

## Uso del prazosín en el tratamiento de la hipertensión arterial moderada y severa

Dr. Atilano Martínez, Dr. Jorge P. Alfonso

Martínez, A.; J. Alfonso: *Uso del prazosín en el tratamiento de la hipertensión arterial moderada y severa.*

Se empleó una nueva droga, el prazosín, en asociación con propranolol y furosemida a dosis fija, con la finalidad de conocer su efecto hipotensor. Esta se utilizó en 16 pacientes hipotensos moderados y severos por un período de 3 a 5 meses. Se hicieron cortes comparativos en pre y postratamiento de los promedios de la presión arterial sistólica, diastólica y media, al decúbito supino y prono, así como de la frecuencia del pulso y peso. Los promedios de reducción de las cifras tensionales sistólicas y diastólicas fueron de 24 y 22 mm de Hg en posición acostado y de 28 y 27 mm de Hg en posición de pie. La efectividad expresada por la reducción de la tensión arterial, se logró en 14 de 16 pacientes tratados, para un 87% ( $P < 0,01$  a  $0,0001$ ). Se plantea que si se consideran los pacientes cuyas presiones diastólicas fueron inferiores a 100 mm de Hg, la efectividad se logró sólo en un 63%. Se señala que no hubo variaciones significativas del peso y la frecuencia cardíaca ni se informaron signos secundarios de importancia, con excepción de ligera hipotensión postural. Se concluye que el prazosín fue efectivo en el tratamiento de la hipertensión arterial moderada y severa con respuesta rápida a dosis relativamente bajas y con escasos efectos secundarios.

### INTRODUCCION

Recientemente, han sido introducidas en el mercado mundial nuevas drogas con potente acción hipotensora y diferentes acciones farmacodinámicas, en especial, beta bloqueadores, vasodilatadores, de acción central y antagonistas del calcio. Dentro del grupo de los vasodilatadores recientes se encuentran el prazosín, el minoxidil y el diazoxide. Tales drogas han sido recomendadas como segunda línea de medicamentos en el tratamiento de hipertensos moderados y severos, especialmente en aquéllos que requieren dosis altas o combinaciones de hipotensores y diuréticos. Con el prazosín se informan resultados satisfactorios en cuanto a

---

12 Trabajo Investigativo (ensayo terapéutico) del Grupo de Hipertensión Arterial del Instituto de Nefrología.

13 Especialista de I Grado en Nefrología.

14 Especialista de II Grado en Nefrología. Investigador Titular. Subdirector Docente. Presidente del Grupo de Hipertensión Arterial.

R.C.M.  
DICIEMBRE

1325

alcanzar mejor control de las cifras tensionales con dosis más bajas del fármaco, con menor frecuencia en su administración y con escasos efectos secundarios, lo que representa un método terapéutico de menos costo y más fácil cumplimiento por el paciente. En nuestro país no hay experiencia en la utilización de esta droga, por lo que se requiere un estudio crítico y confiable (sin que medien intereses económicos), con la finalidad de poder recomendar o no su uso a escala nacional por ofrecer mejores resultados que las drogas actualmente utilizadas.

#### MODO DE ACCION Y EFECTOS SECUNDARIOS

El prazosín es un derivado quinazolínico, el primero de una nueva clase química de hipotensores, cuya fórmula es 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)-4-(2-furoil) piperazina. Estudios realizados en vasos de animales de experimentación indican que el prazosín reduce la resistencia vascular periférica total y actúa, predominantemente, como relajante de la fibra muscular lisa de las arteriolas periféricas. Por otra parte, se sugiere que también actúe interfiriendo la función simpática periférica probablemente en un sitio distal a los receptores alfa-adrenérgicos. No obstante, trabajos experimentales en perros<sup>2</sup> y en ratas<sup>3</sup> muestran que cuando usa el prazosín como única droga, ésta carece de efecto relajante directo de importancia sobre el músculo liso vascular en vivo y su efecto hipotensivo dependería de su acción bloqueadora alfa-adrenérgica. La interferencia simpática periférica es consecuencia de la inhibición de la fosfodiesterasa a nivel de la fibra muscular lisa arteriolar con acumulación de AMP cíclico intracelular que produce relajación directa deJ músculo vascular liso y bloqueo simpático.<sup>4</sup>

