

## ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Siderämie wird weder von Adrenalin noch Noradrenalininjektionen beeinflusst.

2. Die Injektion von Pylokarpin hingegen hat, bei Hunden und Meerschweinchen, eine offensichtliche Hypersiderämie zur Folge, welche wahrscheinlich mit der Exzitation des Parasympathikus zusammenhängt.

## RÉSUMÉ

1. L'injection d'adrénaline et noradrénaline manque d'action sur la sidérémie.

2. L'injection de pylocarpine produit une claire hypersidérémie chez le chien et chez le cobaye, dépendant probablement de l'excitation du parasympathique.

## CLOROTIAZIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL

I. P. - AGOTE POVEDA, J. ARIAS MARTÍNEZ  
y L. ALONSO LOMAS.

Santo Hospital de Basurto, Bilbao.  
Servicio II de Medicina Interna. Doctor E. DE MIGUEL.

Sintetizada por NOVELLO y SPRAGUE (1957) la 6 cloro- 7 sulfanil- 1, 2, 4 benzothiazina -1- dióxido, o más común y fácilmente, clorotiazida, ha demostrado brillantes efectos diuréticos comprobados por todos. En la toxemia gravídica mostró eficacia indudable, incluso sobre la hipertensión (FINNERTY); desde entonces algunos autores la han empleado sola, o asociada a otras medicaciones, en el tratamiento de la Hipertensión Arterial (H. A.), obteniendo grandes resultados (FREIS y cols., HOLLANDER y cols. y REINHARDT). En el presente trabajo nos proponemos estudiar los resultados obtenidos por nosotros con la clorotiazida en el tratamiento de fondo de la H. A.

## MATERIAL Y MÉTODO.

El actual estudio se basa en 14 casos de H. A. tratados con clorotiazida como única medicación. Los datos correspondientes a cada uno de estos casos van expuestos en el cuadro I. Todos ellos son mujeres, cuya edad está comprendida entre los 44 y 78 años, con un promedio de 64,1 años. De ellas, nueve han sufrido tratamiento hospitalario y cinco ambulatorio. Comprenden 12 casos de H. A. esencial, seis de los cuales, por lo menos, con arteriosclerosis manifiesta; un caso de H. A. nefrótica y un caso de H. A. premenstrual. Como sintomatología clínica, 10 casos presentaban la común de la H. A.; dos encefalopatía hipertensiva con síndrome neto de hipertensión intracraneal y fenómenos neurológicos objetivos (casos 2 y 4); una esclerosis renal secundaria con isostenuria, retención urémica considerable y mal estado general (caso 7) y, finalmente, una hemorragia menín-

gea (caso 8). La tensión máxima osciló entre 28 y 17,5 con un promedio de 22,03; la tensión mínima, entre 15,5 y 8, siendo su promedio de 11,3. La diuresis, controlada exclusivamente en los casos hospitalarios, osciló para las primeras veinticuatro horas de su ingreso entre 1.100 y 200 c. c. con un promedio de 725 c. c.

El método de tratamiento consistió (cuadro II) en reposo, régimen hiposódico e hipertonásico y administración exclusiva de clorotiazida, siendo el régimen y el reposo más severo en los casos hospitalarios que en los ambulatorios. La duración de los períodos de tratamiento controlados para el presente estudio osciló entre un mínimo de doce días, y un máximo de treinta, con un promedio de 17,2 días. Las dosis iniciales de clorotiazida, correspondientes a las primeras veinticuatro horas de tratamiento, fueron de 1,5 gr. en cinco casos y 1 gr. en nueve. En los días siguientes se mantuvieron dosis diarias de 1 gr. en nueve casos y 1,5 gr. en cinco, no correspondiéndose íntegramente las dosis iniciales con las mantenidas posteriormente, pues en algunos casos se rebajaron y en otros se ascendieron con un criterio exclusivamente clínico (cuadro II). La pauta de administración fue diaria en 12 casos; diaria al principio, después alterna, en un caso (caso 4), y diaria, pero solamente en el período premenstrual, en un caso (caso 8). Las dosis totales de clorotiazida que percibieron durante el período de estudio oscilaron entre 29,5 gr. y 12 gr. con un promedio de 19,4 gr.

El control a que fueron sometidas las enfermas estribó en un estudio clínico completo; biológico, comprendiendo orina y sedimento, hematimetría completa, urea en sangre y K<sup>+</sup> en la misma; electrocardiográfico seriado, con especial atención a las modificaciones de Q-T; control diario de diuresis y de la tensión arterial. Las pacientes ambulatorias fueron controladas bisemanalmente.

