EFECTO HIPOTENSOR DE LOS ALCALOIDES DEL VERATRUM VIRIDE EN LA G.N.I.D.A.

Relato de 7 casos que recibieron Veriloid endovenoso

Prof. JULIO MENEGHELLO y Drs. JULIO GUASCH, RICARDO GARIBALDI
y RODOLFO BURDACH

Cátedra de Pediatría del Prof. Julio Meneghello, Hospital "Manuel Arriarán".

La G.N.I.D.A. es una afección frecuente en la infancia, cuya gravedad e índice de letalidad están especialmente relacionados con las manifestaciones a veces dramáticas que complican los períodos iniciales de la enfermedad.

La principal causa determinante de estas manifestaciones, constituidas por la encefalopatía hipertensiva y la insuficiencia cardíaca, es la elevación brusca y significativa de la tensión arterial¹. Es por ello que en el tratamiento de estos trastornos se han empleado diferentes fármacos hipotensores, entre los cuales el más usado en Pediatría, ha sido el sulfato de magnesio. Esta droga produce relaja-

ción de la musculatura de las arteriolas, como lo demuestran Rubin y Rapaport² y al parecer carece de acción central. El mecanismo de acción es por lo tanto periférico, produciendo hipotensión al actuar sobre el espasmo vascular. A nivel del riñón sus efectos son escasos, produciendo una hiperemia renal, sin modificaciones del filtrado glomerular³. Etteldorf y col.^{4,5} inyectando en enfermos con nefritis aguda sulfato de magnesio por vía endovenosa, encontraron reducción discreta de la hipertensión arterial y aumento evidente del flujo plasmático renal con disminución no significativa del filtrado glomerular. Los autores creen que

la reducción de la hipertensión y el aumento de flujo plasmático renal es atribuible a una relajación arteriolar generalizada.

Sin embargo, los fracasos del sulfato de magnesio como droga hipotensora, especialmente en los enfermos con buenas diuresis², alcanzan al 50% o más de los casos, como lo afirman Rapaport, Royos⁶ y Meneghello⁷. Este hecho, de gran importancia en el tratamiento de una emergencia de la categoría de la encefalopatía hipertensiva, hacen necesario el empleo de drogas de más amplio poder hipotensor.

Entre las drogas de uso más reciente y de reconocida actividad hipotensora cabe señalar a la Rauwolfia Serpentina; es de escasa toxicidad, usándose preferentemente en el tratamiento de la hipertensión esencial en su fase lábil⁸⁻⁹. Por necesitar 3 a 4 días para manifestar su acción, y no existir productos utilizables por vía endovenosa, de acción más rápida, su uso no es recomendable en la fase aguda de la nefritis.

La hidrazinoftalazina o apresolina es un compuesto sintético que produce marcada disminución de la resistencia periférica, especialmente del área esplácnica incluyendo riñones. Produce además taquicardia y aumento del débito cardíaco minuto⁸⁻¹⁰, hechos que la contraindican en los enfermos con insuficiencia cardíaca. Además aisladamente su acción hipotensora no es de efectos favorables en más del 25% de los casos. Su uso en la fase aguda de la nefritis se encuentra limitado por tratarse de enfermos que presentan descompensación cardíaca o están al borde de ella.

El grupo de los agentes bloqueadores ganglionares como el hexametonio y pentolinium, constituyen, sin lugar a dudas, los más poderosos hipotensores conocidos¹¹⁻¹²⁻¹³. Por su acción nociva sobre la función renal, su uso está contraindicado en enfermos con daño renal evidente (uremia elevada, clearance de la urea inferior al 50%) motivo por el cual su empleo constituye un peligro en la fase hipertensiva de gran número de G.N.I.D.A. y en las nefritis crónicas hipertensivas.

Los derivados del Veratrum Viride constituyen agentes hipotensores cuya acción farmacológica, como detallaremos a continuación, encuentra plena justificación en la fase hipertensiva de la G.N.I.D.A.

El Veratrum Viride es una planta de la familia de las liliáceas, de la cual se han aislado numerosos alcaloides cuya estructura fundamental es semejante a la de los glucósidos digitálicos, vitamina D y esteroides suprarrenales.

En general se usan los extractos totales, alcaloides totales semipurificados como el Veriloid o los alcaloides aislados y cristalizados.

La acción farmacológica de los diferentes preparados es semejante, siendo preponderante sobre el sistema cardiovascular, respiratorio, fibras nerviosas y musculares¹⁴.

Los alcaloides del Veratrum ejercen acción estimulante sobre las terminaciones vagales localizadas en la pared del ventrículo izquierdo, pulmones y seno carotídeo, produciendo bradicardia; esta acción es bloqueada por la atropina o vago-tonía.

También producen una acción vasodpresora central independiente del efecto vagal. La vía eferente de este mecanismo no es aún conocida, pero se sabe que el sistema simpático no está comprometido, permaneciendo sus reflejos intactos a excepción de la taquicardia. Tampoco se ha demostrado una acción simpaticolítica periférica, ya que la epinefrina eleva rápidamente la presión arterial, por lo que se emplea para contrarrestar los efectos hipotensores, en ocasiones peligrosos, producidos por el Veriloid.