El efecto terapéutico a corto y largo plazos no está asociado a cambios en el trabajo y frecuencia cardíaca, flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular. Asimismo, tampoco se encuentra efecto cronotrópico negativo ni aumento de la actividad de la renina plasmática.<sup>5</sup> Se le señala buen efecto hipotensor, tanto en posición supina, como en prona, siendo algo más notable sobre la TA diastólica. Produce poca hipotensión postural; no obstante; esta acción puede potencializarse al añadir drogas de acción bloqueadora adrenérgica o al usar dosis altas de inicio de prazosín. El uso combinado de prazosín con betabloqueadores en el tratamiento de la hipertensión arterial, ha sido recomendado por varios autores,<sup>6,8</sup> obteniéndose reducción significativa en las cifras tensionales, sobre todo en la posición de pie.<sup>9</sup> En general, la asociación de hipotensores de acción vasodilatadora con diuréticos y betabloqueadores parece útil al conseguir buenos efectos hipotensores que minimizan sus efectos secundarios.

Por vía oral se absorbe uniformemente y alcanza un pico máximo de concentración plasmática a las 3 horas. Su vida media plasmática se calcula entre 2 y 3 horas. Estudios en animales y en humanos muestran que el fármaco es rápidamente metabolizado por dimetilación y conjugación, eliminándose por la bilis y las heces. Se puede asociar a otras dro-

hipoglucemiantes, analgésicos, sedantes, etc., sin efectos adversos.

Sus efectos secundarios desagradables se presentan en varios sistemas: gastrointestinal, genitourinario, nervioso central, dermatológico, etc., pero, en general, son escasos. Las acciones adversas más informadas son mareos, cefalea, adormecimiento, debilidad, palpitaciones y náuseas, todas ellas en menos del 10% de los casos. La hipotensión postural no es muy frecuente y, generalmente, está asociada a dosis altas de inicio o al uso simultáneo con drogas bloqueadoras adrenérgicas. Pueden producirse síncope que, en general, estén precedidos de taquicardia.

#### FORMA DE ADMINISTRACION Y PRESENTACION

La dosis inicial en el adulto es de  $1$  a  $2$  *mg* por día, con incrementos diarios de unos  $2$  a  $3$  *mg/d*. Con una dosis de mantenimiento de  $6$  a  $15$  *mg* diarios, de ordinario se obtienen buenos resultados terapéuticos. Las dosis entre  $20$  y  $40$  *mg/d* no ofrecen beneficios y sí más riesgos de efectos secundarios. El prazosín se presenta en forma de tabletas o cápsulas, cuyo contenido equivale, a  $1$  ó  $2$  *mg* de medicamento base.

#### MATERIAL Y METODO

Se escogieron al azar  $16$  pacientes,  $9$  hombres y  $7$  mujeres, en la consulta de HTA del Instituto de Nefrología para el presente estudio. Los criterios de admisión fueron los siguientes: pacientes adultos, edad entre  $20$  y  $60$  años, ser hipertensos moderados o severos, con TA diastólica superior a  $110$  *mm* de Hg previo a cualquier tipo de tratamiento hipotensor; no tener causa conocida, insuficiencia cardíaca o daño neurológico importante; no haber sospecha de embarazo, y tener una respuesta insatisfactoria a las asociaciones hipotensoras comunes. Todos los pacientes aceptaron voluntariamente ser incluidos en el protocolo de trabajo de la investigación.