## RESULTADOS.

Los resultados obtenidos según el método expuesto quedan resumidos en el cuadro III. Los efectos sobre la sintomatología clínica han sido grandes en seis casos, francos en seis, discretos en uno y nulos en uno (caso 7). Las cifras tensionales se han visto modificadas en todos los casos, habiéndose encontrado al final del período de control cifras tensionales máximas comprendidas entre 18,5 y 11 con un promedio de T. A. máxima de 15,03. Las cifras tensionales mínimas también se han modificado en todos los casos, oscilando entre 10 y 7, con un promedio de 8,07. La diuresis, en el curso considerado, sufrió algunas variaciones, oscilando entre 3.000 y 700 c. c. la cifra máxima y entre 100 y 600 c. c. la cifra mínima; las diuresis promedio en el curso del tratamiento oscilaron entre 1.000 c. c. y 400 c. c.

La tasa de kalemia fue controlada suficientemente en nueve casos, de los cuales dos no mostraron variación práctica y siete mostraron un descenso franco de la misma durante el tratamiento; estos descensos han oscilado entre 4,75 mg. y 2,30 mg. con un descenso promedio de 3,27 mg. por 100 c. c. El espacio Q-T del E. C. G. mostró variaciones netas en 11 casos en que resultó prolongado durante el tratamiento; varios de estos casos mostraron ondas T redondeadas y de amplia base.

La tolerancia al medicamento se ha mostrado excelente en 13 casos y difícil de valorar en uno (caso 7), no habiendo observado caso alguno de intolerancia franca (cuadro II).

CUADRO I

Caso	Tratamiento	Sexo	edad	DIAGNOSTICO	Sintomatología clínica	TENSIÓN ARTERIAL		SIGNOS BIOLÓGICOS		Diuresis previa c. c.
						Máxima	Mínima	Oriña	Sangre	
1	H.	F.	57	Hipertensión esencial.	Común.	23	12	Normal.	Urea, 0,52.	500
2	H.	F.	73	Hipertensión esencial. Arterioesclerosis.	Encefalopatía hipert. Hemiplejia.	26	12	Indicios albúmina.	Urea, 1,20.	600
3	H.	F.	60	Hipertensión esencial. Arterioesclerosis.	Común.	19,5	9	Normal.	Urea, 0,28	500
4	H.	F.	66	Hipertensión esencial. Arterioesclerosis.	Encefalopatía hipert. Monoplejia.	28	14	Glucosa-albúmina, indicios.	Urea, 0,32. Glucosa, 1,50.	200
5	H.	F.	56	Hipertensión esencial.	Común.	20,5	9,5	Albúmina, indicios.	Urea, 0,40.	1.000
6	H.	F.	68	Hipertensión esencial.	Común.	17,5	8	Normal.	Urea, 0,40.	700
7	H.	F.	49	Hipertensión nefrógena.	Síndrome urémico.	23	15,5	Isostenuria, 1.012. Albúmina, 1 gr.	Urea, 2,50. U. S. C., 9,25 %	1.100
8	H.	F.	44	Hipert. premenstrual.	Hemorragia meníngea.	17,5	9,5	Albúmina premens- trual, 0,50 gr.	Urea, 0,30.	600
9	H.	F.	77	Hipertensión esencial. Arterioesclerosis.	Común.	21	11	Normal.	Urea, 0,30.	700
10	A.	F.	75	Hipertensión esencial. Arterioesclerosis.	Común.	24	11	Normal.	Urea, 0,35.	—
11	A.	F.	63	Hipertensión esencial.	Común.	21	10	Normal.	Urea, 0,40.	—
12	A.	F.	67	Hipertensión esencial.	Común.	25	13	Normal.	Urea, 0,35.	—
13	A.	F.	78	Hipertensión esencial. Arterioesclerosis.	Común.	23	13,5	Normal.	Urea, 0,40.	—
14	A.	F.	65	Hipertensión esencial.	Común.	19,5	10,5	Normal.	Urea, 0,20.	—

