

DOCA, etc. Se hicieron extracciones de liquor muy a menudo con análisis e inoculaciones.

Hubiéramos preferido seguir el tratamiento en el Hospital en todos los casos hasta prolongarlo el tiempo suficiente para presumir la curación, pero dada la enorme dificultad con que a veces tropezamos para procurarnos los medicamentos, particularmente la estreptomycin, ya que los demás eran seguros, tuvimos que dar altas recomendando la continuación del tratamiento sin dejar de ayudar a los allegados en la provisión del antibiótico. No hemos visto tabicamientos por la reiteración de la vía intrarraquídea que impiden la salida fácil del líquido cefalorraquídeo. Ni tampoco xantocromía o hemorragias. Tampoco hemos tenido ocasión de observar ninguna de las acciones tóxicas que las autores (véase JIMÉNEZ DÍAZ: *Observaciones sobre el empleo de los antibióticos*, REV. CLÍN. ESP., XLVII, 143, 1952) señalan por el uso de la estreptomycin, tales como estomatitis, anemia con leucopenia y trombocitopenia, reacciones alérgicas, complicaciones neurotóxicas—tal vez la sordera en uno de los casos—, accidentes oculares, etc.

Hemos visto, en cambio, cómo desaparece el síndrome meníngeo, a veces de manera muy ostensible, con cambios evidentes en sentido favorable, de un día a otro; el enfermo que permanecía obnubilado, indiferente al medio y a nuestras preguntas, nos ha recibido un buen día con expresión inteligente y con un brillo y una viveza en la mirada que a la par que demostraba su mejoría encendía nuestra esperanza. Incluso, en ocasiones, ha llegado a impresionarnos hondamente este cambio en el semblante y ese "sí" con el que, flexionando la cabeza, ha respondido a nuestra pregunta: "¿Estás mejor?". Tardan, en cambio, más en desaparecer los signos del líquido cefalorraquídeo, aunque ya, y en esto coincidimos con los autores citados, muy pocos días después de iniciado el tratamiento hay un descenso muy marcado del nú-

mero de células hasta estabilizarse entre 40 y 60 por mm. c. También la presión se suele mantener alta (alrededor de los 200 mm.) durante bastante tiempo, pese a haber desaparecido la sintomatología meníngea. La recuperación del peso ha sido también rápida, como lo fué la pérdida.

Nótese que en ninguno de los tres casos referidos, ni en los otros dos no descritos aquí con detalle de historia, podemos decir que hayamos empezado el tratamiento precozmente. Condición es ésta que naturalmente es de desear, ya que lógicamente el éxito será más seguro. Pero lo difícil está en establecer este diagnóstico precoz. Realmente, los casos son siempre vistos cuando están en lo que puede llamarse, y se llama, tercer período, ya con síntomas meníngeos, con Kernig positivo, etc., lo que indica la localización de los bacilos en la base del cerebro con existencia de exudados, etcétera. Desgraciadamente, en los primeros estadios—de localización en las meninges y rotura de los tubérculos con pase de los bacilos al líquido cefalorraquídeo—faltan los síntomas que permitirían establecer precozmente el diagnóstico. Aquí queremos contribuir a divulgar la necesidad de diagnosticar la meningitis tuberculosa siempre que en un sujeto tuberculoso, o que lo ha sido, aparece algún síntoma de estirpe meníngea.

Respecto a que hayamos asociado los medicamentos, ya es sabido que la asociación del PAS a la estreptomycin fué preconizada con el objeto de aminorar o impedir la pretendida estreptomycin-resistencia del bacilo tuberculoso y acerca de lo cual no estamos autorizados para opinar. Tan sólo hemos pretendido obtener la máxima eficacia, y aunque hasta ahora es pronto para hablar de curaciones definitivas, prometemos volver a hablar sobre esto cuando haya transcurrido el tiempo suficiente mientras seguimos observando la marcha de nuestros enfermos.

## RESUMEN TERAPEUTICO DE ACTUALIDAD

### AVANCES EN EL TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO DE LA HIPERTENSION

J. M. ROMEO ORBEGOZO.

Clinica Médica Universitaria del Profesor JIMÉNEZ DÍAZ.

Dada la multiplicidad de causas que pueden conducir a la producción de hipertensión arterial, no puede concebirse que una única droga proporcione la solución al problema terapéutico; en efecto, existen factores psiconeurógenos, cardiovasculares, en-

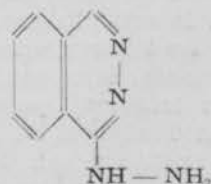
docrinos y renales, a menudo y aparentemente sobre una base hereditaria, junto con el papel de la nutrición, y así, como señala SCHROEDER, variaciones en el grado de los factores causales, esto es, psíquicos y neurógenos, junto con la presencia e intensidad o ausencia de factores contribuyentes, o sea, enfermedades renales y endocrinas y arterioesclerosis, explicarían las amplias variaciones en el curso de los diferentes enfermos y de la eficacia o ineficacia relativas de los diversos métodos de tratamiento.