Todos los casos fueron sometidos a tratamientos previos con  $2$  o más drogas hipotensoras, sin que por ello las cifras de TA diastólicas fueran inferiores a  $100$  *mm* de Hg. Las definiciones y la técnica de medición de la TA utilizada fueron las referidas por *Jorge P. Alfonso Guerra et al.*, en trabajos anteriores.<sup>10,11</sup>

A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa y exámenes bioquímicos, rayos X, ultrasonográficos, electrocardiográficos, etc. Asimismo, todos los pacientes recibieron durante todo el tiempo de observación una dosis fija, igual o inferior a la mantenida previa a su inclusión en el estudio, de propranolol ( $120$  a  $160$  *mg/d*) y furosemida ( $120$  a  $160$  *mg/d*), con la cual su TA no se controló incluso asociada a  $2$ - $3$  hipotensores.

El prazosín se administró por vía oral en tabletas de  $1$  *mg*. La dosis inicial osciló de  $1,5$  a  $3,0$  *mg/d*, con incrementos semanales de  $2$  a  $3$  *mg*, según respuesta individual, hasta obtener control de la TA diastólica (igual o inferior a  $100$  *mm* de Hg en la posición de pie) o la aparición de síntomas secundarios intensos.

## RESULTADOS

Los 16 pacientes estudiados fueron tratados durante 4 a 6 meses. La edad promedio fue de  $47,0 \pm 9,84$  años. El peso promedio al inicio del tratamiento fue de  $69,02 \pm 9,20$  kg, y mantuvieron promedios similares en los diferentes períodos estudiados con p no significativa. La frecuencia cardíaca tampoco experimentó muchas diferencias, y se mantuvo el promedio en cifras muy similares a las iniciales de  $78,8 - 16,10$  pulsaciones por minuto ( $p > 0,05$ ).

En la tabla 1 se recogen los promedios de las presiones arteriales sistólicas y diastólicas en posición acostado y de pie en el período del pre- tratamiento y a lo largo del tiempo en los diferentes cortes realizados con el uso de prazosín. Se destaca que a partir del primer mes hay un descenso importante de las cifras tensionales sistólicas y diastólicas en todas las posiciones, pero una vez obtenida la respuesta hipotensora ésta se mantuvo con pocas variaciones en el seguimiento hasta los 5 meses. En la tabla 2 se expresan los promedios de los valores de las tensiones arteriales medias y se comparan las cifras pre y postratamiento. Obsérvese que en todos los puntos estudiados la comparación es altamente significativa con valores de  $p < 0,01$  a  $p < 0,0001$ , excepto a los 5 meses en que en la posición de pie no fue significativa.

Los estudios de laboratorio se mantuvieron sin variaciones durante todo el tiempo del estudio. Los efectos secundarios fueron poco frecuentes y de poca monta. La hipotensión postural fue informada en 4 pacientes, seguida de constipación, dolor precordial y astenia en dos casos cada uno. Sólo en un caso se presentó mareo y somnolencia. Ninguno de ellos fue motivo de reducción o supresión del medicamento ni presentó síncope o taquicardia severa. El análisis estadístico se efectuó mediante el test de Student.

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

	No. de pacientes	Variación de la dosis/día	Acostado		De pie	
			Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica
Con el tratamiento previo	16		184,37	122,18	178,0	122,66
A los 30 días	16	2 a 6 mg	$\pm 30,54$	$\pm 17,97$	$\pm 25,96$	$\pm 15,79$
A los 60 días	16	2 a 6 mg	156,87	99,68	143,12	90,62
A los 90 días	14	2 a 8 mg	$\pm 32,19$	$\pm 20,2$	$\pm 37,18$	$\pm 27,86$
A los 120 días	14	2 a 8 mg	158,66	101,33	147,0	96,13
A los 150 días	11	2 a 8 mg	$\pm 32,92$	$\pm 16,41$	$\pm 24,91$	$\pm 13,98$
			165,21	101,78	155,01	96,5
			$\pm 23,35$	$\pm 13,38$	$\pm 25,94$	$\pm 12,40$
			163,57	101,64	146,42	96,78
			$\pm 30,28$	$\pm 19,78$	$\pm 37,33$	$\pm 23,0$
			155,45	95,27	157,27	94,36
			$\pm 19,67$	$\pm 9,52$	$\pm 17,93$	$\pm 6,36$