CUADRO II

## CLOROTIAZIDA

Caso	Diagnóstico	Dieta	Reposo	Duración control días	Dosis inicial gr.	Dosis posteriores gr.	Pauta	Dosis total gr.	Intolerancia	Persistencia tratamiento	Otras indicaciones
1	Hipert. esencial.	Severa.	Absoluto.	18	1	1	Diaria.	18	No.	Sí.	No.
2	Hipert. esencial.	Idem.	Idem.	12	1,5	1,5	Idem.	18	No.	Sí.	No.
3	Hipert. esencial.	Idem.	Idem.	13	1,5	1,5	Idem.	19,5	No.	Sí.	No.
4	Hipert. esencial.	Idem.	Idem.	30	1,5	1	Diaria/alt.	27	No.	Sí.	No.
5	Hipert. esencial.	Idem.	Relativo.	13	1	1,5	Diaria.	19	No.	Sí.	No.
6	Hipert. esencial.	Idem.	Idem.	20	1	1,5	Idem.	29,5	No.	Sí.	No.
7	Hipert. renal.	Idem.	Absoluto.	19	1,5	1	Idem.	19,5	?	No.	No.
8	H. premenstrual.	Idem.	Absoluto relat.	14	1,5	1,5	Diaria prem.	21	No.	Sí.	No.
9	Hipert. esencial.	Idem.	Relativo.	12	1	1	Diaria.	12	No.	Sí.	No.
10	Hipert. esencial.	Relativa.	Discreto.	12	1	1	Idem.	12	No.	Sí.	No.
11	Hipert. esencial.	Idem.	Idem.	24	1	1	Idem.	24	No.	Sí.	No.
12	Hipert. esencial.	Idem.	Idem.	27	1	1	Idem.	27	No.	Sí.	No.
13	Hipert. esencial.	Idem.	Idem.	14	1	1	Idem.	14	No.	Sí.	No.
14	Hipert. esencial.	Idem.	Idem.	12	1	1	Idem.	12	No.	Sí.	No.

CUADRO III

Caso	Diagnóstico	Mejoría clínica	TENSIÓN ARTERIAL			SIGNOS BIOLÓGICOS			DIUREISIS C. C.			Efectos	
			Máx.	Min.	Máx.	Orina	Sangre	Q-T	Maxima	Mínima	Media		
1	Hip. esenc.	Grande.	23	12	13	8	Normal.	Urea, 0,50.	— 4,75	VM + 3	1.500	400	600
2	Hip. esenc.	Desap. sintomat.	26	12	12,5	7	Normal.	Urea, 0,80.	— 3	VM + 3	700	200	400
3	Hip. esenc.	Grande.	19,5	9	15	8	Normal.	Urea, 0,35.	— 2,45	VM + 2	1.400	200	700
4	Hip. esenc.	Desap. sintomat.	28	14	15	8,5	Normal.	Urea, 0,35.	— 4	VM + 4	800	100	400
5	Hip. esenc.	Franca.	20,5	9,5	13,5	7	Normal.	Urea, 0,60.	— 2,70	VM + 2	1.200	600	800
6	Hip. esenc.	Grande.	17,5	8	13,5	7	Normal.	Urea, 0,45.	— 3,69	VM + 5	1.100	300	600
7	Hip. renal.	Persist. sintomat.	23	15,5	16,5	10	Album., ind.	S. U. C., 10%	— 2,30	VM + 8	1.200	600	750
8	Hip. prem.	Franca.	17,5	9,5	11	7	Normal.	Urea, 1,20.	—	VM + 5	3.000	500	1.000
9	Hip. esenc.	Grande.	21	11	15,5	8	Normal.	Urea, 0,35.	—	VM + 1	1.500	600	750
10	Hip. esenc.	Discreta.	24	11	18,5	7,5	Normal.	Urea, 0,25.	—	VM	—	—	Medianos.
11	Hip. esenc.	Franca.	21	10	14,5	8	Normal.	Urea, 0,32.	—	VM	—	—	Muy buenos.
12	Hip. esenc.	Franca.	25	13	18	9,5	Normal.	Urea, 0,40.	—	VM + 5	—	—	Buenos.
13	Hip. esenc.	Franca.	23	13,5	17,5	9	Normal.	Urea, 0,35.	— 0,25	VM	—	—	Buenos.
14	Hip. esenc.	Franca.	19,5	16,5	16,5	8,5	Normal.	Urea, 0,35.	+ 0,75	VM + 3	—	—	Buenos.

## COMENTARIOS.

La exposición que antecede es expresiva por sí misma; sin embargo, requiere ser comentada en sus puntos cardinales. Se trata de los resultados obtenidos en 14 mujeres hipertensas, tratadas con clorotiazida como única medicación; su hipertensión se acompaña en muchos casos de presiones diferenciales acusadas, de las que da cuenta la edad promedio del grupo y la frecuente asociación de arteriosclerosis, muy evidente en seis casos y muy probable en otros varios.

