

EL HEXAMETONIO EN LA ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA.

AURELIO PERALTA V.	*	VÍCTOR PÉREZ N.	***
LUIS CASTAÑEDA P.	**	JULIO CAMACHO R.	**
JUAN ARREDONDO G.	**	MANUEL ESTELA G.	****

El tratamiento rutinario de la hipertensión arterial por medio de los nuevos potentes agentes simpaticolíticos con el fin de conseguir el descenso de la presión arterial por períodos de tiempo prolongados y en la esperanza de prevenir el deterioro vascular, es practicado habitualmente por unos (1,2,3) y empleado con muchas reservas por otros (4,5,6,7). En cambio, hay convenio general para usar dichas drogas en situaciones en las que hay indicaciones perentorias para rebajar la presión sanguínea, tales como la encefalopatía hipertensiva, la hemorragia sub-aracnoidea y la insuficiencia cardíaca izquierda (2, 8,9,9a).

Ha sido comprobado por diversos grupos de investigadores (4) que la respuesta hipotensora inicial a la administración oral o parenteral del hexametonio es más pronunciada en los pacientes que tienen marcada encefalopatía o baja concentración del sodio sérico. Los mecanismos fisiopatológicos que condicionan la encefalopatía hipertensiva aguda pueden ser corregidos por el abatimiento de la hipertensión arterial (8).

* Profesor de Clínica Propedéutica de la Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Marcos, Lima. Jefe del Consultorio de Cardiología del Hospital Central de Policía.

** Profesor Auxiliar de la Facultad de Medicina en la Universidad de San Marcos, Lima.

*** Médico Asistente del Consultorio de Cardiología del Hospital Central de Policía.

**** Miembro de la Directiva de la Sociedad Médica de Cañete

En este trabajo exponemos los resultados de nuestras observaciones de los efectos de la administración intravenosa del hexametonio en la hipertensión arterial experimental y en la clínica humana sobre la encefalopatía hipertensiva manifestada por crisis convulsivas en un caso de Nefrosis de Mieloma Múltiple y en cuatro casos de Toxemia de Preñez.

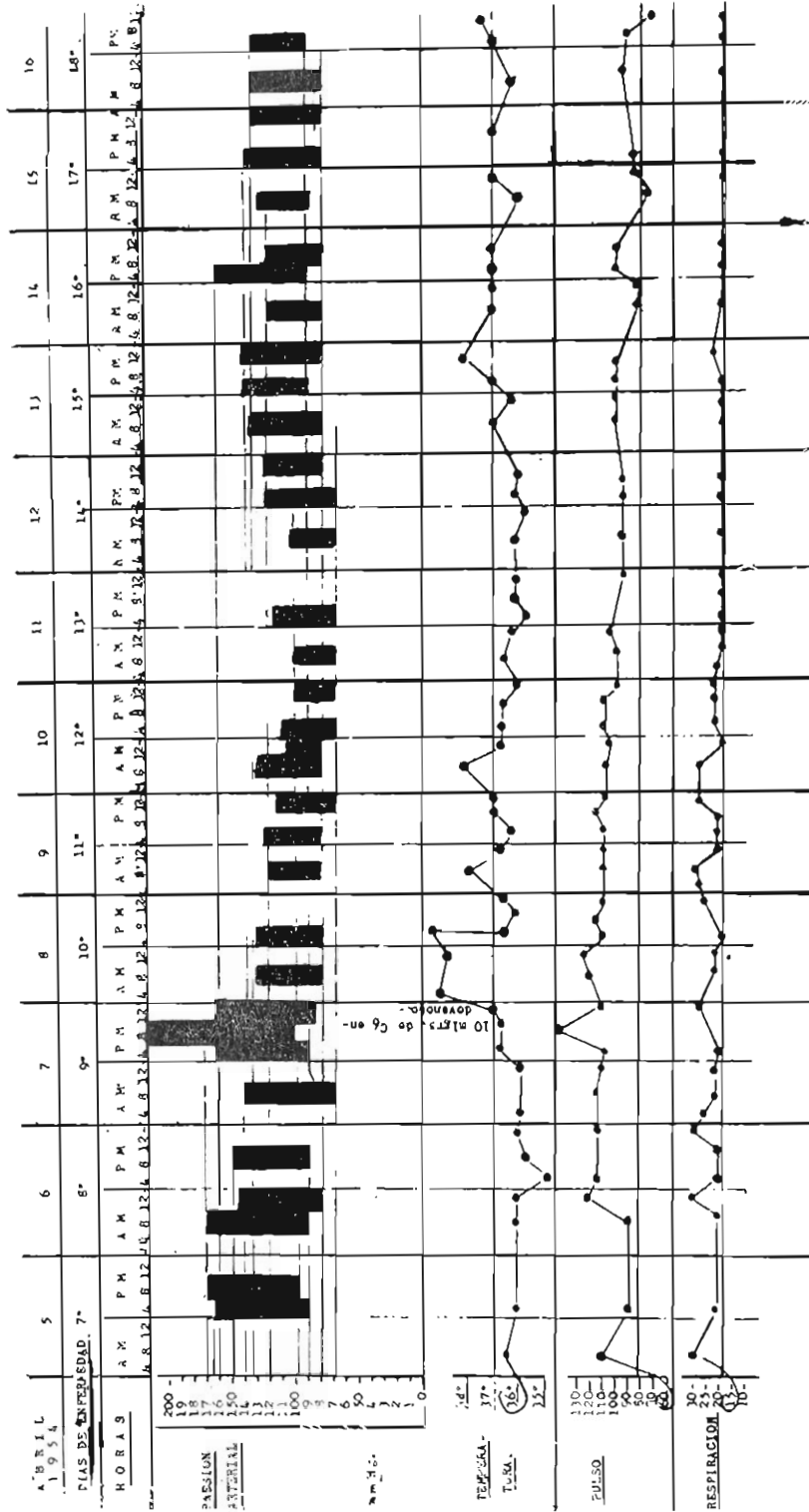
Material y Método.— Los estudios experimentales se han llevado a cabo en perros vueltos hipertensos por el método de GROLLMAN (10). Generalmente, a los tres meses de la atadura de un riñón y haciendo el control del estado hipertensivo con el Electromanómetro de SANBORN, se inyectó intravenosamente o directamente en el ventrículo derecho, 2 mg. por kilo de peso del dibromuro de hexametonio y se registró la presión arterial de modo continua hasta el momento de la máxima caída tensional, luego cada minuto y posteriormente cada 10, 20 y 30 minutos hasta la aproximación de las cifras tensionales a los niveles previos a la inyección. Con el Gasómetro de FICK y recogiendo la sangre venosa del ventrículo derecho por cateterización se determinó el volumen minuto y el volumen sistólico del corazón en los momentos de la mayor reducción de la presión arterial sistémica. En estos mismos instantes se registraron las presiones sistólica diastólica y media del ventrículo derecho. Todas las experiencias se realizaron bajo anestesia con Nembutal.

Las observaciones en clínica humana las hemos realizado en una enferma de nuestra clientela privada con Nefrosis de Mieloma múltiple con severa encefalopatía hipertensiva y en cuatro gestantes con Toxemia de preñez y Eclampsia atendidas en el Hospital de Maternidad de Lima. Como medida terapéutica de urgencia se inyectó el dibromuro de hexametonio, 10 a 25 mg. por vía venosa y 37.5 mg. por vía intramuscular. En la primera paciente se ha hecho un estudio clínico minucioso, con la determinación seriada de los electrolitos plasmáticos y sus correlatos electrocardiográficos. En las cuatro gestantes se dan los datos que habitualmente se recogen en el Servicio de Emergencia del Hospital Obstétrico.

HISTORIAS CLINICAS

Caso N° 1.— IV-5-1954.— E. G. Mujer de 61 años. Mestiza. Soltera. Farmacéutica. Nacido y residente en Cañete. Estatura 1.50 mts. Peso: 60 kilos.

