

## Tratamiento a corto plazo de la hipertensión arterial esencial con una droga bloqueadora posganglionar de acción rápida (Bethanidine)\*

*Dr. Jorge P. Alfonzo*

*Alfonzo, J.: Tratamiento a corto plazo de la hipertensión arterial esencial con una droga bloqueadora posganglionar de acción rápida (Bethanidine)'*

Se estudió el efecto hipotensor de una droga de acción bloqueadora adrenérgica neuronal (bethanidine) en asociación con propranolol y furosemida; estas últimas a dosis fijas pre y durante la instauración del tratamiento, en 14 pacientes hipertensos esenciales (HTAE) severos, alguno de los cuales tenía insuficiencia renal crónica, ligera y moderada. El período de estudio fue de 3 meses con dosis de bethanidine entre 20 y 80mg/d (promedios de 40,0 ± 14,14 a 54,28 ± 18 mg/d). Se controló por completo la presión arterial en el 85,7% (12/14) de los pacientes y en los restantes 14,3% se obtuvo un control parcial. La hipotensión postural, aunque frecuente, fue bien tolerada y desapareció rápidamente con reducción de la dosis. Se plantea que la asociación de bethanidine con propranolol y furosemida es adecuada para el tratamiento de la HTAE severa, de difícil control con los tratamientos clásicos

### INTRODUCCION

El tratamiento de la hipertensión arterial esencial (HTAE) moderada o severa de difícil control o refractarla a los tratamientos habituales, así como la hipertensión arterial maligna, se ha beneficiado en la última década con la introducción de nuevas y potentes drogas hipotensoras de acción vasodilatadoras y bloqueadoras adrenérgicas neuronales de acción estable y rápida. La bethanidine (Estabal, Burroughs Wellcome & Co), pertenece a este último grupo de hipotensores. Esta droga está especialmente indicada en la hipertensión arterial severa y maligna resistente a otros agentes hipotensores, con o sin repercusión cardiovascular. Con ella se informa buen control de las cifras tensionales con reducidos efectos secundarios y con un mínimo de tabletas que deben ser ingeridas por día, con la consiguiente facilidad en la administración y la cooperación del paciente.

Trabajo investigativo (ensayo terapéutico) del Grupo de hipertensión arterial. Especialista de II Grado en Nefrología. Investigador titular. Presidente del Grupo de Investigaciones de Hipertensión Arterial. Subdirector Docente.

Esta droga es un agente bloqueador neuronal estable, que controla de forma efectiva la presión arterial y causa hipotensión postural.

Por vía oral se absorbe uniforme y consistentemente y aumenta durante los períodos de ayuno. El efecto bloqueador neuronal adrenérgico ya es efectivo a las 2-3 horas, aunque su acción pico se logre entre 4 y 6 horas y desaparece usualmente entre las 12 y 20 horas. Cuando el paciente tiene insuficiencia renal puede haber efecto acumulativo, por lo que el intervalo de la dosis de mantenimiento hay que regularlo en cada caso de acuerdo con la respuesta individual. La acción hipotensora es más marcada en la posición de pie, que al ejercicio, durante la exposición al calor, o en casos con reducción del volumen de sangre circulante. La droga actúa selectivamente sobre los nervios simpáticos periféricos y con dosis terapéutica no tiene efecto parasimpático o sobre el sistema nervioso central. Inhibe la enzima monoaminoxidasa, que metaboliza la noradrenalina y, por ello, deja relativamente intacta la concentración de noradrenalina neuronal. A diferencia de la guanetidina, que depleta las terminaciones nerviosas de noradrenalina e interfiere la reentrada de noradrenalina a la neurona.<sup>1,2</sup>

Sus efectos secundarios desagradables son mucho menos evidentes a los informados con otras drogas bloqueadoras neuronales adrenérgicas. La hipotensión postural es menos marcada, pero pueden presentarse síntomas asociados a ella (cefalea, fatiga muscular, desfallecimiento, debilidad y sudación), sobre todo cuando el paciente realiza cambios bruscos de posición, ejercicios intensos o está mucho tiempo sometido a altas temperaturas.<sup>2,3,4</sup> Otra molestia descrita es la taponamiento nasal, habitualmente no muy severa que se controla con pequeñas reducciones de la droga.