El tratamiento total de las enfermedades hipertensivas sigue, por lo tanto, siendo complejo y debe

prestarse la debida consideración al medio ambiente, a la dieta y al psiquismo. No obstante, el contar con una droga hipotensora de acción central que inhiba la hiperactividad del sistema nervioso simpático debe señalarse como un remedio útil en dicho tratamiento total, ya que la disminución de la presión arterial, el aumento del flujo sanguíneo renal y la relajación significativa del tono vascular cerebral tienen indudablemente efectos secundarios beneficiosos mejorando el cuadro clínico.

No vamos a pasar revista a todas las drogas que están actualmente en uso con efectos hipotensores seguros o problemáticos, sino que el objeto de esta revisión es mencionar los efectos clínicos de una nueva droga, la 1-hidrazinoftalazina, administrada bien aisladamente o en combinación con otros productos.

La 1-hidrazinoftalazina (C-5.968 o Apresoline Ciba) tiene la siguiente fórmula estructural:



y se presenta en forma de clorhidrato para su empleo oral o parenteral (intramuscular o intravenoso); es un compuesto cristalino de color amarillo pálido tirando a blanco, con punto de fusión a 270-280° y su solubilidad en agua es del 4,42 por 100 a 25° C.

La toxicidad aguda de la apresolina, inyectada intravenosamente en ratas blancas, es comparativamente baja, puesto que la mortalidad deducida en términos de LD<sub>50</sub> es igual a 34 mg. por kilo de peso (CRAVER y cols.). WALKER y cols., en perros no anestesiados, observan vómitos en el 50 por 100 de los animales con dosis intravenosas de 8-16 mg. por kilo de peso, y aumentándolas a 32-64 mg. se aprecia estimulación del sistema nervioso central; la dosis letal intravenosa en un perro fué de 64 mg. por kilo de peso, lo que contrasta con los hallazgos de CRAVER y cols., quienes vieron que los perros toleran dosis intravenosas de 200 mg. por kilo, aunque muestran taquicardia, depresión y vómitos. Es interesante hacer notar que las dosis que producen hipotensión postural, alteraciones de la presión en reposo y de la respuesta a la adrenalina, son relativamente pequeñas en comparación con la dosis tóxica aguda o letal (WALKER y cols.). En cuanto a la toxicidad crónica, lo que tiene gran importancia cuando deben hacerse tratamientos prolongados, hay que reconocer que tanto la investigación animal como los estudios en clínica no han demostrado apenas signos de ella; en perros tratados durante periodos entre seis y once semanas con dosis por kilo de peso de 10-30 mg., pudo demostrarse la no existencia de hemolisis y metahemoglobinemia, hallazgos confirmados ulteriormente por la experiencia clínica en sujetos tratados con dosis inferiores, pero efectivamente hipotensoras, durante veinte meses (HAFKENSCHIEL y LINDAUER y SCHROEDER).

En cuanto al modo de acción de la apresolina, puede decirse que su acción es fundamentalmente central, no interviniendo en ella ningún componente sedante. La droga ejerce también un grado muy moderado de acción bloqueante adrenérgica (adrenolítica

ca y simpaticolítica) contra los efectos presores de la adrenalina y noradrenalina (BRITTON y colaboradores, FREIS y cols., GROSS y cols. y WALKER y colaboradores), pero más significativa es su influencia única sobre ciertos centros del sistema nervioso (GROSS y cols. y TAYLOR y cols.). Los resultados de la experimentación indican que su principal sitio de acción es el cerebro medio, consiguiendo impedir un flujo excesivo de impulso vasopresores simpáticos (YONKMAN). Además, la apresolina es activa contra las sustancias hipertensoras, consideradas como de importancia básica en diversas formas de la clínica; así, tiene una influencia frente a las acciones presoras de la angiotonina (hipertensina), serotonina, ferrentasina, etc. (PAGE y McCUBBIN, SCHROEDER y TAYLOR y cols.) y tendría eficacia en enfermos con hipotensión neurógena que no se han beneficiado de una extensa simpatectomía dorsolumbar.

La respuesta hipotensora a la apresolina persiste habitualmente durante largos periodos de tiempo mientras se continúa con su administración y hay enfermos que han sido tratados con éxito durante más de dos años (HAFKENSCHIEL y SCHROEDER). Al igual que otras sustancias hipotensoras, tiene la apresolina una tendencia a producir tolerancia después de una administración más o menos prolongada; puede disminuirse considerablemente esta tendencia por el espaciamiento adecuado de las dosis y, además, la tolerancia desaparece en pocos días cuando se suspende temporalmente la droga, siguiéndose su nueva administración de un efecto hipotensor igual al obtenido inicialmente; otro procedimiento para evitar la tolerancia es emplear combinadamente la apresolina y otra droga hipotensora.