Enfermedad actual.— El 29 de marzo último almorzó en abundancia y bebió varias copas de Sidra fuera de su costumbre. Más o menos dos horas después se sintió con malestar general y a horas 10 p.m. comenzó a tener dia-



Cuadro No. 1.— NEFROSIS DE MIELOMA MULTIPLE. Representación gráfica de las variaciones de la presión arterial, de la temperatura, del pulso y de las respiraciones durante los 12 primeros días durante el tratamiento del Caso No. 1. La inyección de hexametonio fué hecha el día 7 de abril de 1954.

reas. Al día siguiente, la diarrea fué profusa, unas 30 deposiciones en 24 horas, con algo de tenesmo y heces sanguinolentas al entrar la tarde. Al mismo tiempo le sobrevinieron vómitos un tanto negruzcos y calambres generalizados. Desde el comienzo tuvo asistencia médica. La presión arterial, era ese día 120/70 m.m. Kg. El día 30 se le puso 200 cc. de plasma por vía venosa. El día 31 de abril disminuyó la frecuencia de las deposiciones a tres por día, pero apareció dolor lumbar agudo, disnea y opresión retro-esternal; la presión arterial fué 170/90. Este día se hizo evidente el estado de oliguria, estableciéndose desde esa tarde anuria. Los días 1º y 2 de abril hubieron vómitos. La visión se hizo borrosa. Llegó a tomar 1 gr. de Terramicina. Por la persistencia de la anuria y el empeoramiento del cuadro clínico fué trasladada a Lima 5 de abril, internándose en una Clínica.

Antecedentes personales.— Menopausia a los 53 años. Desde entonces se ha quejado de opresiones precordiales, demostrando el examen médico una moderada hipertensión arterial. A los 59 años sufrió de sinusitis maxilar que fué tratada adecuadamente.

Antecedentes familiares.— Padre muerto a los 62 años de Cáncer laríngeo. Madre muerta a los 99 años. Tiene 5 hermanos vivos y sanos.

Examen Clínico.— Estado de modorra. Ambliopía. Hiperestesia generalizada. Lengua seca. Temperatura: 36º. Respiraciones: 22 al minuto. Pulso regular, 104 al minuto; Presión arterial 162/94. Auscultación del corazón: Normal. Fondo de Ojo: Normal.— Solamente se pudo recolectar 20 c.c. de orina el día 5.

Exámenes complementarios.— El síndrome urinario y los datos de laboratorio se consignan en el Anexo del Cuadro Nº 1. Se comprobó en el plasma sanguíneo un estado de uremia genuina (2.28 gr. de úrea (o/oo), con cifras bajas de Na (120mEq/L), del Cl (81 mEq/L) y del CO² (4 mEq/L) y elevación del K (6.7 mEq/L). En la escasa cantidad de orina que se pudo obtener se comprobó la baja de su densidad (1010), 3 grs. o/oo de albúmina, hematíes 2 por campo, 4 leucocitos por campo, escasos cilindros hialinos y granulados y pH de 4.5. Proteínas séricas totales 9.25 grs., albúmina 2.60 grs. y globulinas 6.65 grs. %. Examen otorrinolaringológico: normal.

Los resultados de los registros electrocardiográficos se describen más adelante.

Evolución y tratamiento.— Desde la tarde del día 5, la enferma entró en coma, manteniéndose en esa situación hasta el día 8. Como tratamiento recibió el primer día 200 c.c. de suero glucosado al 50% por vía venosa, 20 u. de insulina subcutánea y 25 mg. de Propionato de testosterona intramuscular. En la noche se comenzó a hacer lavado gástrico con 100 c.c. de agua bicarbonatada cada 3 horas, continuándose esta conducta hasta el día 7. El día 6 recibió 500 c.c. de lactato de sodio M/6, por vía venosa. Desde el primer día se hizo penicilino-terapia intramuscular a razón de 200,000 u. cada tres horas al comienzo y luego 400,000 u. de la penicilina-procaína cada 24 horas en los días posteriores. El balance hídrico se consigna en el Anexo del Cuadro Nº 1.

ANEXO DEL CUADRO N° 1												
ELECTROLITOS Y BALANCE HIDRICO												
MUJER DE 61 AÑOS.												
DIAGNOSTICO: NEFROSIS DE MIELOMA MULTIPLE												
ABRIL 1954	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Días de Enfermedad	7°	8°	9°	10°	11°	12°	13°	14°	15°	16°	17°	18°
HEXAMETONIO Via Endoven.			10 mg									
P L A S M A												
Na mEq/L	120	122	132	134	135	133		137		140		
K "	6.7	5.8	4.5	4	4.07	3.3		2.8		3.5		
Cl "	92.5	91	81	72	79			83		104		
CO ₂ "	4(9v)	7.2(7v)	28(6v)	24(5v)	19(2v)	22(5v)		23		22(50v)		
Hematoc. %	35.8	34.8	29.8	24	24	25.5		25		23		
Urea o/oo Gra.	2.18	2.28		2.16	0.83	0.77		0.51		0.49		
O R I N A												
CANTIDAD cc	20	300	150	550	800	1400	1850	2250	1950	1150	950	900
DENSIDAD	-	1016		1010	1011	1012		1011		1005		
ALBUMINA o/oo Gra.	3	1.9		+++	+	+		+		+		
CILINDROS	-	++		-				-		-		
DEPOSICIONES	0	IV	IV	XIX	V	VIII	VII	-0-	I	II	I	II
L I Q U I D O S A D M I - N I S T R A D O S												
ORAL	800	1500	4000	260	1370	1800	1050	1300	1600	1350	900	1250
ENDOVENOSO	200	500	-	-		1000	2000	1000	1000			
T O T A L	1000	2000	4000	260	1370	2800	3050	2300	2600	1350	900	1250

Anexo del Cuadro No. 1.— Representación del comportamiento de los elementos bioquímicos de la sangre y del balance hidrico durante los 12 días consignados en el Cuadro No. 1.

IV - 7 - 54.. Desde el día 6, el lavado gástrico se había estado practicando mal: la sonda gástrica, dejada a permanencia para aquel fin, había pasado hasta el duodeno, de tal modo que los 100 c.c. de agua bicarbonatada que se inyectaba cada tres horas con cargo de extraerlos a los 10 minutos, se absorbían casi en su totalidad por vía intestinal, puesto que el intento de la extracción era inútil. Por esta circunstancia se ha calculado que por vía intestinal se administró a la paciente 60 grs. el día 6 y 130 grs. el día 7, de bicarbonato de sodio. (Véase Cuadro N° 2). De esta manera, manteniéndose los estados de anuria, coma y uremia genuina con sus alteraciones electrolíticas (Na bajo, K alto y estado de acidosis), sobrevinieron a las 5 p.m. ataques convulsivos severos,

subintrantes, con ascensión de la presión arterial a 210/100 m.m. Hg. y una frecuencia pulsátil de 120 al minuto. La temperatura corporal subió a 38°2. La reserva alcalina que hasta el día 6 se mantenía en franca acidosis (7.8 mEq/L) había virado bruscamente el día 7 hacia la alcalosis (41 mEq/L). En este estado de seria agravación del cuadro clínico y en inminencia del advenimiento de la insuficiencia cardíaca izquierda aguda, se puso a horas 5.30 p.m., 10 c.c. de clorhidrato de novocaína al 10% por vía venosa y se estableció la oxigenoterapia permanente. A las 7.30 p.m. se quitó la sonda gástrica y se hizo una sangría de 500 c.c. A horas 8 p.m. la presión arterial era de 170/90 y los ataques convulsivos persistían severos y subintrantes. A horas 9.15 p.m., después del cuarto acceso convulsivo se puso en inyección endovenosa 10 mlgrs. de C6 (0.4 c.c. de Bistrium) en 10 c.c. de suero glucosado. A horas 10 p.m. la frecuencia pulsátil era de 122 al minuto y las cifras tensionales descendieron a 110/74 m.m. Hg. Los ataques convulsivos sólo reaparecieron de manera leve a horas 1.45 a.m. y de modo muy leve y fugaz a horas 6.10 a.m. del día 8, y no volvieron a presentarse más. Hasta el día 7 la anuria había durado 10 días.