Hay contraindicación relativa en pacientes que presenten depresión mental y en hipertensión asociados con insuficiencia coronaria o cerebral y con insuficiencia renal avanzada. En pacientes con feocromocitoma, la contraindicación es total. Asimismo, no debe ser usada asociada con drogas simpatomiméticas o anfetamina.

#### FORMA DE ADMINISTRACION Y PRESENTACION

La dosis inicial es de 5 a 10 mg/vía oral 2 veces al día y se incrementa de 5 a 10 mg/d cada 7-10 días hasta obtener el control deseado o la aparición de efectos secundarios severos. A los pacientes hospitalizados puede dárseles una dosis inicial de 20 mg/d y ajustar las tomas posteriores cada 6 horas con igual dosis, o con un incremento de 10 a 20 mg/toma. La presión arterial debe medirse en posición acostada y de pie. La dosis óptima varía entre amplios márgenes (20 a 600 mg/d), pero usualmente con un 30 a 100 mg/d se obtienen resultados satisfactorios. La asociación con betabloqueadores y diuréticos es aconsejable.

## MATERIAL Y METODO

Se escogieron al azar de la consulta externa de hipertensión arterial del Instituto de Nefrología, 14 pacientes hipertensos arteriales esenciales severos (TA mínima, igual o superior a 120 mm de Hg), que voluntariamente aceptaron ser incluidos en el protocolo de trabajo de este ensayo clínico.

En todos los casos se descartaron causas secundarias de hipertensión arterial mediante estudio clínico e investigativo. Todos ellos estaban sometidos a tratamientos previos con 2 o más drogas hipotensóras, a pesar de lo cual las cifras tensionales diastólicas se mantenían igual o superior a 120 mm de Hg.

Las definiciones utilizadas y la técnica de medición de la presión arterial son las mismas referidas en trabajos anteriores.<sup>5,6</sup> Se realizó interrogatorio, examen físico completo, radiología de tórax, renograma y electrocardiograma en todos los pacientes. Los exámenes del laboratorio fueron: hemograma, creatinina sérica, transaminasa glutámica pirúvica y oxalacética, ionograma en sangre y en orina de 24 horas, sedimento y cultivo urinario.

Todos los pacientes recibieron durante todo el tiempo de observación una dosis fija de propranolol (120 a 240 mg/d) y furosemida (80 a 120 mg/d) similar a la mantenida previa a su inclusión en el estudio, con la cual no se obtuvo control de la TA.

La bethanidine se inició con dosis de 10 a 15 mg/d, incrementándose en consultas sucesivas (cada 7 a 15 días), según la respuesta individual, hasta obtener control de la presión diastólica, igual o inferior a 95 mm de Hg en posición de pie o la aparición de síntomas secundarios intensos. La dosis máxima administrada fue de 80 mg/d, a pesar de que puede darse por dosis muy superiores.

Durante todo el estudio se mantuvo dieta libre, aunque se aconsejó no añadir exceso de sal. La actividad física no se varió en relación con la habitual del paciente.

## RESULTADOS

De los 14 pacientes estudiados 6 fueron del sexo femenino y 8 del masculino. La edad promedio fue de  $46,64 \pm 9,50$  años. El peso promedio al inicio del tratamiento fue de  $67,98 \pm 10,12$  kg, aumentando 0,70, 0,80 y

0, 80 kg a los 30, 60 y 90 días del inicio del tratamiento respectivamente. Es decir, que después de un aumento ligero al inicio, el peso apenas se modificó posteriormente. La frecuencia del pulso se redujo discretamente entre 5 y 9 pulsaciones/minuto en los 3 cortes efectuados.