Fuente: Instituto de Nefrología, 1983. 1328

Tabla 2. Variaciones de los promedios de la presión arterial media en pacientes hipertensos esenciales tratados con prazosín

	TAM acostado (mm de Hg)			TAM de pie (mm de Hg)		
	Antes de los rayos X	Con prazosín	Significación	Antes de los rayos X	Con prazosín	Significación
A los 30 días	146,56	122,56	p < 0,001	143,33	111,25	p < 0,001
N = 16	±20,67	±24,07		±18,68	±29,96	
A los 60 días	146,56	123,73	p < 0,001	143,33	117,53	p < 0,001
N = 16	±20,67	±22,58		±18,68	±19,75	
A los 90 días	149,14	126,85	p < 0,01	145,78	119,78	p < 0,001
N = 16	±19,49	±15,93		±14,34	±16,61	
A los 120 días	149,92	125,64	p < 0,01	145,78	116,07	p < 0,01
N = 14	±18,98	±23,48		±16,90	±28,13	
A los 150 días	146,09	118,54	p < 0,001	142,27	118,72	n/s
N = 11	±16,62	±11,53		±15,14	± 9,42	

Fuente: Instituto de Nefrología, 1983.

## DISCUSION

El prazosín representa un agente terapéutico adicional en la terapéutica de la hipertensión arterial. Su efectividad ha sido informada por varios autores,<sup>12-14</sup> aunque dentro de amplios márgenes. Nuestro estudio mostró una efectividad expresada en la reducción de las cifras tensionales sistólicas y diastólicas, en 14 de los 16 casos tratados para un 87% (p < 0,01 a p < 0,0001). Considerando sólo aquellos pacientes cuyas presiones diastólicas fueran inferiores a 100 mm de Hg, el control se logró sólo en el 63% de los casos. Los resultados de este estudio corresponden bien con el 68% del Estudio Internacional Multicéntrico, el 76% de Hayes y colaboradores<sup>15</sup> en hipertensos severos, el 63% de Stokes y colaboradores<sup>16</sup> en casos con más de 6 meses de tratamiento, y el 75% de W. F. Lubbe,<sup>16</sup> en 24 pacientes con 4 o más meses de seguimiento. Las diferencias pueden estar relacionadas por los distintos criterios de respuesta utilizada, las dosis promedio empleadas, o el tiempo de tratamiento. Sólo uno de nuestros pacientes se mostró no respondedor al prazosín utilizado durante 3 meses, aunque también lo fue a otras asociaciones medicamentosas, con excepción del minoxidil.

Los promedios de reducción de las cifras tensionales sistólicas y diastólicas fue de 24 y 22 mm de Hg en posición acostado, y de 28 y 27 mm de Hg en posición de pie, respectivamente. Estos resultados son muy próximos a los de Stokes y colaboradores,<sup>16</sup> que informaron reducciones del 30 y 22 mm de Hg en sus casos. Una vez logrado el control tensional (sistólico y diastólico) éste se mantuvo estable al no incrementarse la dosis de prazosín, a diferencia de los casos de Stokes y colaboradores<sup>16</sup> en que hubo una lenta reducción progresiva en el tiempo, pero asociado a un incremento de la dosis promedio del medicamento. Nosotros utilizamos dosis bajas de prazosín (máxima de 8 mg/d) y el tiempo de seguimiento máximo fue de 6 meses (posteriormente, la mitad de los casos se siguieron por espacio de más de un año con tensiones arteriales controladas).