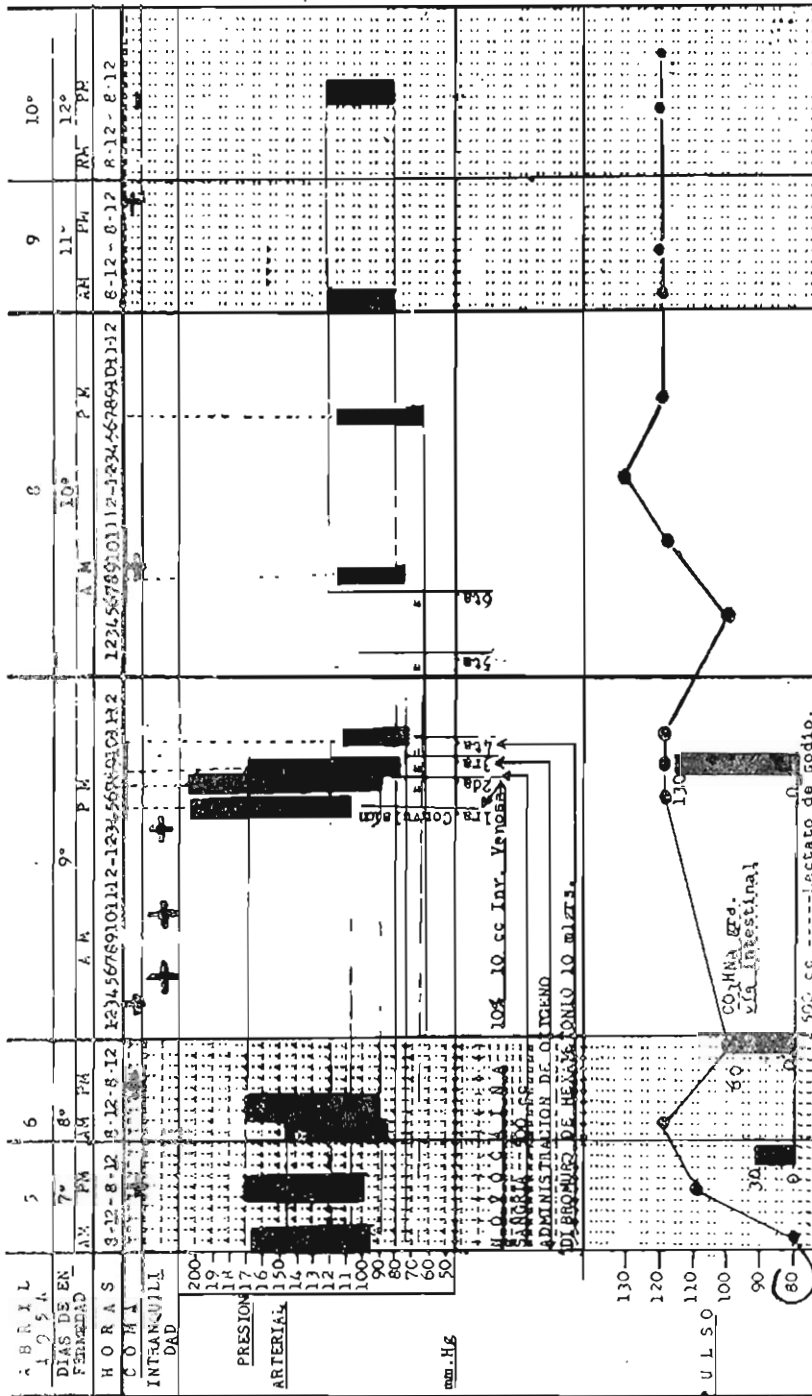
IV - 8 - 54. La frecuencia del pulso era de 112 al minuto; la presión arterial siguientes. A partir de este día, la diuresis fué aumentando progresivamente, de 550 c.c. a 1,400 c.c. y 2,250 c.c. con el descenso consiguiente de la tasa de la úrea sanguínea hasta la normalidad como aparece en el Anexo del Cuadro N° 1. Igualmente la albuminuria fué disminuyendo hasta su desaparición a partir del día 15. La cilindruria fué fugaz. La baja densidad de la orina, alrededor de 1,011, se ha mantenido posteriormente. La reacción febril fué pasajera.

IV - 10, 11 y 12 - 54. Estos días de máxima diuresis con baja del catión K plasmático a 3.3 y 2.8 mEq/L, se puso suero gluco-fisiológico con 3 grs. de cloruro de potasio en inyección endovenosa.

IV - 17 - 54. La tasa ureica del plasma se había normalizado y las cifras electro-líticas tendían a normalizarse. La enferma comenzó a deambular. En este día se hizo la numeración globular y el hemograma con los siguientes resultados: H.26,L. 7,95, N.76 (72-4), M6, 1. 16; Hb. 7.80 grs. %; Hematocrito 20.0%. Volumen media globular 101.7 u3; Hemoglobina media globular 33.0 yy y Concentración media Hb globular 32.5 %. Proteínas totales en la sangre 9.37 grs. %.

IV - 18 - 54. La paciente comenzó a quejarse de dolor dorso-lumbar propagado a los miembros inferiores, de intensidad creciente en los días posteriores, al punto de impedirle la marcha. Los analgésicos y la vitaminoterapia B1 fueron inútiles. Después de un examen radiológico de la columna vertebral se puso un corsé de yeso. Los dolores amenguaron.

VIII - 11 - 54. El alivio obtenido por el tratamiento ortopédico fué transitorio. Los dolores dorso-lumbares reaparecieron con intensidad creciente. Los exámenes practicados en la fecha dieron los resultados que a continuación se apuntan.



Cuadro No. 2.— Representación gráfica de las variaciones de las presiones arteriales durante las horas que siguieron a la inyección del Hexametonio.

Examen radiológico de huesos.— Signos de osteolisis en la pelvis y en la columna vertebral lumbo-sacra. Imágenes de osteolisis en todos los huesos de la bóveda del cráneo.

Urografía excretoria.— Hidronefrosis derecha moderada. Vejiga con depresión cóncava en su contorno derecho. Imagen calcificada a nódulos en el lado derecho de la pelvis, del tamaño de una naranja que parece corresponde a un fibroma uterino calcificado.

Numeración globular y hemograma.— H 3', L 6,1; N 72 (67-5), M 4, 1 24% Hipocromía. Anisocitosis. Hb. 8.86 hrs. %. Plaquetas 156.800 por mmc. En el suero sanguíneo, tasas normales de úrea, glucosa y de cloruros. STS negativos.

Sangre.— Dosaje de proteínas: Totales 11.20; seroalbúminas: 2.83 y seroglobulinas: 8.37 grs. %.

Orina.— Acida; densidad 1,017; úrea 15.13, cloruros 7.02 grs. o/oo; albúmina 2.94 grs. o/oo; en el sedimento: numerosos cilindros hialinos; escasos cilindros granulados; abundante células epiteliales; raros leucocitos degenerados.

Biopsia de la médula ósea.— Marcada hiperplasia celular constituida casi exclusivamente por elementos de tipo plasmático joven (células de mieloma). Los elementos de la serie mieloide y de la serie eritroide estaban prácticamente desaparecidos. Sólo ocasionalmente se pudo ver algunos normoblastos. **Cuadro medular típico de mieloma múltiple.**

XII - 23 - 54. Los 5 meses últimos ha permanecido postrada en cama por dolores que le impiden la marcha. Estos dolores ahora son predominantemente torácicos, sobre todo esternales. El apetito se conserva bien. No hay mengua apreciable del estado general. El tratamiento con Urethane tuvo que suspenderse por provocarle vómitos. Ultimamente está recibiendo Cortisona per os y medicación analgésica con alivio temporal de los dolores.

I - 11 - 55. Los 5 últimos días tiene fiebre alta, tos exigente con respiración ruidosa y reagudización del dolor esternal. Temp. 38°. Pulso regular, 124 al minuto; presión arterial 124/70; soplo sistólico pulmonar 1. Estertores húmedos en las bases pulmonares; tos con expectoración mucosa.

Orina.— Acida; densidad 1014; albúmina 2.1 grs. o/oo; en el sedimento cilindros hialinos y granulados y leucocitos aglutinados. La investigación de la Proteína de Bence-Jones con el método propuesto por Wintrobe (17) para los casos en que hay albúmina en la orina, dió resultado negativo.

I - 18 - 55. Con tratamiento de Cortisona, 300 mñ. por día, dieta hiposódica y Diamox, ha desaparecido el cuadro agudo febril. Persiste el dolor esternal. La reinstauración del tratamiento con Urethane tiene que suspenderse nuevamente por intolerancia gástrica. Se instituye tratamiento con Pirrañado.

Diagnóstico.— Nefro-esclerosis con hipertensión arterial mediana. Mieloma múltiple con episodio agudo de nefrosis y encefalopatía hipertensiva.

Caso N° 2 A. D. C.— Mujer de 42 años, vista por primera vez en la Consulta Externa el 4-II-54. Hospitalizada en el 7º mes de su 8º embarazo, por manifestar desde un mes antes: cefalea intensa y persistente, disnea de esfuerzo y nocturna; mareos, visión borrosa y edema. Antecedentes de hipertensión arterial desde hacía tres años, sin tratamiento.

Al examen: enferma disneica, en anasarca; ve con dificultad; se queja de cefalea. Oligúrica. Constipada.

Pulso regular, 120 al minuto; presión arterial 180/122. Corazón: Galope en apex y 2º ruido aórtico retumbante. No se escuchan latidos fetales, aparentemente por el gran edema de la pared abdominal. La tarde de su internamiento y cuando se le preparaba para un parto provocado, hace convulsiones subintrantes con pérdida de conciencia. La presión arterial se eleva a 270/160. Da a luz un feto muerto, teniendo dos convulsiones más después del parto. Se le inyecta 37.5 mlgrs. de Hexametonio intramuscular, obteniéndose en los 15 minutos siguientes un descenso de la presión arterial hasta 150/100 y a los 45 minutos 135/95 y la desaparición de las convulsiones. Hubo retención de placenta. Fondo de Ojo: acentuado edema retiniano, hemorragias superficiales, moderada esclerosis vascular. Dos días después sólo se comprobaba la esclerosis vascular.