La respuesta vasodpresora puede suprimirse mediante el cloruro de tetraetilamonio u otros agentes bloqueadores de los ganglios simpáticos o parasimpáticos, lo que hace suponer que no estando la vía simpática incluida en el reflejo hipotensor, el efecto del Veratrum Viride se realiza a través de vías parasimpáticas no afectadas por la atropina o por otra vía nerviosa aún no identificada.

El débito cardíaco no sufre en general modificaciones, sino por el contrario puede en algunos casos aumentar, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca. Freis y Stanton¹⁵ lograron demostrar en un grupo de pacientes tratados con Veriloid que el débito cardíaco aumentaba en un 6 a 8%, alcanzando este aumento a 20 o 24% en los enfermos con descompensación cardíaca, asociando este hecho al parentesco químico estructural del Veriloid con los digitálicos.

El flujo sanguíneo, luego de una baja inicial transitoria en todo el organismo, que coincide con la caída brusca de la presión arterial, alcanza después valores iguales o superiores al inicial, cuando la presión arterial se estabiliza¹⁶.

A nivel del riñón, a pesar de la hipotensión, el flujo plasmático no se modifica o aumenta, tal como lo pudimos apreciar en uno de nuestros enfermos (Caso Nº 1), y los clearances no sufren modificaciones sustanciales¹⁶⁻¹⁷. Es frecuente observar oliguria transitoria en los pacientes que reciben Veriloid.

Este aumento del flujo plasmático con disminución de la resistencia periférica ha sido observado en otros órganos, incluso en el territorio cerebral, lo que da fundamentos farmacológicos al uso de estas drogas en el tratamiento de la encefalopatía hipertensiva.

La respuesta hipotensora aunque por vía oral se presenta sólo en el 20 o 30% de los hipertensos¹⁸, por vía endovenosa es prácticamente constante. Según Goldman¹⁹ todos sus pacientes respondieron a la droga, cayendo la presión sistólica en un 28% y la diastólica en un 24%, observando conjuntamente un 10% de disminución en la frecuencia del pulso.

Prácticamente no existen contraindicaciones para el uso de los alcaloides del

Veratrum Viride. La uremia elevada, a pesar de que en ciertos casos se observa discreta disminución del filtrado glomerular, no constituye peligro evidente como tampoco la antidiuresis, que cede espontáneamente en pocas horas.

Se han descrito algunos efectos tóxicos atribuidos al Veratrum. Kauntze¹⁸ señala como efectos más frecuentes, debidos casi siempre al sobredosaje, la sensación urente retroesternal, náuseas, vómitos, salivación y en ocasiones bradicardia y caída de la presión arterial a límites peligrosos, pero fácilmente controlables con la atropina o epinefrina, respectivamente.

Estas consideraciones de orden farmacológico, permiten concluir que el Veratrum Viride, usado por vía endovenosa, es una droga hipotensora efectiva, que produce vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo en todos los territorios vasculares, y que sobre el riñón no tiene efectos desfavorables, lo que justifica plenamente su uso en la fase hipertensiva de la nefritis aguda.

Los resultados obtenidos por Royce y Kreidberg^{6,14}, en el tratamiento de la fase hipertensiva aguda de la nefritis del niño con el uso del Veriloid endovenoso, nos indujeron a ensayarlo en un grupo de enfermos nefríticos seleccionados de acuerdo a la gravedad de la hipertensión o complicaciones asociadas.

Cuadro Nº 1.

Pauta Terapéutica y Características Clínicas Fundamentales en el ingreso de 7 niños con Glomerulo Nefritis Aguda sometidos a tratamiento con Veriloid.																		
Nº Ob.	Edad años	Días enf.	Comp. gral.	Compl.	Edema % peso	Grado hipert. mm Hg S D	Hemat. macr.	Album. gr. %	Cilin.	Urem. gr. %	Fondo ojo	ECG	Agrand. card.	Sign. Cong. Pulm.	TRATAMIENTO			
															Veriloid (cc) Di DM	Dosis total	Duración (hrs.)	
1	9	5	+	INSUF. CARD.	5	54 63	+	0.85	+	0.55	N	N	+	+	0.6	2.6	3.2	12
2	4	4	+++	INSUF. CARD.	15	130 70	+	0.50	+	0.55		N	+	+	0.6	2.4	3.0	9
3	5	1	++	INSUF. CARD.	30	57 45	+	0.10	+	0.20	EDEMA P. PAP. VASC.	N	+	+	0.6	2.4	3.0	13
4	10	7	+++	INSUF. CARD.	15	40 63	+	2.50	+	0.30		ISQ. A. L. V. I.	+	+	0.7	4.0	4.7	18
5	9	12	+	ENCEF. HIPERT.	7	34 57	+	0.30	+	0.40	N	N	-	+	0.9	3.6	4.5	13
6	11	21	+		-	69 102	+	0.50	+	0.30			-	-	1.4	3.0	4.3	14
7	7	7	+++	ENCEF. HIPERT.	16	56 84	+	0.60	+	2.31		N	+	+	0.3	3.0	3.3	13

MATERIAL Y MÉTODO

Nuestro material está constituido por un grupo de 7 niños con glomérulo nefritis aguda, cuyas características clínicas fundamentales se pueden observar en el cuadro Nº 1.