Ahora bien, todas las drogas tienen efectos colaterales cuya naturaleza, incidencia, tiempo y modo de aparición e intensidad varían con la dosificación, sensibilidad individual, edad y, a menudo, incluso con el tipo y fase de la enfermedad. Además, cuanto más eficaz es una droga mayor es la probabilidad de producir efectos colaterales, que pueden depender del efecto terapéutico deseado o independiente de él. Así, mientras algunos enfermos no tienen apenas manifestaciones cuando se les da la droga a dosis altas durante largos periodos, otros experimentan reacciones desagradables. Es lógico que una reducción de la presión puede ser el origen de cefaleas, vértigos, lipotimias, taquicardia, palpitaciones y ansiedad; la intensidad de estos efectos secundarios de la baja en la presión puede estar aumentada en los enfermos cuyos mecanismos fisiológicos se han colocado rígidamente en un patrón de ajuste a la hipertensión crónica. También hay que tener en cuenta las variaciones en la sensibilidad individual, por lo que la dosis debe aplicarse a cada caso en particular, siendo la respuesta del enfermo la guía para el ajuste y espaciamiento apropiados de las dosis. De todas formas, la hipotensión postural y los síntomas que dependen de ella aparecen, en general, inmediatamente después de la iniciación de la terapéutica, pero habitualmente desaparecen en el plazo de una o dos semanas sin haberse reducido las dosis. Se han observado también disnea y síntomas anginosos en enfermos con afectación coronaria, por lo que debe usarse la droga con precauciones en este tipo de enfermos, aunque es curioso, sin embargo, que algunos de estos enfermos coronarios mejoran de sus síntomas al darles la apresolina. Otros signos menos corrientes son el enrojecimiento de la cara y del cuerpo, grados diversos de congestión na-



sal, lagrimeo e inflamación conjuntival, lo que quizá esté en relación con la actividad antihistaminasa de la droga, lo que se confirmará por la evitación de estos síntomas al administrar simultáneamente un antihistamínico. Las cefaleas tendrían posiblemente esta misma motivación o quizá que se produjera una vasodilatación cerebral como en la jaqueca, lo que haría lógico el tratamiento preventivo o corrector con tartrato de ergotamina (YONKMAN y FREIS) y, en efecto, esta droga produce resultados satisfactorios en cantidades extremadamente pequeñas.

La primera comunicación clínica sobre el empleo de la apresolina se debe a SCHROEDER, quien refiere el tratamiento de 50 enfermos con diversos tipos de hipertensión. Este autor encuentra que la droga es una sustancia que, al tiempo que desciende la presión, aumenta el flujo sanguíneo renal y reduce la fracción filtración. Los enfermos fueron tratados con dosis diarias de 100-800 mg. por vía oral, bien en el hospital o ambulatoriamente, durante períodos que oscilaron entre una y cuarenta semanas. En 35 enfermos se mantuvo la reducción de la presión; en ocho, con hipertensión "renal" y/o nefroesclerosis; el descenso medio fue sólo de 25 mm. sistólicos y 16 diastólicos, mientras que en nueve con hipertensión maligna fué de 37 a 30 mm., respectivamente; los descensos fueron de 33 y 25 en 20 con hipertensión neurógena y, por último, en un grupo con procesos diversos, tales como insuficiencia congestiva, arterioesclerosis y glomerulonefritis, las modificaciones fueron mínimas. Los enfermos que no habían mejorado después de la simpatectomía eran más susceptibles a la acción de la droga que los no operados. Señala además la disminución o desaparición de la albuminuria, y aunque la sustancia actúa aparentemente sobre el sistema nervioso central, antagoniza también la acción presora de la angiotonina. Considera que la apresolina da los resultados más favorables en la hipertensión neurógena, en ciertos enfermos con hipertensión maligna y en los que se ha realizado una simpatectomía dorsolumbar, siendo la respuesta significativamente menor en la hipertensión renal grave con buena función renal. Subraya que la acción de la apresolina, reduciendo la presión y aumentando el flujo renal, es de importancia primordial para el problema de la hipertensión, ya que siendo relativamente no tóxica y con la facultad de aumentar el flujo sanguíneo renal, puede administrársela indefinidamente a enfermos hipertensos de ciertos tipos y variedades con la seguridad de descender la presión sin provocar trastornos renales, teniendo también en cuenta que puede así evitarse parcialmente algunas de las alteraciones cardiovasculares resultantes de la hipertensión mantenida.