La asociación de prazosín con betabloqueadores y diuréticos se considera de utilidad, pues controla la TA con más efectividad a menos dosis y con menos efectos secundarios. El efecto hipotensor del prazosín parece ser aditivo al de las otras drogas y no sinérgico.<sup>16</sup> En el presente trabajo el betabloqueador propranolol y el diurético furosemida se utilizaron en dosis constantes por paciente, similares a las que tenían al preinicio del prazosín.

Las dosis de prazosín utilizadas por nosotros fueron inferiores ( $8 \text{ mg/d}$  como máximo) a las informadas en otros estudios; sin embargo, los resultados obtenidos fueron similares.<sup>14</sup> Parece ser que con dosis superiores hasta de  $16$  ó  $20 \text{ mg/d}$  se puede esperar mayor reducción de la presión arterial, pero por supuesto, esto significa mayor cantidad de tabletas que deben ser ingeridas y más efectos secundarios. Consideramos que con dosis hasta de  $8 \text{ mg/d}$  es suficiente para poder clasificar a los pacientes como respondedores o no. Sin embargo, la dosis inicial no debe sobrepasar de  $1$  a  $3 \text{ mg/d}$ , por el peligro del colapso circulatorio.

Otra ventaja de esta droga es que puede ser usada en casos con insuficiencia renal. Cinco de nuestros pacientes presentaron esta condición, y en ninguno de ellos observamos deterioro progresivo de la función renal; también puede ser utilizada en casos dialítico-dependientes.<sup>514</sup>

En esta serie, el efecto secundario más frecuente fue la hipotensión postural, pero, en general, no fue muy severa y fue bien tolerada con pequeños ajustes de las dosis. El mareo que para otros autores fue el más frecuente, nosotros lo encontramos sólo en  $1$  caso. No hubo colapso circulatorio o palpitaciones.

En resumen, el prazosín fue efectivo en el tratamiento a corto plazo en pacientes con hipertensión arterial moderada y severa, con rápida respuesta a dosis relativamente bajas y con escasos efectos secundarios.

#### SUMMARY

Martínez, A.; J. Alfonzo. *Use of prazosín in the treatment of moderate and severe arterial hypertension.*

A new drug, prazosín, was used associated with fixed doses of propranolol and furosemide, in order to learn about its hypotensive action. It was used in 16 moderate and severe hypotensive patients for 3-5 months. Comparative analysis of averages of systolic, diastolic and mean arterial tension, at decubitus and prone positions, as well as pulse rate and weight, were performed pre- and post- treatment. Averages of reduction for systolic and diastolic tension figures were 24 and 22 mm. Hg at horizontal position, and 28 and 27 mm. Hg, at standing up position. Effectiveness of the drug, expressed by the arterial tension reduction, was achieved in 14 of 16 patients under treatment, for 87% ( $P < 0,01-0,0001$ ). If those patients whose diastolic tensions were lower than 100 mm. Hg, are considered, effectiveness achieved was only 63%. There was not significant variations for weight and heart rate and no important secondary signs were reported, excepting slight postural hypotension. As conclusion it is stated that prazosín was an effective drug in the treatment of moderate and severe arterial hypertension, with a rapid response to relatively low doses and side effects.

## RÉSUMÉ

Martínez, A.; J. Alfonzo: *Emploi de la prazosine dans le traitement de l'hypertension artérielle modérée et sévère.*