Para justificar los efectos globales de la clorotiazida como tratamiento de la hipertensión nos hemos valido de dos criterios fundamentales, referentes a la evolución sintomatológica y a la evolución de un carácter más objetivable y, al fin y al cabo, conductor del proceso, que es triba en las cifras tensionales. Si el fármaco se muestra efectivo en ambas facetas de la hipertensión y, además, se muestra como no peligroso y, a mayor abundamiento, como bien tolerado, hemos de concluir que el medicamento es realmente útil.

Desde el punto de vista clínico se ha obtenido una gran mejoría, con desaparición prácticamente total de molestias en seis casos (cuadro III); una mejoría franca en otros seis; discreta en uno, y persistencia sintomatológica neta en uno (caso 7). La duración del periodo de tratamiento no parece influir gran cosa, pues el promedio en ambos grupos es similar: 17,5 días para el grupo que obtuvo mejoría grande y 17,3 para el grupo de mejoría franca. Más bien creemos que tenga influencia la hospitalización, pues todos los casos del primer grupo fueron hospitalarios y, en cambio, sólo uno del segundo; el resto siendo ambulatorio. El reposo y la dietética más adecuados, el ambiente, con influjo psicoterápico indudable, son ventajas innegables de la hospitalización. De todas formas, no hay que perder de vista que el 85,7 por 100 de las enfermas han obtenido una mejoría grande o notable, y que el único caso que no se sentía mejorado era una esclerosis renal secundaria muy avanzada. También interesa recordar el brillante éxito obtenido en dos casos de encefalopatía hipertensiva (casos 2 y 4) con fenomenología acusada de hipertensión cerebral y signos netos, que cedieron en breve plazo hasta la completa recuperación general y focal.

La evolución de las cifras tensionales ofrecen aspectos dignos de consideración. Encierra, a nuestro juicio, un gran interés el haber comprobado en todos los casos un descenso tensional digno de mención (cuadro III); descenso que incluye también un caso de esclerosis renal, cuya tensión inicial fue de 23/15,5, descendida en el curso del tratamiento hasta 16,5/10. El descenso tensional afecta, como se ve, no sólo a la máxima, sino también a la mínima y, podemos decir, en una cuantía, o mejor, proporción, similar. Efectivamente, como grupo, la tensión ar-

terial ha sido antes del tratamiento de 22,03 para la máxima y 11,32 para la mínima; al final del período de control las cifras promedios son de 15,03 para la tensión máxima y de 8,07 para la tensión mínima, lo que supone un descenso del 31,8 por 100 y un 28,7 por 100, respectivamente.

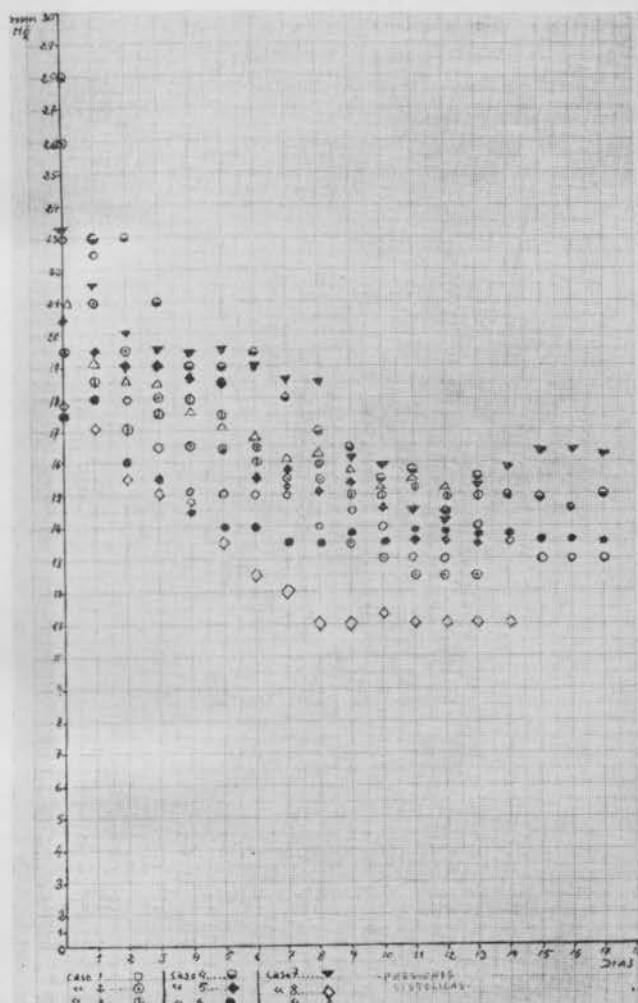


Fig. 1.