FREIS y FINNERTY habían estudiado previamente esta droga con el fin de localizar su lugar de acción en el hombre. Administran por vía intravenosa 0,3-0,35 mg. por kilo de peso a 12 sujetos normotensos y 12 hipertensos; las modificaciones se presentaron a los diez minutos de la inyección, alcanzan su máximo en 20-40 minutos y luego retroceden lentamente en varias horas. En este sentido, puede verse la acción de la apresolina sobre la presión arterial en un enfermo nuestro después de la inyección intramuscular de 40 mg. (fig. 1). Dichos investigadores concluyen que la apresolina es diferente de otros simpaticolíticos. Que provoca cierta acción bloqueante autonómica se aprecia por la inhibición significativa, aunque incompleta, de los reflejos simpáti-

cos; discuten sobre si el sitio de la inhibición es central, gangliónico o periférico, y creen que no actúa en las terminaciones nerviosas periféricas, por lo menos a las dosis utilizadas. La inhibición de la respuesta presora a la adrenalina y noradrenalina es evidencia de que la droga puede tener un tipo no corriente de acción periférica. Que la droga no bloquea la transmisión gangliónica se demuestra porque no potencia las respuestas presoras a dichas sustancias. Otros sitios posibles de acción son el sistema nervioso central, incluido el hipotálamo, la médula y/o bulbo; la inhibición central de los reflejos vasomotores se sugiere por la capacidad de bloquear casi completamente la bradicardia consecutiva a la noradrenalina, puesto que esta última respuesta se debe probablemente a la activación de los reflejos del seno carotídeo y arco aórtico secundarios.

JOHNSON, FREIS y SCHNAPER investigan los efectos de la administración oral aguda en enfermos hospitalizados después de haber dejado pasar suficiente tiempo para la estabilización de la presión. De igual forma que los autores anteriores con la administración intravenosa, éstos con la vía oral confirman el descenso tensional, pero predominantemente de la presión diastólica. De los 17 enfermos tratados continuadamente y con dosis progresivamente crecientes, sólo en tres han conseguido mantener el efecto hipotensor con dos dosis diarias de 50 mg.; de los restantes, ocho no mostraron respuesta satisfactoria, cuatro presentaron cefaleas o palpitaciones y los otros seis, que dieron una buena respuesta inicial, desarrollaron tolerancia ulteriormente.

PAGE refiere buenas respuestas en algunos enfermos que durante los diez primeros días de tratamiento no habían mostrado descensos significativos de la presión y que en otros se vió revertir claramente el síndrome maligno. Este autor señala que la hipotensión ortostática marcada aparece inmediatamente después de comenzar la administración de apresolina y precede en algún tiempo a la caída en la presión observada en posición supina. Al principio mostraron cefalea el 42 por 100 de sus enfermos, pero desapareció espontáneamente en el 70 por 100 de ellos; tuvieron náuseas el 18 por 100 y vómitos el 12 por 100; estos síntomas desaparecen al descender la dosificación, pero lo hacen más rápidamente si se da difenhidramina, aunque esta droga puede interferir con la eficacia de la otra.

HAFKENSCHIEL estudia la eficacia de la apresolina por vía oral en 110 enfermos, con una dosis media diaria de unos 500 mg., dividida en cuatro tomas. De los casos con hipertensión grave, pero con conservación de la función renal (grupo IV de Smithwick), no obtuvo efectos notables, pero sí en los de los restantes grupos. No observa el fenómeno de la tolerancia, y aquellos enfermos a los que se dió un placebo cuando la tensión estaba a niveles bajos, mostraron rápidamente su ascenso; tampoco ha visto efectos tóxicos, agudos o crónicos, que obligaran a suspender la droga, a pesar de haber hecho tratamientos hasta de veinte meses de duración.

Como ya se indicó más arriba, la apresolina provoca un aumento del flujo sanguíneo renal, hecho primeramente demostrado por REUBI y SCHMID y REUBI y confirmado por otros autores. La inyección de pequeñas dosis subcutáneas provoca uniformemente la hiperemia renal, que dura una o dos horas; los sujetos con flujo sanguíneo renal reducido son algo más sensibles que los normales (REUBI).

El aumento observado en el aclaramiento del p-amino-hipurato dió un promedio del 38,6 por 100; no se afectó uniformemente la filtración glomerular (aclaramiento del tiosulfato); disminuye siempre la fracción filtración, y en algunos sujetos aumenta notablemente el volumen de orina. Concluye que la apresolina es un vasodilatador renal eficaz, a su juicio virtualmente única en su capacidad de mejorar la isquemia renal.