Diagnóstico.— Toxemia de embarazo. Eclampsia.

Caso N° 3.— M. M. Mujer de 20 años. Hospitalizada en Junio de 1953, por presentar desde hace 15 días edemas generalizados, cefalea intensa, visión borrosa, durante el 8º mes de su primer embarazo. Pulso regular, 88 al minuto; presión arterial 200/120. Corazón: Normal.

Convulsiones en repetidas oportunidades, por lo que se hace tratamiento sedante y se provoca el parto resultando el feto muerto. Apesar del alumbramiento persisten las convulsiones aunque más espaciadas, por lo que se le inyecta por vía intramuscular Bistrium 37.5 mlgrs., dosis repetida a las 6 horas, obteniéndose un descenso tensional a la hora a 170/100, a las 6 horas de 166/98 y a las 12 horas 144/86. Recuperación de la consciencia desde los 60 minutos de inyectado el Bistrium en su primera dosis y desaparición de las convulsiones a la hora de la segunda inyección.

Fondo de ojo antes del Bistrium: Acentuado edema de la retina. Arterias muy disminuidas de calibre. 48 horas después del Bistrium: desaparición del edema de la retina; estrechamiento arteriolar moderado.

Diagnóstico.— Toxemia de preñez. Eclampsia.

Caso N° 4.— G. B. Mujer de 22 años, cursando el 2º embarazo y en el 9º mes de gestación, en Mayo de 1953, por presentar edema desde hace tres meses, disnea moderada desde hace una semana y los tres días últimos, edema muy marcado hasta la cara y dificultad de la visión.

Al examen: pulso regular, 107 al minuto; presión arterial: 148/112. Reforzamiento del 2º ruido aórtico. Edema notorio de los miembros superiores y de la cara. Fondo de ojo: edema acentuado de retina; calibre arterial muy disminuido. En estas condiciones hace una convulsión elevándose las cifras ten-

sionales a 154/120 y apareciendo esbozo de galope. Se inyecta inmediatamente 15.5 mlgrs. de Bistrium endovenoso, disuelto en 20 c.c. de suero glucosado isotónico, con lo que se obtiene una remisión tensional hasta 100/60 prácticamente a los pocos minutos. A la media hora la presión arterial era de 90/55 y a las 2 horas de 118/82. No volvió a convulsionar. Horas después tiene parto espontáneo con feto vivo. Fondo de ojo a los dos días: sólo existe discreto estrechamiento arterial; una semana después la retinoscopia dió resultado normal.

Diagnóstico:— Toxemia de preñez. Eclampsia.

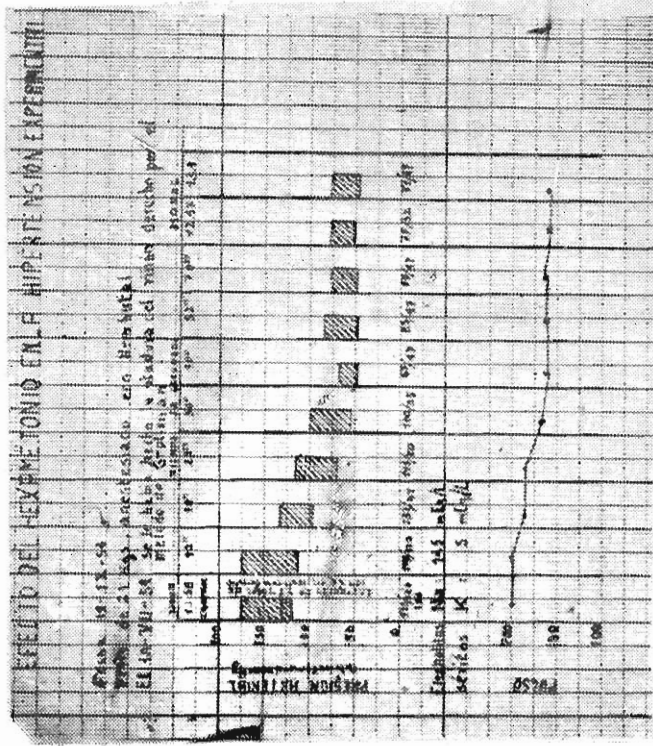
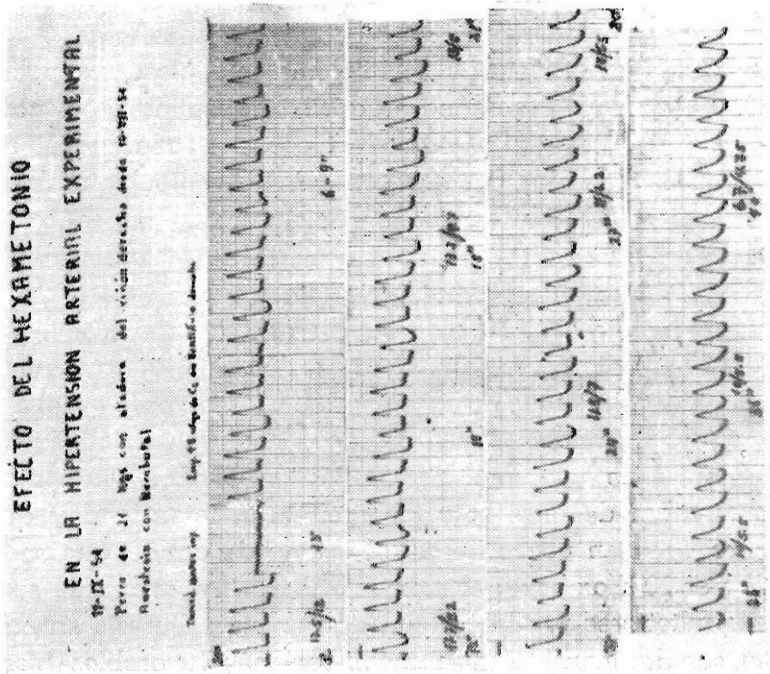
Caso Nº 5.— G. C. V. Mujer de 38 años de edad, hospitalizada en el octavo mes de su 5º embarazo por presentar desde hacía un mes cefalea muy intensa, con la visión borrosa, escotomas centellantes, moscas volantes, discos coloreados, zumbidos de oídos, mareos, disnea al menor esfuerzo, silbidos en el pecho, palpitaciones y desde hacía una semana edema que comenzó en los miembros inferiores. Oliguria. Hemorragias subconjuntival en el ojo izquierdo. Ingresa con dolores de parto, pero con muy escasa dilatación. Al examen: pulso regular, 120 al minuto; presión arterial 240/142; 2º ruido aórtico canglo-roso; estertores húmedos en los tercios inferiores en ambos pulmones, ingurgitación yugular +++ . Se instituye tratamiento para la insuficiencia cardíaca, pero convulsiona repetidamente. Se le inyecta 25 mlgrs. de Bistrium endovenoso lentamente en suero glucosado. Inmediatamente la presión arterial desciende a 182/128 y a la hora 166/110. No vuelve a convulsionar y alumbra un feto vivo pero muy pequeño; el cual muestra numerosas sufusiones hemorrágicas en la piel. Se produce retención placentaria la cual tiene que extraerse. El fondo de ojo antes de la convulsión mostraba: acentuado edema de retina, arteria de calibre muy disminuido, algunas hemorragias y exudados; Glomus positivo. Tres días después el fondo de ojo sólo mostraba las arterias algo disminuidas de calibre y algunos entrecruzamientos arteriovenosos. Dos semanas después la presión arterial era de 155/96. El fondo de ojo era prácticamente igual a la anterior.

Diagnóstico.— Toxemia de preñez. Eclampsia.

RESULTADOS

EFFECTOS SOBRE LA PRESION SANGUINEA EN LA EXPERIMENTACION ANIMAL

En uno de los perros, cuyos tenores séricos eran de 145 mEq/L de Na y 5 mEq/L de K, se hizo la inyección de la dosis respectiva del dibromuro de hexametonio directamente del ventrículo derecho a través del cateter del sondeo cardíaco y se registró un trazo continuo de la presión sanguínea en una de las arterias femorales (Fig. 1) Se comprobó que la presión comenzó a descender a los 15 segundos de terminada la inyección y se hizo patente a los 18 segundos. Como se observa en la Fig.