La mayoría de los enfermos, cuya edad fluctuaba entre 4 y 11 años, ingresaron en la primera semana de evolución de su enfermedad.

Dos de ellos presentaban severa hipertensión y manifestaciones de insuficiencia cardíaca grave con las características de edema pulmonar agudo. En dos enfermos existía también hipertensión severa, asociada a moderados signos de descompensación cardíaca. En dos pacientes se presentaron síntomas graves de encefalopatía hipertensiva y finalmente en un enfermo las cifras de tensión arterial, 200/160 mm. Hg., hacían prever la posibilidad de una complicación.

Todos los enfermos presentaban hematuria macroscópica y cifras variables de albuminuria. Sólo un caso tenía elevada cifra de uremia (2,31 gr.‰). Alteraciones electrocardiográficas estuvieron presentes en un enfermo y el fondo de ojo resultó alterado en un caso, de un grupo de 3 enfermos en que se practicó este examen.

En todos ellos se siguió el tratamiento habitual de pacientes nefríticos en el Servicio, caracterizado por régimen libre de clorurado en la fase de edemas y penicilina procaína en dosis diaria de 400.000 U. durante 10 días. En dos casos con insuficiencia cardíaca grave se usó estrofantina en cantidad de 1/4 mg. por vía endovenosa, recibiendo uno de ellos sólo la primera dosis; el inminente riesgo en un caso de edema pulmonar agudo obligó a practicar sangría de 300 cc.

El Veriloid fué administrado de acuerdo a las indicaciones generales preconizadas por Royce⁶. Se usó por vía endovenosa en una dosis inicial rápida, seguida por un goteo endovenoso lento.

Dosis inicial: 0,022 cc. de la solución de Veriloid por Kg. de peso; este volumen se diluye en 10 cc. de una solución de glucosa al 5%, y se administra en un plazo de 20 minutos cumpliendo los requisitos siguientes:

a) La inyección deberá hacerse a razón de 1/2 cc. por minuto, de esta solución diluida, por un período de 8 mi-

nutos, con observación continua de la presión arterial (total: 4 cc.).

b) Esperar 2 minutos.

c) Continuar a razón de 1/2 cc. por minuto durante 6 minutos más, controlando la presión estrechamente (total: 7 cc.).

d) Esperar 2 minutos.

e) Continuar a razón de 1/2 cc. por minuto durante 6 minutos más, controlando rigurosamente la presión arterial. Esto agotará el contenido de la jeringa (total: 10 cc.). Si después de un intervalo de 15 minutos la presión arterial no ha bajado al nivel deseado, repetir parte de una solución similar, tanta cuanto sea necesaria para llevar la presión al nivel deseado. Siempre interrumpir la administración de la droga cuando se observa una caída de 20 mm. Hg. y esperar hasta que los niveles tensionales se estabilicen antes de continuar.

Dosis de mantención: Preparar una solución endovenosa lenta usando glucosa al 5 o 10% como diluyente. Tomar 0,13 cc. de Veriloid por Kg. de peso, en una solución total de 22 cc. por Kg. de peso. Administrar a razón de 5 gotas por cada 10 Kg. de peso corporal por minuto.

Mientras se administra la infusión de mantención, la presión arterial debe controlarse y anotarse cada 15 minutos. La administración puede durar 15 a 20 horas si es necesario.

Después de la dosis inicial y de mantención, el paciente puede "escapar" al efecto de la droga, y la presión sanguínea llegar a los valores iniciales. Puede usarse en estos casos una segunda dosis de mantención.

El sobredosaje lleva a una extrema hipotensión con eventual colapso, bradicardia y arritmia. Estas complicaciones aunque raras, obligan a disponer de efedrina al 1% para controlar la extrema hipotensión, y atropina al 1:1.000 para uso intramuscular o endovenoso para corregir la bradicardia cuando es muy acentuada.

En todos los pacientes se efectuó, antes de la administración de la droga, dosificación de la urea sanguínea, análisis de orina, radioscopia pulmonar y cardíaca y electrocardiograma. En dos enfermos se practicaron los clearances de la urea y creatinina y en un caso se determinó el flujo plasmático renal mediante el paraaminohipurato.

Estos controles se repitieron al día siguiente a la iniciación del tratamiento y después con intervalos variables entre 4 y 7 días.

Los pacientes fueron estudiados cuidadosamente en la evolución de sus manifestaciones cardiovasculares y neurológicas y durante la administración de la droga se dirigió especialmente la atención a pesquisar la posible aparición de manifestaciones tóxicas, atribuidas al tratamiento.

RESULTADOS

En la exposición de los resultados analizaremos primero el detalle de los casos, para luego hacer algunas consideraciones que nos parecen de interés.

CASO Nº 1: Obs. 3117. F. R. Enfermo de 9 años de edad que 5 días antes de su ingreso presenta edema de la cara, oliguria, cefalea y dolor abdominal. En recepción se aprecia un enfermo en buen estado general, con presión arterial 170/110 mm. Hg., hematuria macroscópica, edemas escasos y signos de discreta descompensación cardíaca. Los exámenes de laboratorio demostraron albuminuria, hematuria, cilindruuria y una uremia de 0,55 gr.%. Fondo de ojo y ECG dentro de límites normales. El estudio radiológico demuestra congestión hilar moderada y agrandamiento de la silueta cardíaca (Relación cardiotorácica 50,5%).