Veamos ahora los efectos que dicha droga tiene sobre la hemodinámica y metabolismo del oxígeno cerebrales en los hipertensos. HAFKENSCHIEL y cols.

tensión, ASSALI ha referido recientemente sus hallazgos previos en 20 casos de embarazo asociados con complicaciones hipertensivas, 11 de ellos diagnosticados de toxemia de embarazo y los nueve restantes de hipertensión esencial asociada a su embarazo. En el grupo toxémico inicia el tratamiento con dosis de 15-40 mg. por vía intravenosa; el efecto fué dramático, empezando a descender generalmente antes la presión diastólica y más rápidamente que la sistólica, normalizándose las cifras tensionales a los 5-10 minutos de la primera inyección y manteniéndose su efecto durante 6-25 horas. En las

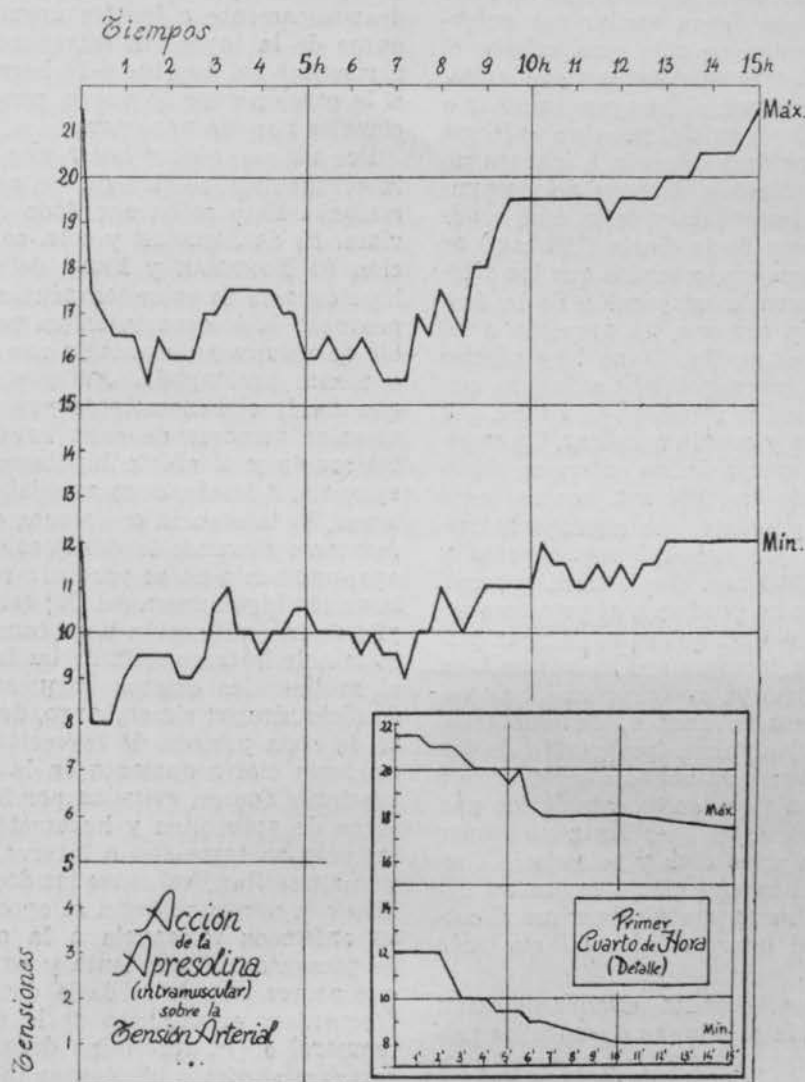


Fig. 1.

encuentran una relajación significativa del tono vascular cerebral durante el período de hipotensión consecutivo a la inyección intramuscular de 10-20 miligramos en hipertensos, utilizando para ello el método del óxido nítrico y haciendo las determinaciones antes y a los sesenta minutos de la inyección, cuando la presión arterial está estable durante diez minutos en el nivel más bajo o ha empezado a subir y comparan con los datos en enfermos similares tras la inyección de un placebo. En conjunto, llegan a la conclusión que la disminución de la resistencia vascular cerebral es comparable a la que se observa a los sesenta minutos de la inyección intramuscular de 0,5 mg. de dihidroergocornina o de 2 gammas por kilo de peso de protoveratrina por vía intravenosa.

Al lado del tratamiento de estos estados de hiper-

enfermas sin toxemia, los efectos fueron buenos, pero no tan marcados ni duraderos como en la pre-eclámpsicas.

Vistos ya, a grandes rasgos, los efectos de la apresolina en los sujetos con hipertensión y demostrada su eficacia, puede llegarse a la conclusión de que dicha droga es activa en las hipertensiones de diversas causas. Sus mejores efectos se ven en la hipertensión persistente o reaparecida después de la simpatectomía, tiene gran valor en la hipertensión esencial y maligna precoz (notablemente es tanto más eficaz cuanto más intensa sea la fase del trastorno) y apenas es útil cuando son muy avanzadas las alteraciones anatomopatológicas en el riñón, como en la hipertensión renal crónica y en la glomerulonefritis crónica.