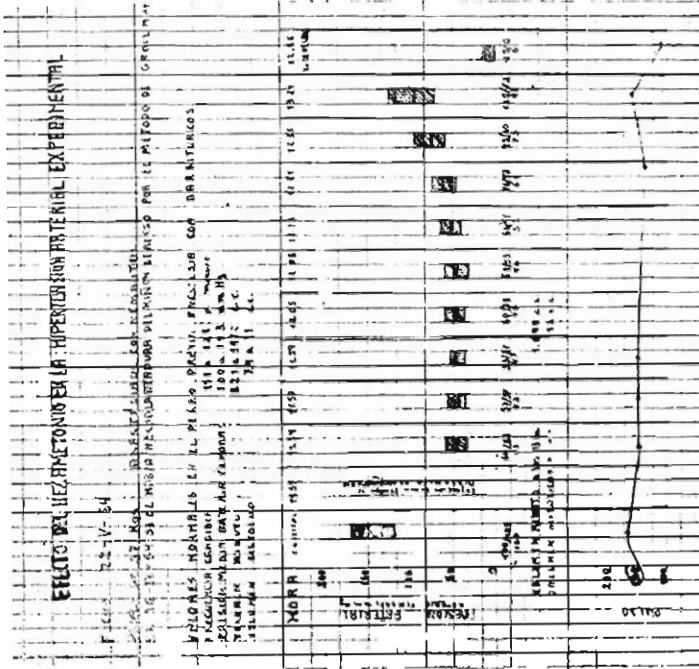
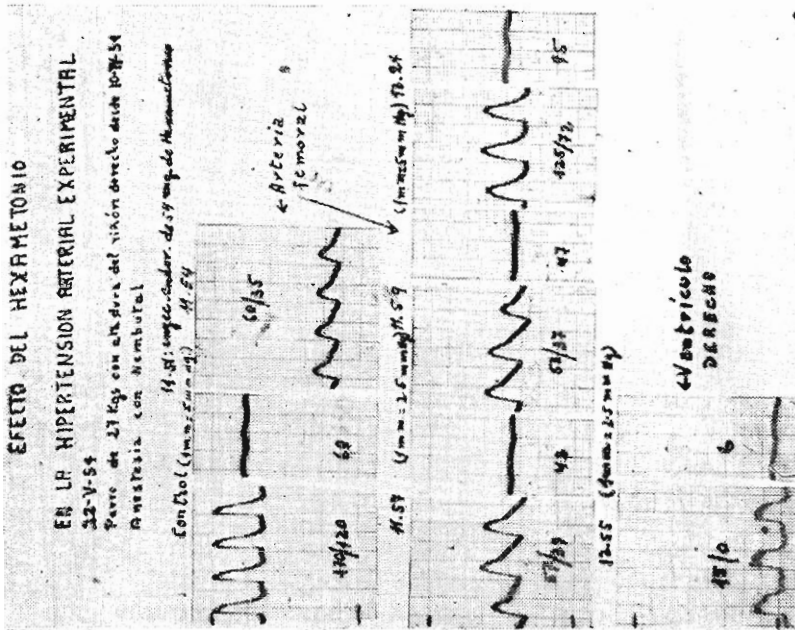
Figuras No. 1 y 2.— Efecto del Hexametonio en la Hipertension Arterial Experimental (inyección en el ventriculo derecho). La Fig. No. 1 : trazo continuo de la presión arterial con el Electromanómetro Samborn. Fig. No. 2 : representación gráfica de las presiones arteriales antes y después de la inyección.

2 las cifras tensionales de control de 175/120 mm. Hg. descendieron a los 28 segundos a 132/97 mm. Hg. La máxima caída, 67/47 mm. Hg., sobrevino a los 40 segundos. La frecuencia cardíaca de control fué de 200 al minuto y se mantuvo durante la experiencia alrededor de 182 y 167 por minuto.

En el perro en que la inyección se hizo en una de las venas femorales y cuyas presiones de control (Fig. 3) eran de 170/120 con una presión media de 160 mm. Hg, la caída mayor de la presión arterial, 57/37 y presión media de 42 mm. Hg., se registró a los 60 minutos de la inyección. El efecto hipotensivo fué disminuyendo paulatinamente (Fig. 4) de manera que a los 82 minutos las cifras tensionales eran de 95/60 y la presión media de 75 mm. Hg., y sólo comenzaron a elevarse francamente, 125/72 y media 95 mm. Hg., a las dos horas y trece minutos de la inyección. La presión media intraventricular derecha cayó hasta 6 mm. Hg. a los 60 minutos de la inyección del fármaco. La frecuencia cardíaca que estaba en 170 al minuto después de la anestesia con Nembutal y antes de la inyección del hexametonio, se mantuvo alrededor de 150 por minuto en el resto de la experiencia. Próximamente a las 2 horas de la inyección el volumen de expulsión fué de 13 c.c. y el volumen minuto de 1,644 c.c.

RESULTADOS EN HUMANOS

El cuadro clínico de la Nefrosis de Mieloma múltiple de la paciente N^o 1 con anuria y uremia genuina se agravó repentinamente por el advenimiento de encefalopatía hipertensiva, caracterizada por el alza brusco de la presión arterial y por ataques convulsivos subintrantes. El tratamiento de esta grave emergencia fué de necesidad imperiosa. Resultaron ineficaces los medios habituales puestos en práctica: inyección endovenosa de Clorhidrato de Novocaína, sangría y oxigenoterapia. En cambio, fué sorprendente la dramática acción benéfica de la inyección endovenosa del hexametonio. En efecto, la presión arterial cayó en forma notoria a los pocos minutos de la inyección. Como se vé en el Cuadro N^o 2 las cifras tensionales de 170/90 descendieron a 110/70 mm. Hg. a los 45 minutos de la administración del ión C6. Los ataques convulsivos disminuyeron de inmediato en frecuencia, intensidad y duración y desaparecieron en pocas horas. El estado de anuria que se había mantenido por 10 días hasta el momento de la inyección, fué seguido en las horas ulteriores por la instauración de una diuresis en cantidad creciente, con las consiguientes modificaciones favorables bioquímicas del plasma sanguíneo. Las cifras correspondientes a estos ele-



Figuras No. 3 y 4.— Efecto del Hexametonio en la Hipertension Arterial Experimental (inyeccion endovenosa). Iguales representaciones que en las figuras anteriores.

mentos mejoraron en dos días y se normalizaron a los cuatro. Paralelamente, se comprobó la evolución de las mutaciones electrocardiográficas hacia la normalización. En la fase de anuria, con uremia, con uremia genuina, acidosis marcada e hiperpotasemia (hilera superior de la Fig. 5) las ondas T eran elevadas y puntiagudas en I, II y precordiales izquierdas, el segmento S-T era elevado en II y VF y había acortamiento del intervalo QTc (0.98). En la fase de poliuria (hilera media de la Fig. 5), ya sin retención marcada de úrea, ligera acidosis e hipopotasemia habían como signos saltantes inversión de la onda T en I, II, VL,

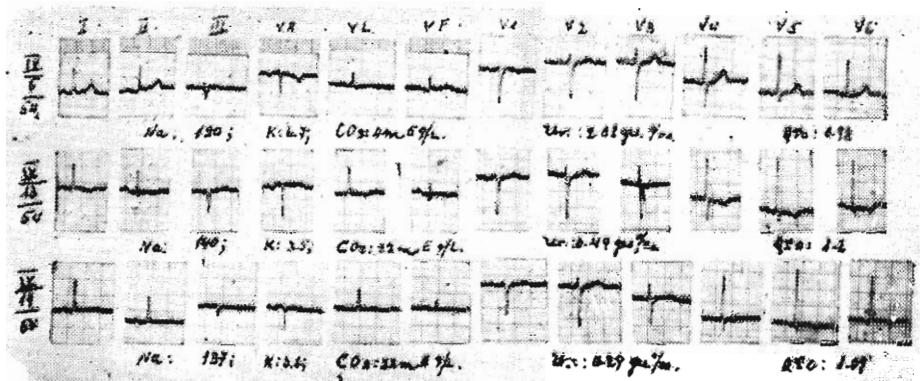


Figura No. 5.— Mutaciones Electrocardiográficas en la evolución de la Nefrosis del Mieloma múltiple con sus correlatos electrolíticos.

V4, y V6, segmentos ST isoeletricos y alargamiento del intervalo QTc (1.2). En la fase de franca recuperación de la nefrosis aguda (hilera inferior de la Fig. 5), ya sin uremia ni acidosis y con catión K sérico ya próximo a lo normal la onda T era isoeletrica en las standards y unipolares de los miembros y sólo ligeramente invertida en las apexianas, no habían desniveles del segmento S-T y el intervalo QTc (1.09) se normalizó.