En este enfermo se logra obtener antes del tratamiento con Veriloid el clearance del PAH que revela un flujo plasmático renal muy disminuido (80 cc. por min.), y el clearance de la creatinina que informa un filtrado glomerular bajo lo normal para la edad (90 cc. por min.).

Se coloca Veriloid en venoclisis, en cantidades de 0,6 cc. en la dosis inicial y de 2,6 cc. para la dosis de mantención, que se prolonga durante 12 horas.

La presión arterial cae rápidamente en un plazo de 40 minutos a valores de 115/70 mm. Hg., que durante la dosis de mantención tienden a elevarse hasta manifestar en las últimas horas de tratamiento un fenómeno de escape de hipertensión que se logra dominar y que no reaparece después de suspendido el tratamiento.

La cefalea de ingreso desaparece en los primeros minutos de administrarse el Veriloid, observándose acentuación de la hematuria que termina por desaparecer a los 18 días.

Concomitantemente con la intensificación de la hematuria la diuresis aumenta visiblemente, y los controles de laboratorio practicados a las 24 horas informan un clearance de PAH de 788 cc. por minuto y el clearance de la creatinina también se eleva a 228 cc. por minuto, lo que indica relajación arteriolar que

permitió mayor flujo plasmático renal y por consiguiente mayor filtrado glomerular. Los signos de insuficiencia cardíaca desaparecen al 4º día y radiológicamente se informa sólo una discreta congestión biliar.

La evolución posterior fué satisfactoria y se da el alta a los 30 días en buenas condiciones.

CASO Nº 2: Obs. 143.682. F. C. (Gráfico Nº 1). Enfermo de 4 años de edad que 4 días antes del ingreso presenta edema generalizado, oliguria y disnea progresiva. Al ingreso el paciente está grave, en ortopnea, con edema moderado y francos signos de insuficiencia cardíaca. Hematuria macroscópica e hipertensión de 140/90 mm. Hg. Los exámenes de laboratorio informan francos signos de congestión pulmonar, agrandamiento cardíaco, albuminuria, cilindruuria y hematuria. Uremia 0,55 gr.%.

Se indica régimen normal declorurado y estrofantina 1/4 mg. cada 12 horas, pero a las 24 horas de hospitalización el enfermo se agrava, aparece cianosis, y se instala un cuadro de edema pulmonar agudo. En ese momento se asistía a una crisis hipertensiva como lo demuestran las cifras de presión arterial de 225/120 mm. Hg.

Se decide tratamiento con Veriloid usándose en la dosis inicial 0,6 cc. de la droga y en la de mantención 2,4 cc. Se observa respuesta hipotensora a partir de los 10 minutos llegando las cifras de tensión arterial, al cabo de una hora, a 165/106 mm. Hg., cifras que se mantienen durante 8 horas, momento en el cual por mal control de la fleboclisis, se produce hipotensión y bradicardia que se logra dominar con atropina y regulación del goteo.

Suspendida la fleboclisis no se observa fenómeno de escape de la presión arterial, la cual cae paulatinamente. Se observa también, que a raíz del empleo del Veriloid oral a dosis de 2 mg. cada 6 horas, a las 15 horas de suspendida su administración endovenosa, se produce nueva respuesta hipotensora (85/30 mm. Hg.) que se recupera sin tratamiento especial.

Al tercer día el clearance de creatinina, que tenía valores previos al tratamiento de 64 cc. por minuto, arroja cifras por sobre lo normal, de 248 cc. por minuto, indicando así evidente respuesta vascular y mayor filtrado glomerular.

La evolución del enfermo fué espectacular. A las 5 horas de instalada la fleboclisis el enfermo estaba fuera de peligro, y los signos de insuficiencia cardíaca y los nefríticos propiamente tales desaparecen progresivamente al cabo de 10 días. En este enfermo no hubo variaciones en la diuresis o hematuria macroscópica imputables al Veriloid.

La evolución posterior fué satisfactoria y se da el alta a los 21 días, con las pruebas funcionales y el recuento de Addis normales.

CASO Nº 3: Obs. 3387. R. M. Enfermo de 5 años de edad, que el día anterior al ingreso presenta edema

GRAFICO Nº 1

generalizado. En el examen de recepción se observa un niño grave, en anasarca, con signos de insuficiencia cardíaca moderada y una hipertensión de 150/110 mm. Hg.

El examen del fondo de ojo revela edema y vasoconstricción arteriolar. La uremia es normal, existiendo congestión pulmonar y agrandamiento cardíaco moderados, y síndrome urinario característico.

Se administra sulfato de magnesio oral al 30% 20 cc. cada 4 horas y al cabo de 5 días la hipertensión se mantiene y no regresan los signos de insuficiencia cardíaca manteniéndose en estado de gravedad.

Se indica una dosis inicial de Veriloid de 0.6 cc. y una de mantención de 2.4 cc. Se observa caída de la hipertensión y a los 40 minutos se encuentra en valores de 116/70 mm. Hg., cifra que se mantiene durante 3 horas, al cabo de las cuales se observa nítido fenómeno de escape de la hipertensión que se controla aumentando el ritmo del goteo, al cabo de 4 horas. Se suspende la fleboclisis a las 13 horas, observándose posteriormente caída paulatina de la presión arterial, hasta su normalización que ocurre al 10º día.