Nos ocuparemos ahora del modo de empleo de esta droga. Es imprescindible que el médico esté familiarizado con las características de la apresolina antes de prescribirla o administrarla: sólo así podrá obtenerse el máximo beneficio con efectos desfavorables mínimos. En enfermos ambulatorios el médico debe instruir a los enfermos sobre la respuesta subjetiva a la droga; debe avisarlos que a las 12-24 horas de tomar la primera dosis puede experimentar cefaleas y palpitaciones y que, generalmente, estos síntomas desaparecen espontáneamente sin modificar la dosificación al cabo de 7-10 días. Por su parte, los médicos deben vigilar sus enfermos a intervalos frecuentes, no sólo para valorar el estado de la presión y otras respuestas fisiológicas, sino también para determinar si hay que cambiar o no la dosificación. La dosis inicial para un enfermo ambulatorio con hipertensión moderada o intensa no será mayor de 25 mg., dándole después del desayuno, de la comida, de la merienda y de la cena o antes de acostarse. Con esta dosis diaria (100 mg.) se continúa durante una semana, a menos que los efectos colaterales justifiquen la suspensión de la droga. Durante la segunda semana, se aumenta a 50 miligramos cuatro veces al día. Si no hay efectos colaterales y el médico juzga que debe reducirse aún más la presión, cada dosis se aumenta en 25 mg. por toma durante la tercera y cuarta semanas. La experiencia indica que la mayoría de los enfermos obtienen el máximo beneficio con 100 mg. cuatro veces al día, pero teniendo presente que algunos individuos se estabilizan mejor con 100 mg. diarios y otros, en cambio, con 600 mg. diarios. En general, las dosis bajas iniciales no producen al principio un efecto terapéutico marcado, el que se ve entre la primera y segunda semana, siempre que se toleren bien las dosis adecuadas. Como ya mencionamos, hay veces en que la respuesta a la larga no es satisfactoria, incluso a pesar del aumento progresivo de las dosis y la presión comienza de nuevo a subir. Puede ocurrir que esto se deba a que se ha establecido una tolerancia a la droga y en este caso basta suspender el tratamiento durante unos días y reiniciarlo después para conseguir el mismo efecto favorable del principio. En caso contrario puede recurrirse al empleo combinado con el hexametonio, del que más abajo nos ocuparemos.

En los enfermos hospitalizados se administrarán 25 mg. por vía oral cada seis horas durante las primeras veinticuatro horas; después, se aumentan en 25 mg. las dosis individuales hasta que se obtenga el efecto deseado; el intervalo entre ellas variará entre cuatro y seis horas; la dosis media diaria es de 400 mg. con oscilación desde 100 a aproximadamente 600 mg. Algunos autores recomiendan que se tome la presión antes y una hora después de cada dosis para determinar las respuestas hipotensoras óptimas, con lo que se facilita el cálculo de la dosis diaria idónea. En ciertas condiciones es aconsejable iniciar el tratamiento de los enfermos hospitalizados con apresolina por vía parenteral; esta forma debe emplearse solamente para aquellos enfermos que no pueden tomarla por vía oral. La dosis habitual es de 20-40 mg. por vía intravenosa o intramuscular, pero en enfermos con marcada afectación renal está indicada una dosis inicial menor. El aumento de la dosificación debe ajustarse, en cada caso individual, incluso con mayor cuidado que con la administración oral; es aconsejable controlar frecuentemente la presión después de tales inyecciones,

porque en algunos casos puede haber una caída brusca. La presión comienza a descender a los 2-3 minutos de la inyección y el máximo descenso se produce entre los diez y los ochenta minutos. En casos con hipertensión intracraneal, el descenso de la presión sanguínea puede predisponer a un aumento en la isquemia cerebral: en estos casos conviene la extracción de una cantidad adecuada de líquido cefalorraquídeo. En la mayor parte de los casos, es posible pasar a la terapéutica oral en el espacio de veinticuatro a cuarenta y ocho horas. En los casos con preeclampsia o eclampsia, la presión desciende dramáticamente a límites normales a los 5-10 minutos de la inyección intravenosa de 20-40 mg. y permanece así durante 6-25 horas en algunos casos; si la presión sube de nuevo, pueden darse dosis adicionales por vía parenteral.