En las cuatro pacientes con Toxemia del embarazo y Eclampsia, la inyección endovenosa o intramuscular del hexametonio dió lugar al descenso gradual y franco de la presión arterial y a la desaparición de los ataques convulsivos. Las presiones arteriales bajaron en la enferma N° 2 de 220/160 a 135/95 mm. Hg. a los 45 minutos de la inyección intramuscular; en la N° 3 de 220/120 a 144/86 mm. Hg. a las 12 horas de la segunda inyección intramuscular; en la número 4, de 154/120 a 90/55 mm. Hg. a los 30 minutos de la inyección endovenosa y en la N° 5 de 240/142 a 166/110 mm. Hg. a la hora de la inyección endovenosa. En las cuatro pacientes eclámpticas los ataques convulsivos

EFECTO DEL HEXAMETONIO EN LA ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA									
PACIENTES Nº	DIAGNOSTICO	CANTIDAD Y VIA DE ADMINIS- TRACION DEL BROMURO DE HEXAMETO- NIO	PRESION ARTERIAL		TIEMPO DE DESAPARICION DE LAS CONVUL- SIONES DES- PUES DE LA IN- YECCION DE C ₆₀	COMPLICA- CIONES.			
			Antes	Despues					
1	NEFROSIS DE MIE- LOMA MULTIPLE	10 mlgrs. Endovenosa	210/140	110/79	9 horas	Ninguna			
2	TOXEMIA DE PRE- NEZ. ECLAMPSIA POST-PARTUM	37.5 mlgrs. Intramusc.	220/160	135/95	45 minutos	RETENCION PLACENTARIA			
3	TOXEMIA DE PRE- NEZ. ECLAMPSIA POST-PARTUM	37.5 mlgrs. Intramusc. Repetido a las 6 horas	200/120	170/100 144/86	7 horas	Ninguna			
4	TOXEMIA DE PRE- NEZ. ECLAMPSIA	12.5 mlgrs. Endovenosa	151/120	90/55 118/82	2 horas	Ninguna			
5	TOXEMIA DE PRE- NEZ. ECLAMPSIA	25. mlgrs. Endovenosa	240/142	166/110	1 hora	RETENCION PLACENTARIA			

Cuadro No. 3.— Representación de los efectos del hexa metonio en las cinco enfermas de Encefalopatía Hipertensiva. Se consignan la reducción de la presión arterial, el tiempo de la desaparición de las convulsiones y las complicaciones en relación a las cantidades administradas del fármaco.

desaparecieron coincidentalmente con las caídas tensionales a los 45 minutos o a las 2 horas después de la inyección. En dos de estas parturientas la inyección del hexametonio se hizo antes del alumbramiento y en dos después del parto. Esta terapia logró hacer desaparecer las manifestaciones de la encefalopatía hipertensiva pero en dos de ellas sobrevino la retención placentaria para cuya extracción se requirió de las conocidas maniobras operatorias. De los dos casos sólo en uno en que la inyección de hexametonio se hizo antes del alumbramiento, se realizó el parto espontáneo, sin complicaciones.

En el Cuadro N° 3 hacemos un resumen de los efectos de la administración parenteral del hexametonio en nuestras 5 enfermas de encefalopatía hipertensiva.

C O M E N T A R I O

En las observaciones sobre los efectos del hexametonio en la hipertensión renal experimental en el perro, nuestras comprobaciones corroboran los resultados expuestos por GROLLMAN y Col. (10). La dosis endovenosa requerida para producir el efecto hipotensivo en el perro fué mucho mayor (54 mlgrs.) que en las enfermas (10 a 25 mlgrs.). La baja tensional arterial se hace ostensible apenas terminada la inyección en el ventrículo derecho (15'') y a los 3 minutos cuando se hace por vía venosa periférica. El descenso promedio de la presión sanguínea media fué de 100 mm. Hg., en contraste a las cifras promedias de 10 a 20 mm. Hg. encontradas por GROLLMAN y col. En estas comprobaciones experimentales lo más llamativo fué el brusco descenso inmediato de la presión sanguínea. Este efecto hipotensor tan rápido de la inyección del hexametonio hace pensar en la posibilidad de que la declinación tensional no se produce únicamente por la acción bloqueante de la transmisión de los impulsos nerviosos a nivel de los gánglios autónomos, sino por algún otro mecanismo aún no bien precisado (11-12). CRUMPTON y col. (12a) demuestran que en los perros hipertensos renales la reducción de la presión sanguínea por el hexametonio se debe principalmente a la disminución del volumen de expulsión del corazón. Sugieren que esta reducción del volumen de expulsión se produciría por una disminución del retorno venoso o por una acción específica de la droga sobre el miocardio. La precoz y brusca caída de la presión arterial obtenida por nosotros con la inyección intraventricular del C6 en el perro hipertenso renal estaría de acuerdo con este último mecanismo patogénico.

A la paciente N° 1 con Mieloma múltiple, le sobrevino un episodio agudo de Nefrosis con anuria (13, 14). Tal episodio agudo podría haber sido precipitado por la alcalosis inducida por los vómitos excesivos con la consiguiente deshidratación e hipocloremia de los primeros días de la enfermedad de nuestra paciente. Mc LETCHIE (15) y ALLEN (16) han publicado varios casos similares. En plena evolución de este episodio renal agudo, la inmoderada administración de agua y cloruro de sodio desencadenó el cuadro de la encefalopatía hipertensiva que cedió con el tratamiento del hexametonio, lo mismo que el episodio renal. El hecho de que la nefrosis no haya evolucionado hacia la insuficiencia renal progresiva (18) y que haya cedido dramáticamente al tratamiento por hexametonio es altamente sugestivo que existía al lado de las alteraciones anatómicas un fuerte factor vaso-espástico renal, pues está plenamente establecido que el hexametonio sólo influye sobre el elemento funcional de la enfermedad renal. El C6 al inhibir la vasoconstricción generalizada (factor neurogénico de la hipertensión) y disminuir el proceso isquémico renal (factor nefrogénico de la hipertensión) dió lugar a la excreción cada vez mayor del agua y del sodio. De este modo, contribuyó a la cesación de la anuria y a la desaparición del edema cerebral (wet brain), factor principal en este caso de la encefalopatía hipertensiva (2).

El cuadro de insuficiencia renal de instauración brusca y de carácter episódico sugiere que ella se debió a la acción bloqueante de cilindros albuminosos en la porción distal de la nefrona, principalmente en los tubulis contorneados distales, con reacción del epitelio tubular alrededor de dichos cilindros. Esta reacción lejos de progresar a la atrofia tubular y a la nefrocalcinosis extensas, evolucionó hacia la restauración tisular en la mayoría de las unidades anátomo-funcionales renales. Los cilindros de proteínas que originaron el episodio agudo probablemente no correspondieron a la proteína de Bence-Jones puesto que ella estuvo ausente en todas las muestras de orina examinadas (17).

La terapia por hexametonio endovenoso produjo el abatimiento de la hipertensión arterial y la desaparición de los ataques convulsivos por la mejoría de la circulación cerebral y la disminución y desaparición del edema cerebral por habersele administrado en las mejores condiciones electrolíticas, ésto es, en un estado en que el catión Na del plasma estaba en niveles bajos (122 a 132 mEq/L). Son numerosos los grupos de investigadores que han comprobado resultados beneficiosos inmediatos del tratamiento de la encefalopatía hipertensiva aguda por medio del hexametonio administrada por vía parenteral. En los trabajos de DEWAR y col. (19) y CRUMPTON y col. (20) se en-

cuentra una posible explicación plausible para este efecto beneficioso del C6. Comprueban que por la acción de este fármaco ocurre, con caídas de la presión arterial media (29%), una reducción en la resistencia vascular del cerebro en un 30% sin modificación apreciable del flujo sanguíneo cerebral ni del promedio de utilización del oxígeno cerebral. Estos hallazgos significan que al producirse la reducción de la presión sanguínea con la administración parenteral del hexametonio sobreviene una *relajación vascular cerebral* en un grado suficiente como para mantener el flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno del cerebro en proporciones adecuadas. Aunque está firmemente establecido el origen hipertensional de la encefalopatía hipertensiva los mecanismos íntimos permanecen oscuros. Si aceptamos con FISHBERG (8) y ALPERS (20a) que el espasmo vascular cerebral y el edema cerebral son los mecanismos patogenéticos principales de la encefalopatía hipertensiva, aparece nítida la utilidad de la acción farmacológica del hexametonio en el tratamiento de este evento. Al provocar la relajación vascular cerebral abate el espasmo y con la mejoría de la circulación disminuye los fenómenos anóxicos tisulares, desapareciendo el incremento de la permeabilidad capilar y la tendencia a la producción del edema y la posible necrosis de la pared arterial y de los tejidos subyacentes. Esta acción favorable del fármaco se realizaría más prontamente y sería de mayor cuantía si el tenor plasmático del catión Na es reducido, como sucedió en nuestro caso.