Los hallazgos de los laboratorios más significativos encontrados fueron los siguientes: la cifra promedio de creatinina sérica fue de  $1,72 \pm$

0, 68 mg%, y 9/14 casos presentaron grados ligeros de insuficiencia renal crónica que no aumentó en los 3 meses de observación; por el contrario, varios de los pacientes disminuyeron las cifras iniciales.

Anemia ligera fue encontrada en 2 pacientes y en 4 proteinemia ligera o moderada. Los electrolitos en sangre y en orina tampoco estuvieron muy alterados, aunque la potasemia fue

inferior a 4 *mEq/l* en todos los casos y la sodemia estuvo baja en 2, posiblemente debido al tratamiento diurético que tenían todos los pacientes antes de ser admitidos en el estudio.

Las variaciones de los promedios de la tensión arterial (TA) se expresan en la tabla 1. Obsérvese la marcada reducción de estos promedios, sobre todo al decúbito prono, tanto en las cifras sistólicas, como en las diastólicas. Al mes de iniciado el tratamiento, 10/14 pacientes redujeron ostensiblemente la TA en posición acostado; 2 casos no la modificaron; 1 la aumentó y otro aumentó la diastólica y redujo la sistólica, aunque la tensión arterial media (TAM) se redujo. En la posición de pie, todos los pacientes redujeron la TA en ambas posiciones, así como la TAM promedio de 21 *mm*, de Hg acostado y 46 *mm* de Hg de pie [tabla 2). A los 60 y 90 días también se obtuvieron reducciones en la TA y la TAM, aunque ligeramente menores, a pesar de usarse bethanidine en dosis promedio superiores.

La tabla 3 recoge los síntomas adversos de que se quejaban los pacientes durante el tratamiento con bethanidine, en comparación con la serie informada por *Ftowlands* en 1977.<sup>4</sup>

El efecto secundario más frecuente fue la hipotensión postural, que fue recogida en 10/14 casos en comparación con 6/32 en la citada serie.

Los síntomas fueron catalogados como ligeros o moderados, y en ningún paciente fue de intensidad tal que implicara la supresión o reducción de la dosis de bethanidine. No fueron detectados problemas en la eyaculación o bradicardia intensa, a pesar de la combinación con propranolol.

Tabla 1. *Influencia del tratamiento con bethanidine sobre la presión arterial (mm de Hg) en pacientes hipertensos esenciales severos*

Con el trata	No. de paciente	Variación de las dosis/día	Acostado Sistólica	Acostado Diastólica	De pie Sistólica	De pie Diastólica
	14		202,85	131,64	200,76	132,3
miento previo			±25,24	±13,33	±29,0	±18,40
A los 30 días con bethanidine	14	20 a 40 mg	179,14	112,5	141,42	97,0
			±33,52	±16,37	±26,26	±16,61
A los 60 días con bethanidine	9	30 a 60 mg	176,66	113,33	156,66	106,66
			±35,70	±23,97	±26,92	±20,61
A los 90 días con bethanidine	7	30 a 60 mg	185,71	117,0	168,57	106,85
	Je Nefrc	■logia, 1983.	±26,99	±18,15	±28,20	±21,03

Fuente: Instituto <

Tabla 2. *Influencia del tratamiento con bethanidine sobre la tensión arterial media (TAM) medida en diferentes posiciones (mm de Hg)*

Tratamiento	Número de pacientes	de Dosis promedio de bethanidine (mg/d)	Promedio de la TAM Acostado	(mm de Hg) De pie
Con tratamiento previo	14	—	160,07 ±13,99	160,0 ±19,11
A los 30 días con bethanidine	14	40,0 ±14,14	139,14 ±21,38	114,71 ±19,72
A los 60 días con bethanidine	9	41,66 ±14,57	139,11 ±29,12	126,66 ±21,61
A los 90 días con bethanidine	7	54,28 ±16,18	144,42 ±20,70	131,42 ±23,22

Fuente: Instituto de Nefrología, 1983.