Por último, quiero hacer una breve referencia de la terapéutica combinada de apresolina con hexametonio. Esto se ha abordado desde dos puntos de vista. El de JOHNSON y cols. se basa en la afirmación de YONKMAN y FREIS de que ciertos agentes hipotensores de valor terapéutico tienen tendencia a provocar la tolerancia en un porcentaje considerable de enfermos después de una administración más o menos prolongada. JOHNSON y cols. observaron que dando el hexametonio por vía parenteral a intervalos menores de ocho horas, se presentaba la tolerancia y el efecto hipotensor disminuía o desaparecía. Además, si se ampliaba el intervalo a 8-12 horas, la tolerancia era menos evidente y podía remontarse elevando la dosificación a un nivel al que aparentemente no se producía resistencia ulterior a la acción hipotensora del C6; este espaciamiento amplio de la dosificación tiene también las ventajas de disminuir la frecuencia de las inyecciones y reducir al mínimo los efectos bloqueantes parasimpáticos de dicha droga; sin embargo, durante la última parte de cada período de inyección frecuentemente se producía cierto aumento en la presión. Tales fluctuaciones fueron evitadas por la administración alterna de apresolina y hexametonio, dando el hexametonio en inyección a intervalos de doce horas y la apresolina oral entre las dosis de aquéllas. También con esta asociación se apreció en cinco de nueve enfermos tolerancia a la apresolina, pero fué de presentación más lenta y no tan grande como la que ocurre cuando se da la droga a intervalos más frecuentes; el aumento de la dosis o la supresión temporal de la apresolina durante unos pocos días restaura el efecto hipotensor inicial.

Los últimos autores citados, después del ensayo de otras combinaciones de agentes hipotensores, encuentran que ninguno da resultados tan favorables como el empleo alterno de apresolina y hexametonio. Subrayan que la conjunción de ambas drogas lleva consigo no sólo un suplemento en la acción hipotensora, sino que también se une a ello la capacidad de la apresolina de disminuir la presión tanto diastólica como sistólica y la producción de un aumento en el flujo sanguíneo renal, con la ventaja de la administración oral y la ausencia de fenómenos tóxicos importantes.

Por otro lado, SCHROEDER fundamenta el empleo combinado de apresolina y hexametonio en el hecho de que los hipertensos simpatectomizados responden más favorablemente que ningún otro a la acción de la apresolina y lo que él pretende es producir con el hexametonio una simpatectomía médica, atacando de esta manera dos o más factores que conducen

a la producción de hipertensión arterial, neurógeno y humoral. Trata 40 enfermos con hipertensión arterial crónica lo suficientemente intensa para exigir la hospitalización y resistente a las medidas dietéticas, administración de tiocianato, medidas quirúrgicas y procedimientos psicoterapéuticos. Se dió el cloruro de hexametonio generalmente en dosis iniciales de 125-250 mg. cada ocho horas, que se aumentaban diariamente hasta alcanzar un máximo de 500 mg. cada cuatro horas o hasta que la presión mostrara fluctuaciones amplias hasta llegar a niveles normales. En este momento añade la apresolina en dosis de 25-50 mg. cada ocho horas, en cantidades progresivas cada día hasta llegar a una dosis de 100 mg. cada cuatro horas o normalización de la presión. Al conseguirse esto en el hospital, instruye a un miembro de la familia del enfermo sobre la medida de la presión arterial y se le da un esquema de tratamiento para realizarlo en su domicilio. Los enfermos con hipertensión arterial benigna colocaron sus niveles de presión arterial en todos los casos a valores normales o casi normales; para el control fué esencial la administración continuada. En algunos casos de hipertensión maligna se hizo un buen control con dosis por vía oral, mientras que en otros sólo pudo hacerse parcialmente. En todos menos dos de los casos se modificó favorablemente el estadio maligno. El método es práctico para su empleo en el domicilio del enfermo y, claro está, representa sólo un medio de controlar la hipertensión, pero no se trata, naturalmente, de una curación. Los resultados a largo plazo no pueden ser todavía valorados y es preciso que pase mayor tiempo. Sin embargo, la experiencia ulterior que el autor refiere en su trabajo se cifra en 60 enfermos que habían tomado las drogas durante 10 a 28 semanas. Encuentra que 30 mantenían presiones normales; de 22 en el estadio maligno, ocho tenían presión normal y 12 sólo ligera hipertensión. En todos los casos había regresado el estadio maligno. No apareció tolerancia para ambas drogas.

Como se ve no está, ni mucho menos, resuelto el problema del tratamiento medicamentoso de la hi-

pertensión arterial. Pero lo que sí podemos afirmar es que hasta el presente no se ha contado con ninguna droga cuya eficacia puede compararse con la de la apresolina o la de su combinación con el hexametonio.