En el gráfico adjunto (figura 1) van expuestas las evoluciones terminales correspondientes a los casos hospitalarios, reseñándose mediante signos distintos las tensiones máximas previas al tratamiento y las obtenidas en el curso del tratamiento en los días siguientes para cada uno de ellos. Excepto en el caso 6, en que hay al primer día de tratamiento un leve ascenso, en el resto de los casos hay un descenso franco desde el primer día, a veces acusado. Los días siguientes muestran un descenso progresivo, alcanzándose las cifras definitivas entre el séptimo y onceavo días. A partir de entonces las cifras se mantienen, con ligeras oscilaciones, a un nivel, a veces mostrando un leve ascenso.

La tolerancia clínica del medicamento se ha mostrado excelente en 13 casos de 14; únicamente el caso 7 ha mostrado una tolerancia dudosa. Se trataba de una hipertensión nefrógena, y aunque sus cifras tensionales cedieron consi-

derablemente, sus molestias persistieron durante el tratamiento; como, por otra parte persistieron también al ser suprimida la clorotiazida. De otro lado, la hipokalemia demostrada en ocho casos mediante dosificación seriada de  $K^+$ , y en otros mediante el E. C. G. no ha presentado importancia mayor, aunque no se ha de perder de vista el régimen alimenticio hiperpotásico que recibieron los pacientes desde un principio. En el curso del tratamiento, los otros signos biológicos han sufrido una modificación favorable en los casos que presentaban anomalías iniciales (cuadros I y III), incluyendo la hipertensión de origen renal (caso 7), que, ciertamente, una vez suspendida la clorotiazida mostró un ascenso muy considerable de su tasa urémica. Aunque lo últimamente expuesto autoriza, cuando menos, a apoyar el empleo del medicamento, no autoriza, sin embargo, a sacar conclusiones de mayor envergadura.

Trazando el balance global de lo expuesto, podemos admitir que los resultados de la clorotiazida en el tratamiento de la H. A. son dignos de un entusiasmo, cuando menos provisional. Los efectos obtenidos (cuadro III), valorando la evolución global de los pacientes, han sido muy buenos o excelentes en nueve casos, buenos en cuatro y medianos en uno. Ello demuestra que en todos ellos se ha obtenido ventaja con dicho tratamiento, siendo ésta considerable en el 92,86 por 100 de los casos.

Un punto interesante, pero hasta la fecha no bien dilucidado, es el mecanismo de acción de la clorotiazida en la hipertensión arterial. No es probable que los marcados efectos hipotensores sean debidos exclusivamente a la depleción acuosa. En nuestra casuística, aunque en cada uno de los casos se ha obtenido, cuando menos, una cifra de diuresis durante el tratamiento superior a la cifra previa al mismo, no se ven unos efectos diuréticos extraordinarios, como se ven en otros tipos de pacientes, que justifiquen la baja de la tensión; por el contrario, las cifras medias de diuresis de cada caso son muy similares a las previas y aun, en algunos casos, inferiores (cuadros I y III). Por otra parte, la ausencia de descenso tensional en pacientes normotensos en las que se obtienen grandes diuresis, hace pensar que no es éste el mecanismo fundamental de acción. Es posible que la depleción de sal (HOLLANDER y KILKINS) sea responsable de dichos factores; sin embargo, los hipertensos tratados con clorotiazida toleran bastante sal a pesar de persistir los efectos hipotensores (FREIS y cols.). A nosotros se nos ocurrió que en el mecanismo de la hipotensión pudiera tener responsabilidad la hipopotasemia; sin embargo, hemos visto independencia entre el descenso tensional y las modificaciones del  $K^+$  sérico; y, además, persistencia de los efectos hipotensores después de corregir la hipopotasemia mediante administración de CIK. Es muy posible que sean varios los mecanismos de ataque; pero el hecho es que la clorotiazida parece tener, a

nuestro juicio, una acción independiente de la clásica sobre la hipertensión arterial.

#### CONCLUSIONES.

A la vista de lo que acabamos de exponer, y con carácter más bien provisional y sujetas a la corrección del tiempo, nos atrevemos a proponer las siguientes conclusiones:

— La clorotiazida provoca un descenso de la tensión arterial en los enfermos afectos de Hipertensión Arterial (H. A.).