La desaparición de la anuria con el advenimiento de la diuresis en cantidades progresivamente crecientes desde el día de la inyección de C6 puede considerarse como la evolución habitual de la necrosis cuando va hacia la declinación. Pero, a pesar de que el hexametonio provoca la disminución del flujo plasmático renal en los primeros momentos, puede haber tenido acción benéfica después de unas horas, aumentando el filtrado glomerular. Esto se aprecia en la tabla del equilibrio acuoso de la paciente (Anexo del cuadro 1). La diuresis en 24 horas que era de 150 c.c. el día anterior a la inyección, se elevó el mismo día a 550 c.c. y luego fué aumentando progresivamente hasta llegar en el 4º día a 2,250 c.c. En esta paciente en anuria parecía estar contraindicado el hexametonio por su acción deprimente del filtrado glomerular en los primeros momentos. No obstante, en pequeñas dosis y por vía venosa fué beneficioso para provocar la diuresis. En efecto, son ya hechos definitivamente establecidos (21, 22) que después de una sola dosis de hexametonio administrada parenteralmente a pacientes con hipertensión arterial, se produce inmediatamente y de modo paralelo al descenso de la tensión arterial, la disminución del pro-

medio del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular. Sin embargo, al cabo de una a tres horas sobreviene el reajuste hemodinámico renal y ambas funciones retornan a los valores de control o próximamente a ellos aunque la presión arterial permanezca deprimido por dos o seis horas. En algunos casos puede aumentar inmediatamente el flujo glomerular (23). Estos hechos son indicativos de que los vasos renales en pacientes hipertensos son enteramente capaces de dilatarse (24). En nuestra paciente, con inyección endovenosa de C6 la presión arterial cayó a la hora de 170/90 a 110/74; se mantuvo la anuria por unas horas, pero a las 9 horas, junto con la cesación de las convulsiones, apareció la diuresis en cantidades progresivas, manteniéndose la presión arterial alrededor de 120/100. Parece que con la administración del hexametonio se mantuvo la falta de filtración glomerular por breves horas pero ella aumentó aproximadamente a partir de las 9 horas. GROB y col. (4) han comprobado en pacientes con glomérulo nefritis crónica, con uremia y con baja concentración del sodio sérico o severa encefalopatía hipertensiva, que la respuesta hipotensora a pequeñas dosis de hexametonio es extremadamente pronunciada. Según estos mismos autores, la administración del hexametonio en la hipertensión maligna no estaría exenta de peligros por la posibilidad de que la reducción transitoria de la presión sanguínea puede conducir a la extensión de las alteraciones renales estructurales irreversibles con la consiguiente acentuación de la insuficiencia renal. De aquí, la importancia de hacer antes del empleo del hexametonio un certero diagnóstico de la enfermedad fundamental en que adviene la encefalopatía hipertensiva y la evaluación de sus posibles contraindicaciones. De todas maneras, la acentuada respuesta a una simple inyección de hexametonio se produce únicamente cuando la insuficiencia renal es predominantemente funcional y está asociada a una baja concentración del catión Na en el plasma.

Las modificaciones electrocardiográficas de la paciente N^o 1 son los exponentes habituales del efecto cardiotóxico de la hiperpotasemia presente en la etapa de la insuficiencia renal aguda y de la hipopotasemia en la fase de la poliuria. La persistencia de las anomalías de la onda de repolarización hace pensar en el acæcimiento de necrosis miocárdicas focales, observadas en tales como de evolución por ALLEN y otros (16).

Hace algún tiempo que se emplea el hexametonio en el tratamiento de la Toxemia aguda de la preñez y de la hipertensión residual de la Toxemia del Embarazo con resultados variables (8, 28). Algunos autores creen que aunque el hexametonio puede reducir la presión sanguí-

nea en la eclampsia no puede controlar completamente a la toxicosis que acarrea alteraciones anatómicas irreversibles en la madre y en el feto (27). Aunque el proceso del parto no es afectado por C6, hay sospecha de que pueden originarse serios efectos dañinos para el feto (28). El hexametonio puede acumularse en el líquido amniótico en cantidades mucho mayores que en el plasma materno y el feto puede reabsorberlo a través de la placenta y morir de ileo paralítico (29). SCHROEDER (2) insinúa que ningún bebe nacería vivo de gestantes que estaban bajo el régimen del Hiphex (Hexametonio + Hidralazine), pero cree que aun no se ha acumulado una experiencia adecuada para concluir si estas drogas son o no tóxicas para el embrión en desarrollo.

A pesar de estas observaciones desfavorables, la mayoría de los autores cree que el hexametonio es un remedio que puede añadirse a los ya existentes en el tratamiento de la Toxemia del embarazo (30). Existe evidencia (31) que la vasoconstricción arteriolar generalizada y al aumento de la resistencia periférica con decremento del flujo sanguíneo son las características de los estados hipertensivos que complican el curso del embarazo. También se ha demostrado que, en estos casos, ciertos circuitos vasculares, como los del cerebro y del riñón, oponen mayor resistencia al flujo sanguíneo. Probablemente los ganglioplégicos no son los remedios definitivos de la eclampsia, pero ellos son útiles para prevenir los daños parenquimales maternos y fetales causados por el estado angioespástico prolongado y severo. Por estas últimas razones, en el tratamiento de la eclampsia del embarazo, al lado del reposo, la restricción del sodio, la sedación y la inyección del sulfato de magnesio, conviene usar el hexametonio antes de decidirse por la punción raquídea o la interrupción del embarazo. Si la mortalidad fetal en la eclampsia era del 20 al 60% (32) antes del empleo de los ganglioplégicos, no hay motivo suficiente para atribuir únicamente al hexametonio la muerte del feto en los casos en que la madre estaba siendo tratada por este fármaco.

En las cuatro pacientes con Toxemia del embarazo y Eclampsia de nuestra serie, la administración parenteral de hexametonio hizo desaparecer los ataques eclámpticos con el abatimiento concomitante de la hipertensión arterial. En dos de ellas sobrevino como efecto adverso, la hipertensión placentaria, cuya corrección requirió de las sencillas maniobras obstétricas habituales. Es sabido que entre los efectos adversos de la terapia con el hexametonio las más frecuentes en el territorio del esplácnico son la constipación y la retención urinaria. La retención placentaria que se presentó en dos de nuestras parturientas entra en esta misma categoría de efectos colaterales de la droga. Su co-

rección no requiere de operaciones complicadas, pero su ocurrencia debe tener presente el tocólogo a fin de actuar en el momento oportuno. De otro lado, es interesante el hecho de que ninguna de las dos parturientas que recibió el fármaco antes del parto presentó dificultad en el acto del alumbramiento, lo que indica el hexametonio, bloqueante del simpático y del parasimpático, no interfiere con los procesos fisiológicos del parto, siempre que se empleen en dosis adecuadas. En los dos casos en que se inyectó el hexametonio antes del alumbramiento, los niños nacieron vivos, sin los signos del íleo paralítico comunicados por MORRIS (29) y MARTORELLI (28), pero uno de ellos era pequeño y con numerosos sufusiones sanguíneas en la piel. Estas últimas manifestaciones podrían ser los efectos de la toxemia más que del fármaco.

Los resultados de nuestras observaciones del empleo del hexametonio en la eclampsia del embarazo prueba que este fármaco puede reducir la presión sanguínea y hacer cesar los ataques convulsivos. Conviene observar mayor número de casos para sacar conclusiones definidas.

CONCLUSIONES

- 1.—En los perros vueltos hipertensos la administración de 2 mg. de C6 por kilo de peso hizo descender la presión arterial sistólica en 108 mm. Hg. y la diastólica en 73 mm. Hg. a los 40 segundos cuando la inyección se hizo en el ventrículo derecho, y en 113 mm. Hg. la sistólica, en 83 mm. Hg. la diastólica y en 118 mm. Hg. la presión media a los 6 minutos cuando se hizo la inyección por vía endovenosa periférica.
- 2.—Esta rápida y brusca caída de la presión sanguínea en el perro hipertenso renal sugiere que ella puede deberse a la disminución del volumen de expulsión del corazón por acción directa del hexametonio sobre el miocardio.
- 3.—En los cinco casos de encefalopatía hipertensiva de la clínica humana, la inyección de hexametonio en dosis adecuadas produjo un descenso definido de la hipertensión arterial y la cesación de los ataques convulsivos.
- 4.—Estos efectos se lograron con una sola inyección endovenosa de la droga, en dosis de 10 a 25 mlgrs. Únicamente en un caso en que la inyección se hizo por vía intramuscular fué menester repetir la dosis de 37.5 mg. a las 6 horas para conseguir la cesación de las convulsiones a los 60 minutos y la reducción de las presiones arteriales de 200/120 a 144/86 mm. Hg. a las 12 horas.