Durante la fleboclisis y los primeros dos días consecutivos a ella, se apreció aumento de la diuresis y de la hematuria.

Se da el alta a los 30 días con pruebas funcionales y recuento de Addis normales.

CASO Nº 4: Obs. 140.392. P. V. Niño de 10 años, que desde hace 7 días presenta edemas, disnea de esfuerzo y angustia. Al ingreso se encuentra muy

grave, disneico, con signos de insuficiencia cardíaca congestiva, edema moderado e hipertensión arterial de 165/100 mm. Hg.

El laboratorio demuestra síndrome urinario nefrítico característico, congestión pulmonar y agrandamiento cardíaco, siendo los clearances de función renal normales.

La gravedad de la insuficiencia cardíaca obliga a practicar sangría de 300 cc. y se administra estrofantina 1/4 mg., a pesar de lo cual se observa agravación manifiesta y aumento de la hipertensión a valores de 180/142 mm. Hg.

Se indica Veriloid en dosis inicial de 0.7 cc. y dosis de mantención de 4 cc. en fleboclisis que se mantiene durante 18 horas. A los 40 minutos la presión cae a 135/100 mm. Hg. y al cabo de 5 horas se aprecia mejoría espectacular de los signos de insuficiencia cardíaca que condicionaban la suma gravedad del enfermo. Se observó durante la fleboclisis aumento de la hematuria, y no se manifestó el fenómeno de escape.

Su evolución posterior fué satisfactoria y al mes de hospitalización las pruebas funcionales y recuento de Addis eran normales.

CASO Nº 5: Obs. 4257. J. V. Enfermo de 9 años de edad cuya enfermedad se inicia 12 días antes del ingreso con edemas, oliguria, cefalea y vómitos; 4 horas antes del ingreso presenta crisis convulsiva. En recepción se encuentra un niño en regular estado general, con edema discreto, hematuria macroscópica, cefalea intensa y vómitos esporádicos. A las 18 horas

de hospitalizado aún presenta cefalea y vómitos por lo cual se procede a administrar Veriloid. La hipertensión inicial (140/115 mm. Hg.) cae lentamente a valores de 120/100 mm. Hg. A pesar de esta escasa respuesta hipotensora desaparecen al cabo de una hora la cefalea y los vómitos. Suspendida la flebotomía a las 13 horas, no reaparecen las molestias y la hipertensión se normaliza paulatinamente. Se da el alta a los 22 días en buenas condiciones y con las pruebas de exploración renal normales.

En este enfermo, ante la escasa respuesta con la dosis inicial de 0,9 cc. de Veriloid, se repitió esta dosis, sin observarse una respuesta hipotensora apreciable. Sin embargo, los efectos clínicos fueron notables.

CASO Nº 6. Obs. 5526. M. P. Refiere la anamnesis que 21 días antes del ingreso presenta cefalea y malestar general; 14 días después aparecen orinas oscuras y edema discreto.

Al ingreso la enferma se encuentra sin molestias subjetivas, en regular estado general, muy pálida, con discreto edema, hematuria macroscópica e hipertensión manifiesta (210/160 mm. Hg.). La radioscopia de tórax, la uremia y hemograma fueron normales. Síndrome urinario característico.

A las 24 horas de observación la hipertensión se mantiene en iguales cifras, y por temerse complicaciones del tipo de la insuficiencia cardíaca o encefalopatía hipertensiva se decide emplear Veriloid por venoclisis. Se indica una dosis inicial de 0,7 cc. de Veriloid, dosis que hubo que repetir por ausencia de respuesta hipotensora, y una dosis de mantención de 3 cc.

La respuesta hipotensora se manifestó bruscamente y en forma espectacular a los 25 minutos, durante la segunda dosis inicial, llegando la presión a valores de 120/65 mm. Hg. en menos de 10 minutos, a pesar de suspenderse la droga. Esta caída tensional no se acompañó de bradicardia, pero sí de molestias caracterizadas por náuseas y vómitos, interpretados como signos de intoxicación por el Veriloid. Se mantuvo la flebotomía 14 horas, periodo a través del cual se observó lenta y paulatina recuperación de la hipertensión, sin llegar a los valores primitivos, estabilizándose en cifras de 170/120 mm. Hg. Suspendida la venoclisis no se acentúa la hipertensión la que cae paulatinamente en el curso de 2 semanas. En la fecha de alta, ocurrida a los 40 días, aún persistía síndrome urinario.

En esta enferma se demostró en forma clara el efecto hipotensor de la droga y la aparición de síntomas tóxicos que no necesitaron de la suspensión permanente de la droga.

CASO Nº 7: Obs. 75082. S. C. Enferma de 7 años de edad, nefrectomizada 5 años antes por una hidropiopioureteronefrosis izquierda, verificándose

además en esa ocasión estrechez ureteral derecha. Ingresa porque desde hacía una semana presentaba edema, oliguria, hematuria macroscópica, cefalea y vómitos: 5 horas antes del ingreso presenta convulsiones, vómitos y pérdida de la conciencia.