Il a été employé une nouvelle drogue, la prazosine, associée au propranolol et à la furo-sémide, afin de connaître son effet hypotenseur. Elle a été utilisée chez 16 patients hypertendus modérés et sévères pendant une période de 3 à 5 mois. Il a été réalisé des coupes comparatives, en prétraitement et post-traitement, des moyennes de la pression artérielle systolique, diastolique et moyenne, en décubitus dorsal et ventral, ainsi que de la fréquence du pouls et du poids. Les moyennes de réduction des chiffres tensionnels systoliques et diastoliques ont été de 24 et 22 mm Hg en position couchée et de 28 et 27 mm Hg en position debout. L'efficacité, qui se traduit par la chute de la tension artérielle, a été obtenue chez 14 sur 16 malades traités, représentant 87% ( $P < 0,01$  à  $0,0001$ ). Si l'on tient compte des malades dont les pressions diastoliques ont été inférieures à 100 mm Hg, l'efficacité n'a été obtenue que dans 63% des cas. Il n'y a pas eu de variations significatives du poids ni de la fréquence cardiaque, et il n'a pas été rapporté de signes secondaires importants, à l'exception d'une légère hypotension posturale. En conclusion, la prazosine a été efficace dans le traitement de l'hypertension artérielle modérée et sévère, la réponse étant rapide en doses relativement faibles et les effets secondaires peu nombreux.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Constantine, J. W. et al.*: Analysis of the hypotensive action of prazosin. In: *Onesti, G. et al.*: Hypertension Mechanism and Management New York, Gruñe and Stratton, 1973. P. 439.
2. *Cavero, I.*: Cardiovascular effects of repeated oral administration of prazosin to dogs. Abstracts Fourth Meeting. The International Society of Hypertension. Sydney, 1976. P. 146.
3. *Wood, A. J. et al.*: Cardiovascular effects of prazosin in normotensive and genetically hypertensive rats. *Clin Exp Pharm Physical* 2: 297, 1975.
4. *Prazosin Therapeutics Research División*: Pfizer Investigator's Brochure. Kent. Pfizer Ltd., 1970.
5. *Hayes, J. M.*: Prazosin in severe hypertension. Effects on blood pressure, plasma renin activity and in hypertensive emergencies. *Med J Aust (Spec Supp. 2)*: 30-32, 1977.
6. *Kincaid-Smith, P. et al.*: A new look at the treatment of severe hypertension. *Clin Sci Mol Med* 45: 75, 1973.
7. *Stokes, G. S.; M. A. Weber*: Prazosin: preliminary report and comparative studies with other antihypertensive agents. *Br Med J* 2: 298, 1974.
8. *Boll, P.; F. O. Simpson*: A preliminary clinical trial of prazosin: a new oral hypertensive agent. *NZ Med J* 79: 969-972, 1974.
9. *Stokes, G. S. et al.*: Long-term use of Prazosin in combination or alone for treating hypertension. *Med J Aust (Spec Supp.)*: 13-16, 1977.
10. *Alfonzo, J. P. y cols*: Tratamientos de la hipertensión arterial con catapresan (ST-155), *Rev Cub Farm* 10: 73-80, enero-abril, 1976.
11. *Alfonzo, J. P.; C. Redondo*: Estudio comparativo de la acción hipotensora de la desibroquina, el alfa-metil-dopa y la clonidina. *Rev Cub Farm* 14: 235-243, mayo-abril, 1980.

12. *Seedat, Y. K.; M. A. Seedat:* Prazosin in the treatment of uncontrolled hypertension. SA Med J 53, 233, 1978.
13. *Bailey, R. R. et al.:* Prazosin in the treatment of patients with hypertension and renal functional impairment. NZ Med J 84 (578): 467-468, 1976.
14. *Oviasu, V. O.; P. E. Idahosa:* Variability in effect of low dosis of prazosin in hyper- tensive Nigerians. Therap Res 20 (6): 757-762, 1976.
15. *Lubbe, W. F.:* Prazosin in the therapy of uncontrolled hypertension. S Afr Med J 52: 913-918, 1977.
16. *Stokes, G. S. et al.* Influence of dosage and dietary sodium on the first dose effects of prazosin. Br Med J 1: 1507-1508, 1977.

Recibido: 15 de mayo de 1984.

Aprobado: 8 de enero de 1985.

Dr. *Atilano Martínez*  
Instituto de Nefrología  
Rancho Boyeros y 26  
Ciudad de La Habana  
Cuba