- 5.—Los descensos promedios de las presiones arteriales fueron de 69 mm. Hg. para la sistólica y de 39 mm. Hg. para la diastólica en un tiempo promedio de 45 minutos cuando se realizó la inyección por vía endovenosa y 70 mm. Hg. para la sistólica y de 49 mm. Hg. para la diastólica en un tiempo promedio de 52 minutos cuando se inyectó por vía intramuscular.
- 6.—En el caso de Nefrosis de Mieloma múltiple con anuria, uremia genuina y baja concentración del Na sérico, la inyección endovenosa del hexametonio produjo la cesación de los ataques convulsivos y el advenimiento de la diuresis en cantidades crecientes a las pocas horas de dicha administración.
- 7.—La benéfica acción del hexametonio en este caso sugiere que, en la Nefrosis del nefrón bajo, existe un acentuado componente vaso-espástico renal.
- 8.—En dos casos de Toxemia de Preñez con Eclampsia se produjo como efecto adverso la retención placentaria.
- 9.—Nuestras comprobaciones clínicas demuestran la utilidad del empleo parenteral del hexametonio en la encefalopatía hipertensiva.
- 10.—Esta terapia está condicionada por el preciso diagnóstico de la enfermedad fundametal y la evaluación de sus posibles contra-indicaciones.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—DOYLE, A. E. and SMIRK, F. H.: Drug Therapy in Hypertensión. A Critical Review. *The Practitioner* **174**: 135, 1955.
- 2.—SCHROEDER, H. A.: Hypertensive Diseases. Lea & Febiger. Philadelphia. 1953.
- 3.—SHAPIRO, A. P. and GROLLMAN, A.: A Critical Evaluation of the Hypotensive Action of Hydrallazine, Hexamethonium, Tetraethylammonium and Dibenzylamine Salts in Human and Experimental Hypertensión. *Circulation* **8**: 188. 1953.
- 4.—GROB, D. and LANFORD, H. G.: Further Observations on the Effects of Automatic Blocking Agents in Patients with Hypertension. I. General Systemic Effects of Hexamethonium, Pentamethonium, and Hydrazinophthalazine. *Circulation* **8**: 205, 1953.
- 5.—GIMSON, K. S.; ORGAM, E. S.; E. R., Jr., and SUBER, H. A.: Caution with Regard to use of Hexamethonium and "Apresoline", *J. A. M. A.* **149**: 215, 1952.
- 6.—CAMBELL, A., and ROBERTSON, E.: Treatment of severe hypertension with hexamethonium bromide. *Brit. M. J.* **2**: 804, 1950.
- 7.—KLAYMAN, M. I., SILBERG, M. R., and KARLEN, W. S.: Death Associated with Hexamethonium and 1-Hydrazinophthalazine Therapy. *New England J. Med* **248**: 1109, 1953.

- 8.—FISHBERG, A. M.: Hypertension and Nephritis. Lea & Febiger. Philadelphia. 1954.
- 9.—RONNOV - JENSEN, V.: Hexamethonium in Treatment of Acute Hypertensive Crises Illustrated by Case Reports. *Ugeskr. laeger* **116**: 558, 1954. (In Danish).
- 9a.—CORCORAN, A. C., DUSTAN, H. P., TAYLOR, R. D. and PAGE, I. H.: Management of Hypertensive Disease. *Am. J. Med.* **17**: 383, 1954.
- 10.—GROLLMAN, A.: A simplified procedure for inducing chronic renal hypertension in the mammal. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **57**: 102, 1944.
- 11.—BURN AND DALE: *J. Pharm. & Exp. Ther.* **6**: 417, 1914-15.
- 12.—RESTALL AND SMIRK: *New Zealand M. J.* **49**: 206, 1950.
- 12a.—CRUMPTON, CH. W., ROWE, G. G., O'BRIEN, G. and MURPHY, Q. R.: The Effect of Hexamethonium Bromide Upon Coronary Flow, Cardiac Work and Cardiac Efficiency in Normotensive and Renal Hypertensive Dogs. *Circulación Research* **2**: 79, 1954.
- 13.—PERLA, D. and HUNTER, L.: Nephrosis in multiple myeloma. *Am. Jath.* **6**: 285, 1930.
- 14.—HOLMAN, R. L.: Complete anuria due to blockage of renal tubules by protein casts in a case of multiple myeloma. *Arch. Path.* **27**: 748, 1939.
- 15.—Mc LETCHIE, N. G. B.: Renal lesions in case of excessive vomiting. *J. Path. & Bact.* **55**: 17, 1943.
- 16.—ALLEN, A. C.: *The Kidney Medical and Surgical Diseases.* Grune & Stratton, New York, N. Y. 1951.
- 17.—WINTROBE, M. M.: *Clinical Hematology,* Lea & Febiger. 1954.
- 18.—ADAMS, W. S., ALLING, E. L. and LAWRENCE, J. S.: Multiple myeloma. Its clinical and laboratory diagnosis with special emphasis on electrophoretic abnormalities. *Am. J. Med.* **6**: 141, 1949.
- 19.—DEWAR, H. A., OWEN, S. G., and JENKINS, A. R.: Effects of Hexamethonium Bromide on the Cerebral Circulation in Hypertension. *Brit. M. J.* **2**: 1017, 1953.
- 20.—CRUMPTON, CH. W. and MURPHY, Q. R.: Effects of Hexamethonium upon Hemodynamics of Cerebral and Circulation in Hypertension. *The Jour. of Clin. Invest.* **31**: 682, 1952.
- 20a.—ALPERS, B. J.: *Vascular Diseases of the Brain. Practice of Medicine* Tice. Volumen X. 1954.
- 21.—KIRKENDALL, W. M. and CULBERTSON, J. W.: Algunos efectos del hexametonio sobre la circulación renal en hipertensos. *The Jour. of Clin. Invest.* **31**: 644, 1952.
- 22.—MILLS, L. C., and MAYER, J. H.: The acute Effects of Hexametonium of Renal Hemodynamice in Normotensive and Hypertensive Human Subjects, *Am. J. M. Sc.* **226**: 1, 1953.
- 23.—VILLARREAL, H., MUCHINIK, J., CASTAÑEDA, L. y FIGUEROA G.: Efectos del hexametonio sobre la tensión arterial, el electrocardiograma y el funcionamiento renal en enfermos hipertensos. *Arch. del Inst. de Card. de México,* **24**: 38, 1953.

- 24.—MOYER, J. H., and MILLS, A. C.: Hexamethonium. Its Effects on Glomerular Filtration Rate, maximal Tubular Function and Renal Excretion of Electrolytes. *J. Clin. Invest.* **32**: 172, 1953.
- 25.—MEYER, J. H., SNEYDER, H. B., JOHNSON, I. and others: Results with Oral Hexamethonium Alone and in Combination with 1-Hydrazinophthalazine in Therapy of Hypertension. *Am. of Méd. Sciences* **225**: 349, 1953.
- 26.—SMIRK, F. H.: Blood Pressure Reduction to a Selected Level by Continuous Injections of Methium Halides (C5 and C6) and the use of an Electrically Operated Syringe, *Am. Heart J.* **42**: 530, 1951.
- 28.—BARTORELLI, C., and RUMOLO, R.: Ganglioplegics in Essential Hypertension, *Clinica Terapéutica, Rome* **5**: 3, 1953.
- 29.—MORRIS, N.: Hexamethonium Compounds in the Treatment of Pre-eclampsia and Essential Hypertension during Pregnancy. *Lancet* **1**: 322, 1953.
- 30.—FIGOUREOX, J. J.: Treatment of Case of Pregnancy Toxicosis with Hexamethonium Iodide. *Belg. tijdschr. geneesk.* **10**: 528, 1954. (In Flemish).
- 31.—KAPLAN, A. S. and ASSALI, N. S.: Efectos de la apresolina, alcaloides del veratum, anestesia espinal alta y arfonad sobre la hemodinámica renal en pacientes con toxemia e hipertensión arterial esencial durante el embarazo. *Surg. Gynec. and Obst.* **97**: 501, 1953.
- 32.—DIECKMANN, W. J.: *The Toxemias of Pregnancy*. St. Louis. C. V. Mosby, 1952.