En recepción se observó una niña en semiinconsciencia, con crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas y persistentes, con edema moderado, con signos de insuficiencia cardíaca global e hipertensión severa con cifras oscilantes en valores de 160/140 mm. Hg. Uremia elevada de 2,31 gr.‰.

Se indica Veriloid en venoclisis, en dosis inicial de 0,7 cc. y dosis de mantención de 3 cc. Se obtiene respuesta hipotensora a partir de los 30 minutos de tratamiento, pero lo más llamativo fué la supresión en el mismo lapso de las convulsiones. A la 1½ horas la enferma está tranquila y a las 2 horas recupera la conciencia y es capaz de alimentarse. La evolución de la hipertensión, aunque menos espectacular, fué decisiva, a nuestro entender, para la evolución de los signos neurológicos. Coincidió la respuesta hipotensora con la desaparición de las convulsiones, y esta caída tensional, luego de oscilaciones llega a valores de 130/100 mm. Hg., observándose a partir de las 4 horas de tratamiento un fenómeno de escape de la hipertensión que cede al aumentar el ritmo de administración de la droga. Se suspende la venoclisis a las 13 horas de iniciada, sin observarse aumento posterior llamativo de la hipertensión.

También es digno de destacar que algunos signos de la insuficiencia cardíaca desaparecieron durante este tratamiento, como el ritmo de galope y la taquicardia que llegó a valores próximos a la bradicardia, a las 5 horas de instalada la venoclisis.

La evolución posterior de la enferma estuvo ligada a la pielonefritis diagnosticada para el riñón remanente.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS Y COMENTARIO

A través de la exposición de estos casos, podemos ver que esta experiencia concuerda con lo obtenido por Royce⁶ y Kreidberg¹⁴, en enfermos afectados de G.N.I.D.A. complicada con insuficiencia cardíaca o encefalopatía hipertensiva. Ambos autores aprecian caída de la hipertensión en todos los casos tratados, en plazos inferiores a una hora. Asimismo Royce refiere en 2 de sus enfermos el denominado fenómeno de escape de la hipertensión, hecho también observado en 3 de nuestros pacientes. En ningún caso este escape llegó a valores de hipertensión semejantes a los anteriores al tratamiento, y tal como lo asegura Royce, no se necesitó otra medida que la aceleración en la administración de la droga.

El análisis de la curva general de la evolución de la presión en los 7 enfermos tratados, tal como se puede apreciar en el gráfico N° 2, permite afirmar que la respuesta hipotensora al Veriloid se manifiesta en la primera media hora de tratamiento, periodo en el cual alcanza el máximo de descenso. Este descenso para la presión sistólica se estima en 40 mm. de Hg. como valor promedio, y para la presión diastólica en 30 mm. de Hg., lo que indica que el Veriloid actúa en forma semejante tanto sobre la presión sistólica como diastólica, sugiriendo así, una vasodilatación generalizada. Esta respuesta hipotensora se mantiene satisfactoriamente, con escasas fluctuaciones, mediante la dosis de mantención, sin que se aprecie al término de ella un nuevo ascenso de la presión arterial. Esto habla también a favor de la ruptura del mecanismo vasopresor de origen renal mediante la relajación arteriolar y aumento del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular. El efecto hemodinámico del Veriloid sobre el riñón pudimos comprobarlo en uno de nuestros enfermos (caso N° 1), en el cual se obtuvo a las 24 horas de iniciado el tratamiento, normalización del clearance del PAH, que mide el flujo plasmático renal, al igual que la normalización del clearance

de la creatinina, que mide el filtrado glomerular. En otro enfermo (caso N° 2) observamos igual comportamiento para el clearance de la creatinina.

Este aumento del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular, observado también por Freis¹⁶ y Wilkins¹⁷, explicaría el hecho de que 3 de nuestros enfermos (casos 1, 3 y 4) presentaran durante y al día siguiente de la venoclisis con Veriloid aumento de la diuresis y de la hematuria.

En ningún caso observamos oliguria, ya sea secundaria a disminución del filtrado o por aumento de la reabsorción tubular como lo indica Freis¹⁶.

Sólo 2 de los enfermos tratados presentaron bradicardia (casos 2 y 7) atribuible a sobredosaje sólo en un caso, en el cual el control del ritmo de la venoclisis no fué eficiente. Los efectos tóxicos de la droga pudimos observarlos sólo en un enfermo (caso N° 6), consistentes en náuseas, vómitos y sensaciones parestésicas a nivel de los dedos de las manos; coexistieron estos síntomas con una brusca caída de la presión arterial, pero no fué necesario suspender la administración de la droga.

En 6 de nuestros enfermos se observaron signos de insuficiencia cardíaca de di-

GRAFICO N° 2

verso grado. El día promedio de normalización de estos signos ocurrió antes del 6º día de iniciado el tratamiento.

En dos enfermos con grave insuficiencia cardíaca (casos 2 y 4) asistimos a la rápida mejoría del estado general y síntomas subjetivos, ocurrida en las primeras horas de tratamiento. Paralelamente observamos desaparición del ritmo de galope, que ocurrió a las 3 y 1 horas respectivamente. Este efecto del Veriloid se debería a un doble mecanismo: el primero y más importante, a descenso de la hipertensión que es la causa principal de descompensación cardíaca y segundo a las propiedades cardiotónicas que se atribuyen al Veriloid, por su parentesco estructural con los glucósidos digitálicos.