## BIBLIOGRAFIA

1. Apresoline. A New Antihypertensive Agent. 15 junio 1952.
2. ASSALI.—Cit. 1.
3. BARRET, W., REITZE, W., PLUMMER, A. J. y YONKMAN, F. F.—Fed. Proc. Abril, 1952.
4. BRITTON, J. B., TAYLOR, J. P. y AHLQUIST, R. P.—Fed. Proc., 10, 282, 1951.
5. CRAVER, B. N., BARRETT, W., CAMERON, A. y YONKMAN, F. F.—J. Am. Pharmaceut. A., 40, 559, 1951.
6. CRAVER, B. N. y YONKMAN, F. F.—Fed. Proc., 9, 265, 1950.
7. FREIS, E. D. y FINNERTY, F. A.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 75, 23, 1950.
8. FREIS, E. D., MACKAY, J. C. y OLIVER, W. F.—Circulation, 3, 254, 1951.
9. GROSS, F., DRUEY, J. y MEIER, R.—Experientia, 6, 19, 1950.
10. HAFKENSCHIEL, J. H.—Graduate Medicine, 1952.
11. HAFKENSCHIEL, J. H., FRIEDLAND, C. K., YOBAGGY, J. y CRUMPTON, C. W.—J. Phar. Exper. Therap., 103, 345, 1951.
12. HAFKENSCHIEL, J. H. y LINDAUER, M. A.—Cit. 1.
13. JOHNSON, R. L., FREIS, E. D. y SCHNAPER, H. W.—Cit. 1.
14. MOYER, J. H. y HANDLEY, C. A.—J. Lab Clin. Med., 36, 969, 1950.
15. MOYER, J. H., HANDLEY, C. A. y HUGGINS, R. A.—J. Pharm. Exper. Therap., 103, 368, 1951.
16. PAGE, I. H.—J. A. M. A., 147, 1311, 1951.
17. PAGE, I. H. y McCUBBIN, J.—Cit. TAYLOR y cols.
18. REUBI, F.—Helv. Med. Acta, 16, 297, 1949.
19. REUBI, F. Helv. Med. Acta. Supp., 26, 17; 9, 108, 1950.
20. REUBI, F.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 73, 102, 1950.
21. SCHMID, A. y REUBI, F.—Helv. Med. Acta, 17, 543, 1950.
22. SCHROEDER, H. A.—Am. J. Med., 10, 189, 1951.
23. SCHROEDER, H. A.—J. Clin. Invest., 30, 672, 1951.
24. SCHROEDER, H. A.—J. Lab. Clin. Med., 38, 949, 1951.
25. SCHROEDER, H. A.—Circulation, 5, 28, 1952.
26. SCHROEDER, H. A.—Cit. 1.
27. SCHROEDER, H. A.—A. M. A. Arch. Int. Med., 89, 523, 1952.
28. TAYLOR, R. D., PAGE, I. H. y CORCORAN, A. C.—A. M. A. Arch. Int. Med., 88, 1, 1951.
29. WALKER, H. A., WILSON, S., ATKINS, E. C., GARRETT, H. E. y RICHARDSON, A. P.—J. Pharm. Exper. Therap., 101, 368, 1951.
30. YONKMAN, F. F.—J. Michigan State M. Soc., 50, 160, 1951.
31. YONKMAN, F. F., PLUMMER, A. J. y REITZE, W. B.—Arch. Internat. Pharmacodyn., 88, 401, 1952.
32. YONKMAN, F. F. y FREIS, E. D.—Angiology, 3, 36, 1952.

## NOVEDADES TERAPEUTICAS

**Dietilamida del ácido lisérgico en la artritis reumatoide.**—LONG y MILES, en 1950, hicieron notar el paralelismo entre la acción de la cortisona y ACTH en la artritis reumatoide y la inhibición por tales sustancias de la reacción tuberculínica en la sensibilización experimental del cobaya. Sugirieron así que algunos cuerpos que influyen inhibiendo la reacción tuberculínica del cobaya podrían ser eficaces en la artritis reumatoide. LOVELL, OSBORNE, GOODMAN y HUDSON (*Lancet*, 1, 970, 1953) han ensayado tres de tales sustancias: el ácido ascórbico, la glucosa-1-fosfato y la dietilamida del ácido lisérgico en el tratamiento de pacientes de artritis reumatoide. Tres enfermos fueron sometidos a una dieta escorbútica y luego saturados de ácido ascórbico *per os*. Cuatro enfermos recibieron por vía intra-

venosa dosis variables entre 4 y 800 mg. diarios de glucosa-1-fosfato. Otros cuatro pacientes recibieron por vía oral la dietilamida del ácido lisérgico, disuelta en agua, antes del desayuno, en dosis diaria entre 0,005 y 0,1 mg. diarios. En ninguno de los enfermos tratados se obtuvo mejoría de la artritis reumatoide, pero se debe hacer constar que tampoco se produjo variación en el resultado de la reacción de tuberculina antes y después de la terapéutica.

**Asociación de testosterona, progesterona y estradiol en la terapéutica de la menopausia.**—Los extractos ováricos han sido empleados empíricamente en el tratamiento de las molestias menopáusicas. Posteriormente se ha demostrado que la asociación