— Este descenso afecta, similarmente, a la tensión máxima y a la tensión mínima.

— Produce una mejoría clínicamente evidente.

— Es un medicamento bien tolerado; y, finalmente,

— Los resultados globales autorizan para calificarlo como medicamento útil en el tratamiento de fondo de la H. A.

#### RESUMEN.

Se exponen 14 casos de hipertensión arterial, que incluyen 12 hipertensiones esenciales, una hipertensión premenstrual y una hipertensión renal. Han sido tratados con reposo, dieta y clorotiazida como única medicación y controlados clínica, biológica y tensionalmente durante períodos comprendidos entre doce y treinta días. Se exponen los resultados obtenidos, calificándose los efectos globales de buenos, muy buenos o excelentes en el 92,86 por 100 de los casos. Se consideran a continuación los resultados y los efectos de la droga, así como su mecanismo de acción.

#### BIBLIOGRAFIA

- NOVELO, F. C. y SPRAGUE, J. M.—J. Amer. Chem. Soc., 79, 2.028, 1957.  
 FREIS, E. D., WANKO, A., WILSON, I. M. y PARRISH, A. E.—J. Am. Med. Ass., 166, 137, 1958.  
 HOLLANDER, W. y WILKINS, R. V.—Boston Med. Quart, 8, 69, 1958.  
 FINNERTY, F. A., BUCHHOLTZ, J. H. y TUCKMAN, J.—J. Am. Med. Ass., 166, 141, 1958.  
 REINHARDT, D. J.—Delaware St. Med. Jour., 30, 1, 1958.

#### SUMMARY

Fourteen cases are reported of arterial hypertension including 12 cases of Essential H., 1 of Premenstrual H. and 1 of Renal H. They were treated by rest and diet and with chlorotiazide as the only medical therapy. They were followed up clinically and biologically, with blood pressure checkups for periods ranging from 12 to 30 days. The results attained are given. The overall effects were regarded as good, very good and excellent in 92,86 % of cases. The results and effects of the drug and its mode of action are discussed.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Es werden 14 Fälle von arteriellem Hochdruck besprochen (12 essentielle, eine prä-menstruelle und eine renale Hypertension).

Bei Behandlung bestand in Verordnung von Ruhe, Diät und Chortiazid als einziges Arzneimittel. Die Fälle wurden 12 bis 30 Tage hindurch klinisch, biologisch und bezüglich ihres Hochdruckes kontrolliert. Bei Besprechung der Ergebnisse wird die Wirksamkeit im ganzen genommen bei 92,86 Prozent der Fälle als gut, sehr gut und ausgezeichnet klassifiziert. Nachfolgend werden die Ergebnisse, Wirksamkeit und Wirkungsmechanismus der Droge besprochen.

#### RÉSUMÉ

On expose 14 cas d'hypertension artérielle qui incluent 12 H. essentielles, 1 H. prémenstruelle et 1 H. rénale. Ces cas ont été traités par: repos, diète et chlorotiazide comme unique médication et contrôles: clinique, biologique et tensionnellement pendant des périodes comprises entre 12 et 30 jours. On expose les résultats obtenus, classant les effets globaux de bons, très bons et excellents chez le 92,86 %. On considère, ensuite, les résultats et effets de la drogue, ainsi que son mécanisme d'action.

---

#### TRIMETIL ACETATO DE PREDNISOLONA POR INYECCION INTRAARTICULAR EN EL TRATAMIENTO DE ALGUNAS AFEC- CIONES DEL APARATO LOCOMOTOR

#### C. ALEGRE MARCET.

Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital de Nuestra Señora del Sagrado Corazón.  
Barcelona.

Tras la adquisición del conocimiento de que ciertos esteroides del córtex suprarrenal poseían una evidente acción antiinflamatoria local, se ha intentado averiguar cuál de entre ellos, o de sus derivados, debía ser usado preferentemente en la clínica reumatólogica, teniendo en cuenta que a igualdad de efectos beneficiosos, y aun con las pequeñas dosis que suelen administrarse, es aconsejable inclinarse por aquel del que se precisen cantidades menores a fin de evitar los poco frecuentes, pero posibles efectos secundarios generalizados. Al hallarse nuevos derivados de la cortisona e hidrocortisona, principalmente los halogenados y aquellos que poseen un doble enlace entre los grupos I y II, tales como la prednisona y la prednisolona, y al observar su mayor actividad en afecciones generalizadas, por ejemplo, en la poliartritis crónica.