No estamos en condiciones, por el escaso número de enfermos, de emitir una opinión definitiva acerca del efecto favorable del Veriloid sobre la insuficiencia cardíaca.

En los dos enfermos con manifestaciones de encefalopatía hipertensiva (casos 5 y 7) el efecto del Veriloid fué francamente satisfactorio. En el primero de ellos desaparecieron la cefalea, náuseas y vómitos antes de completarse una hora de tratamiento. En el otro enfermo, que estaba en semí inconsciencia, con convulsiones irreductibles y prolongadas, acompañadas de estado nauseoso y vómitos, se observa a la media hora de iniciada la venoclisis, desaparición de las convulsiones y dos horas después recupera la conciencia, siendo capaz de alimentarse por sus propios medios. En ambos enfermos no se repitieron las convulsiones durante ni después del tratamiento.

Este efecto rápido y espectacular del Veriloid sobre las manifestaciones encefálicas podría atribuirse a una relajación arteriolar del territorio vascular cerebral, por cuando el espasmo sería la causa principal de las convulsiones, según lo demuestran las experiencias de Byrom¹, y al aumento del flujo sanguíneo cerebral que combate la anoxia^{16,17}.

En 5 enfermos se obtuvo en el momento de alta curación completa de su afección renal. Los restantes, uno de ellos con una pielonefritis, tenían al abandonar el hospital pruebas de función renal aún alteradas. En el cuadro Nº 2 presentamos el día promedio de normalización de los síntomas en los 5 casos en que se logró en el curso de su evolución intrahospitalaria la

CUADRO Nº 2

DÍA PROMEDIO DE NORMALIZACIÓN DE LOS SÍNTOMAS EN 5 CASOS DE GLOMERULO NEFRITIS AGUDA, TRATADAS CON VERILOID ENDOVENOSO

Síntoma	Día promedio	Nº de casos
Comp. Gener.	3	5
Hipertensión	7,8	5
Edemas	7,4	5
Signos de I. C.	3,4	5
Hemat. Mac.	11	5
Hemat. Mic.	23,2	5
Albuminuria	21,4	5
Cilindruria	14,3	3
Oliguria	1,7	4

inactivación clínica y de laboratorio de la enfermedad. Cabe señalar que los últimos signos en desaparecer fueron la hematuria microscópica y la albuminuria.

El escaso número de enfermos no impide pronunciarnos sobre la posible influencia favorable del Veriloid, administrado en las etapas precoces de la nefritis aguda, sobre el curso posterior de la enfermedad.

El objetivo principal del tratamiento de la fase precoz de la nefritis aguda es la profilaxis del daño miocárdico y cerebral que constituyen la causa de mortalidad en esta etapa de la afección. La hipertensión actuando sobre un miocardio, alterado también por otras causas, puede desencadenar la insuficiencia cardíaca y cuando los niveles tensionales se elevan bruscamente y sostenidamente originan manifestaciones cerebrales cuyo conjunto se define como encefalopatía hipertensiva. Cuando se anuncian o ya se han producido los daños miocárdico, cerebral o renal, los esfuerzos terapéuticos deben dirigirse fundamentalmente a reducir la hipertensión en forma rápida y efectiva. La historia natural de la fase hipertensiva en la nefritis aguda, sugiere que este control de la hipertensión es necesario sólo por un corto período de tiempo, generalmente no superior a 96 horas y que no es de utilidad alcanzar la normalización de las cifras tensionales.

Los efectos obtenidos con derivados del *Veratrum Viride* tanto en experiencias verificadas en adultos en crisis hipertensivas benignas o malignas, como en el control de la hipertensión de la nefritis en el niño, señalan a esta droga como un agente promisor entre los fármacos hipotensores. En las crisis hipertensivas de la nefritis, el Veriloid se ha demostrado como la droga de elección por sus propiedades de disminuir la resistencia perifé-

rica, bajar la presión en forma rápida y segura, mantener el débito cardíaco y el flujo sanguíneo a todos los órganos incluso el cerebro y no presentar efectos laterales de importancia.

Nuestra experiencia, cuyo detalle hemos relatado, concuerda con lo señalado anteriormente y nos permite afirmar que el uso del Veriloid por vía endovenosa, a pesar de requerir una atención especial de personal médico y paramédico, puede contribuir a disminuir la mortalidad de la fase aguda de la nefritis del niño, administrado en casos seleccionados que evolucionan con gran hipertensión o complicaciones cardiovasculares o cerebrales.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Se tratan con Veriloid endovenoso 7 casos seleccionados de G.N.I.D.A. que evolucionaron con gran hipertensión y/o complicaciones (insuficiencia cardíaca, encefalopatía hipertensiva).

2. En todos los casos se obtuvo rápida respuesta hipotensora que ocurría durante la primera media hora de administración de la droga. Estos efectos se mantenían después del tratamiento; en tres enfermos se observó el fenómeno de escape.

3. En los pacientes con insuficiencia cardíaca los efectos sobre ésta fueron más bien favorables y en ningún caso perjudiciales.

4. Los signos de encefalopatía hipertensiva regresaron en forma paralela a la caída de la presión arterial.

5. En dos casos los clearances renales alterados antes de la administración de la droga, se influenciaron favorablemente coincidiendo con la respuesta hipotensora.

