de hipertensión, la presión arterial sistólica descendió entre 6 y 30% de la presión inicial (término medio 29 mm.), la diastólica descendió entre 3 y 30% (término medio 19 mm.). En ningún caso se diagnosticó feocromocitoma.

3. En el transcurso del experimento, con la excepción de un caso, el pulso no mostró modificación apreciable.

4. El ECG practicado en 7 casos no mostró modificación alguna.

5. El bcg registrado a distintos intervalos de tiempo, mostró en 8 casos una mejor definición y mayor amplitud de las deflexiones, especialmente en lo que se refiere a la deflexión I-J por lo que se considera que el descenso tensional en estos casos se acompaña de una mejoría de la mecánica cardíaca. No hubieron efectos secundarios apreciables, siendo el síntoma más frecuente la congestión nasal y facial de poca duración.

## B I B L I O G R A F I A

1. Gross, F., Tripod, L., Meier, R. — "La Regitine (produit C-7737), un nouveau derive de l'imidazole possedant une activité sympatholytique spécifique". Monographie, Laboratoires Ciba.
2. Meier, R., Fonkman, F. F., Craver, B. N. and Gross, F. — A new imidazole derivative with marked adrenolytic properties. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1949, 71, 70.
3. Morrison, J. L., Langston, R. J. and Richardson, A. P. — Effect of pilocarpine on epinephrine reversal produced by 2-(N-p-tolyl-N-m'-hydroxyphenyl-aminomethyl)-imidazoline HCl (C7337). "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1949, 72, 622.
4. Plummer, A. — Effect of 2-(N-p-tolyl-N-m'-hydroxyphenyl-amidomethyl)-imidazoline hydrochloride (C7337) on the pharmacologic actions of Norepinephrine. "J. Pharmacol.", 1950, 98, 27.
5. Tripod, J. — Antagonisme de divers agents sympatholytiques et particulièrement du Priscol et du N° 7337 sur la mydriase adrenergique. "Helv. Physiol. Acta", 1951, 9, 1.
6. Jones, P. S., Walker, H. A. and Richardson, A. P. — Relationship between physiological disposition and adrenolytic action of 2-(N-P'-tolyl-N-m'-hydroxyphenyl)-aminomethyl)-imidazoline HCl. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1950, 73, 366.
7. Emler, J. R., Grimson, K. S. and Bell, D. M. — Use of Piperoxan and Regitine as routine tests in hypertension. "J.A.M.A.", 1951, 146, 1383.
8. Calkins, E., Dana, G. W., Howard, J. E. and Grifson, K. S. — Current methods of diagnosis of pheochromocytoma. "J.Y.A.M.A.", 1951, 145, 880.
9. Iseri, L. T., Henderson, H. W. and Derr, J. W. — Use of adrenolytic drug, Regitine in pheochromocytoma. "Amer. Heart J.", 1951, 42, 129.

10. Soldati, L. de, Navarro Viola, R. y Mejía R. — El hcg obtenido con el aparato electromagnético de Dock en sujetos normales. "Rev. Arg. de Cardiología", 1951.
11. Grimson, K. S., Longino, F. H., Kernodle, C. E. and O'Rear, H. B. O. — Treatment of a patient with a pheochromocytoma. Use of an adrenolytic drug before and during operation. "J.A.M.A.", 1949, 140, 1273.

### RÉSUMÉ

L'injection intramusculaire de 10 mgs. de régistine à 28 hypertendus, comparativement avec celle de placebo à 5 autres, produit pendant la première ou la seconde heure suivants, et indépendamment du type de l'hypertension, des descentes de la pression systolique entre 6 et 30% (un moyenne de 29 mm.) et de la pression diastolique entre 3 et 30% (une moyene de 19 mm.). La fréquence du pouls et l'ECC ne montrèrent aucune modification significative.

Le balistocardiogramme montra dans 8 cas une meilleur définition et une plus grande amplitude des ondes, spécialement de I-J. On considère pour celà. que dans ces cas, les descentes tensionnelles s'accompagnent d'améliorement de la dynamique cardiaque.

### SUMMARY

Ten mg. of Regitine were given i.m. to 28 hypertensive patients and the blood pressure recorded 1 to 2 hours later. Systolic blood pressure was reduced by 6-30% (average 29 mm. Hg.) and diastolic blood pressure, 3-30% (average 19 mm. Hg.). Heart rate and the ecg did not change.

In 8 cases, the B.C.G. showed increased waves, especially I-J. It is considered that in these cases, the decreased blood pressure parallels better cardiac hemodynamics.

### ZUSAMMENFASSUNG

Die intramuskuläre Injektion von 10 mg. Regitina bei 28 Fällen erhöhten Blutdrucks, vergleichsweise mit einer solchen von Placebo bei andern 5, bewirkte während der ersten und zweiten darauffolgenden Stunde, unabhängig von der Art des Hochdruckes, Senkungen des systolischen Druckes um 6 bis 30% (im Durchschnitt 29 mm.) und des diastolischen um 3 bis 30% (im Durchschnitt 19 mm.) Pulsfrequenz und Ekg wiesen keine sonderlichen Veränderungen auf.

Das Ballistokardiogramm zeigte bei 8 grössere Deutlichkeit und Höhe der Zacken speziell von I-J. Man ist deshalb der Meinung, dass in diesen Fällen die Drucksenkungen von Besserung der Herzdynamik begleitet sind.