Tabla 3. *Efectos secundarios informados en nuestros pacientes y en la serie de G. Rowlands et al. con dosis similares de bethanidine*

	G. Rowlands et al. (1977) n = 32	Serie en estudio (1982) n = 14
Síntomas de hipotensión postural	6	10
Astenia, depresión	1	4
Somnolencia	4	2
Diarreas	1	2
Tupición nasal	—	1
Sequedad en la boca	1	—

Frecuencia miccional 1 Fuente: Instituto de Nefrología, 1983.

## DISCUSION

Bethanidine es una droga hipotensora, que al igual que la desibroquina y la guanetidina, se concentra en las neuronas simpáticas posganglionares e interfiere la transmisión neuronal.<sup>1</sup> Tiene una acción bloqueadora adrenérgica potente con pocos efectos secundarios y con acción más rápida que las anteriormente señaladas, por lo que es más difícil prevenir o abolir los síntomas de hipotensión postural. Este molesto efecto secundario está favorecido por un déficit relativo de neuroadrenalina, informado en pacientes con HTAE, con presiones diastólicas superiores a 100 mm de Hg, con un reflejo disminuido en la respuesta secundaria en las áreas de los barorreceptores en los casos con presión arterial crónicamente elevada, que representa un mecanismo homeostático en contra del estado hipertensivo.<sup>3</sup> Por su rápida acción, su indicación principal es en aquellos pacientes muy hipertensos en los que se quiere obtener un rápido control de la TA.<sup>2</sup> Todos los pacientes escogidos para este

estudio fueron hipertensos severos no controlados con asociaciones medicamentosas en nuestro medio, que incluían de 2 a 4 hipotensores, entre los que se encontraban siempre el propranolol y la furosemida. Los otros hipotensores empleados fueron alfa-dopa e hidralazina, por separado o juntos.

Con la asociación y dosis utilizadas se controlaron completamente 12/14 de los pacientes para un 85,7% y en los 2 restantes casos (14,3%) se obtuvo un control parcial (reducción de la TAM mayor de 20 mm de Hg, pero manteniendo cifras diastólicas superiores a 100 mm de Hg). La reducción de las cifras tensionales fue significativa en los 3 períodos de observación en forma similar, aunque desde los primeros días ya hubo por lo menos reducción de TA. La magnitud de la reducción fue similar a la obtenida con dosis similares con otro bloqueador adrenérgico de acción similar, la debrisoquina.<sup>6</sup> Estos resultados son también comparables a las series informadas por A. Heffermann y colaboradores<sup>11</sup> y P. Porst<sup>12</sup> con asociación de debrisoquina y alfa-metil-dopa.

Varios trabajos muestran la utilidad de combinar bloqueadores adrenérgicos y betabloqueadores en el tratamiento de la HTAE moderada y severa con menor dosis, control más estable en las cifras tensionales y reducción en los efectos secundarios (Rowland),<sup>13</sup> con pocas o ninguna desventaja. Al añadir a esta asociación un diurético que contrarreste las acciones hemodinámicas desfavorables de los betabloqueadores, obtendremos un tratamiento más racional y eficaz para hipertensos severos o refractarios a otras asociaciones. Esta hipótesis concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

A las dosis empleadas y en el tiempo de seguimiento (máximo de 5 meses), los efectos secundarios no fueron importantes; no obstante, la hipotensión postural fue más frecuente de lo esperado, pero, en general, bien tolerada. Las ventajas propuestas con esta asociación medicamentosa son las siguientes:

1. Respuesta rápida.
2. Reducción de las cifras tensionales en todas las posiciones.
3. Menor número de tabletas que deben ser ingeridas por día.
4. Efectos secundarios bien tolerados, que desaparecen rápidamente al disminuir la dosis.
5. La asociación de bethanidine, propranolol y furosemida parece ser beneficiosa para el tratamiento de la HTAE severa.