6. Tres de nuestros enfermos presentaron durante y un día después del tratamiento, aumento de la diuresis y hematuria. En ninguno se observó acentuación de la oliguria.

7. Los efectos tóxicos de la droga, presentes en uno de nuestros enfermos, fueron de escasa magnitud y no obligaron a suspender el tratamiento.

8. Creemos que el Veriloid administrado por vía endovenosa, con rigurosa dosificación y permanente control médico del enfermo, es una droga de utilidad en los casos de G.N.I.D.A. con gran hipertensión o complicaciones relacionadas con la misma.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

1. The authors chose seven cases from G.N.I.D.A. which evolved with great hypertension and/or other complications (heart failure, hypertensive encephalopathy) were treated with endovenous Veryloid.

2. During the first half hour after the drug administration, a rapid hypotensive answer was obtained in all of the cases. These effects maintained themselves after the treatment; in three of the patients the escape phenomena was observed.

3. The effects were favorable and in no case harmful in the patients with heart failure.

4. The hypertensive encephalopathy signs made a parallel regression to the arterial pressure fall.

5. In two cases the altered renal clearance before the drug administration were favorably influenced coinciding with the hypotensive answer.

6. Three of the patients presented during the treatment and half a day after it an increased diuresis and hematuria. Oliguria accentuation was not observed.

7. In one of the patients toxic drug effects were present. These effects were of small magnitude and it didn't oblige to interrupt the treatment.

8. The authors believe that Veryloid is a useful drug when its is administered by endovenous route, in stern doses and with the patient's permanent medical control, in the cases of G.N.I.D.A. with great hypertension or with the disease's connected complications.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—BYROM, F. B. — The pathogenesis of hypertensive encephalopathy and its relation to the malignant phase of hypertension. *Lancet*, July 31, 201, 1954.
- 2.—RUBIN, M. I. and RAPOPORT, M. — The mode of action of Magnesium Sulphate in reducing the hypertension of Acute Glomerulonephritis. *Am. J. Med. Sc.* 201:734, 1941.
- 3.—HELLER, B. I.; HAMMARSTEN, I. F. and STUTZMAN, F. L. — Concerning the effects of Magnesium Sulphate on renal function, electrolyte excretion, and clearance of magnesium. *J. Clin. Invest.* 32:858, 1953.
- 4.—ETTELDORF, J. — Influence of Magnesium Sulphate on renal hemodynamics in normal children. *A. M. A. Am. J. Dis. Child.* 53:301, 1952.
- 5.—ETTELDORF, J. — The effect of Magnesium Sulphate on renal function in children with Acute Glomerulonephritis. *J. Pediat.* 41:525, 1952.
- 6.—ROYCE, S. — Hypertensive phase of Acute Nephritis; specific therapy with a derivative of Veratrum Viride. *Pediatrics*. 12:358, 1953.
- 7.—MENEGHELLO, J. y NIEMEYER, H. — Complicaciones cerebrales de la glomerulonefritis. *Rev. Chil. Ped.* 15:456, 1944.

- 8.—HARNECKER, L. — Drogas hipotensoras. Bol. Hosp. S. J. Dios. 1.97, 1954.
- 9.—FREIS, E. — Recent development in the treatment of hypertension. Med. Cl. N. A. March, 363, 1954.
- 10.—MOYER, J. — Apresoline. Arch. Int. Med. 91:419, 1953.
- 11.—MOYER, J.; MILLER, S. and FORD, R. — Orally administered hexamethonium chloride in hypertension. J.A.M.A. 152:1121, 1953.
- 12.—THOMPSEN, P. y ORTUZAR, R. — Hexametonio, apresolina y piretoterapia en el tratamiento de la hipertensión arterial. Rev. Méd. Ch. 82:513, 1954.
- 13.—ORTUZAR, R. y THOMSEN, P. — Tratamiento de la hipertensión maligna. Rev. Méd. Ch. 82:513, 1954.
- 14.—KREIDBERG, M. B. and BATY, J. M. — Alkavervir (Veriloid) treatment of hypertension in Acute Glomerulonephritis clinical report. Am. J. Dis. Ch. 86:616, 1953.
- 15.—GOODMAN and GILMAN. — The pharmacological basis of therapeutics. 2^a Ed. Mc. Millan Co. N. Y. 1955.
- 16.—FREIS, E.; STANTON, J.; CULBERSON, J.; LITTEr, J.; MEYER, H.; BURNETT, C. and WILKINS, R. — The hemodynamics effects of hypotensive drugs in Man. Veratrum Viride. J. Clin. Inv. 28:353, 1949.
- 17.—WILKINS, R.; FREIS, E. and STANTON, J.—Essential hypertension. Laboratory Studies in human beings with drugs recently introduced. J.A.M.A. 140:261, 1949.
- 18.—KAUNTZE, R. and TROUCE, J. — Essential hypertension. Treatment with Veriloid. Lancet. Dec. 1:1002, 1951.
- 19.—GOLDMAN, R. and FRIERSON, R. — Effect of Veriloid upon renal function when administered in hypotensive doses to patients with arterial hypertension. Am. J. Med. 14:168, 1953.

*
* *
*