#### **Agradecimiento**

*Queremos agradecer a la doctora Dora González Sureda la revisión del manuscrito, así como las orientaciones metodológicas al mismo, e igualmente a la compañera Ileana Seco, por su paciente trabajo mecanográfico a través de toda la investigación.*

---

11 Hefferman A. et al.: A within-patient comparison of debrisoquine and methyl-dopa in hypertension. Br Med J 1: 75, 1971.

## SUMMARY

Alfonzo, J. *Short-term treatment of essential arterial hypertension with a postganglial blocking drug having rapid action (Bethanidine).*

Hypotensive effect of an adrenergic neuron-blocking drug (bethanidine) in association with propranolol and furosemide was studied. Fixed doses of propranolol and furosemide were administered pre- and during treatment to 14 severe essential hypertensive patients (EHT), some of them with moderate and mild chronic renal insufficiency. The study period was three months, using between 20 and 80 mg/d of bethanidine (average dose,  $40,0 \pm 14,14$ - $52-28 \pm 18$  mg/d). Total control of arterial tension reached in these patients was 85,7% (12/14) and in the remainder 14,3% partial control was achieved. Postural hypotension, although of frequent presentation, had good tolerance and disappeared rapidly at the reduction of the doses. It is stated that the association of bethanidine with propranolol and furosemide is appropriate for the treatment of severe EHT, which is difficult to be controlled with conventional treatments.

## RÉSUMÉ

Alfonzo, J.: *Traitement a court terme de l'hypertension artérielle essentielle par un médicament bloquant postganglionnaire a action rapide (Bethanidine).*

L'auteur étudie l'effet hypotenseur d'une drogue à action bloquante adrénergique neu-ronale (Bethanidine) en association avec propranolol et furosémide (ces dernières en doses fixes avant et pendant le traitement), sur 14 malades atteints d'hypertension artérielle essentielle (HTAE) sévère, dont certains atteints aussi d'une insuffisance rénale chronique, légère et modérée. La période d'étude a été de 3 mois avec des doses de Bethanidine entre 20 et 80 mg/d (moyennes de  $40,0 \pm 14,4$  à  $54,28 \pm 18$  mg/d). La pression artérielle a été complètement contrôlée dans 85,7% de cas (12/14) et chez le reste (14,3%) on a obtenu un contrôle partiel. L'hypertension posturale, quoique fréquente, a été bien tolérée et a rapidement disparu avec la réduction de la dose. L'auteur signale que l'association de Bethanidine, propranolol et furosémide est adéquate pour le traitement de l'HTAE sévère, lorsqu'elle est difficile à contrôler par les traitements classiques.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Myers, M. G.*: New drugs in hypertension. Can Med Assoc J 22 (116): 173-176, 1977.
2. *Turner, R.*: The management of hypertension. Special reference to debrisoquine and beta blockade. Practitioner 216: 431-438, 1976.
3. *Munshi, C. P. et al.*: Clinical efficacy and postural hypotension viability of some antihypertensive drugs. Curr Med Pract 16(7): 279-286, 1972.
4. *Rowlands, G. et al.*: Bethanidine and oxprenolol in hypertension. A study in combinaron therapy. Practitioner 219: 105-108, 1977.
5. *Alfonzo, J. P. et al.*: Tratamiento de la hipertensión arterial con catapresán (ST-155). Rev Cub Farm 10: 73-80, enero-abril, 1976.
6. *Alfonzo, J. P.; C. Redondo*: Estudio comparativo de la acción hipotensora de la desi-broquina, el alfa-metil-dopa y la clonidina. Rev Cub Farm 14: 235-243, mayo-agosto, 1980.

8. *Porsti, P. A.*: Comparison of debrisoquine and mehydopa in hypertension. Ann Clin Res 8: 55-62, 1976.

Recibido: 15 de mayo de 1984.

Aprobado: 8 de enero de 1985.

Dr. *Jorge Alíonzo* instituto de Nefrología Rancho Boyeros y 26 Ciudad de La Habana Cuba