

Caracterización farmacológica del guanabenz, antihipertensivo tipo clonidina

J. S. GUTKIN, I. BOGNAR, M. A. ENERO

Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.
Instituto de Investigaciones Farmacológicas, CONICET.

Dirección para separatas: Junín 956, 5º piso, (1113) Capital Federal, Argentina.

En ratas anestesiadas con uretano, el guanabenz (100 nmoles kg⁻¹ iv) y la clonidina (30 nmoles kg⁻¹ iv) resultaron equipotentes para inducir hipotensión y bradicardia. El prazosín, antagonista α_1 -adrenérgico, antagonizó la hipotensión inducida tanto por clonidina como por guanabenz. En cambio, la yohimbina, antagonista α_2 -adrenérgico, sólo afectó la respuesta a la clonidina. La bradicardia por clonidina fue sólo antagonizada por yohimbina, mientras que los antagonistas α_1 y α_2 -adrenérgicos no modificaron la respuesta al guanabenz. En el lecho mesentérico aislado de rata, tejido vascular con receptor α_1 -adrenérgico, el guanabenz, a diferencia de la clonidina, posee capacidad antagonista α_1 -adrenérgica. Nuestros resultados sugieren que el guanabenz posee características farmacológicas diferentes a las de la clonidina a nivel cardiovascular.

El guanabenz (acetato de 2,6 dicloro-benziliden-aminoguanidina) es una droga antihipertensiva que actúa a nivel del sistema nervioso central (SNC), con características farmacológicas que hasta el presente han sido consideradas análogas a las de la clonidina (Baum y colaboradores,¹ Meachan y colaboradores¹¹).

Como la clonidina, el guanabenz reduce la presión arterial y la frecuencia cardíaca en ratas normo e hipertensas (Meachan y colaboradores,¹¹ Misu y Kubo¹²). Ambas drogas tienen efecto diurético por activación de receptores α_1 -adrenérgicos (Reid y colaboradores,¹³ Strandhoy y colaboradores¹⁴). El guanabenz reduce, al igual que la clonidina, la liberación de noradrenalina por estimulación de receptores autoinhibitorios α_2 presinápticos (Braestrup y Nielsen³).

Numerosas evidencias experimentales indican que los receptores del SNC, cuya estimulación induce hipotensión, pertenecen al tipo α_2 -adrenérgicos (Berthelson y Pettinger²). Sin embargo, re-

cientemente Cavero y Roach,⁴ y Timmermans y colaboradores,¹⁵ publicaron que el antagonista α_1 -adrenérgico prazosín antagoniza la hipotensión inducida por clonidina en ratas.

Por otro lado, de Jonge y colaboradores⁵ describieron que en ratas normotensas la disminución de la frecuencia cardíaca inducida por clonidina es mediada por receptores α_2 -adrenérgicos centrales y periféricos; adicionalmente, Gurtu y colaboradores⁶ sugirieron que en la bradicardia barorrefleja estarían involucrados receptores α_2 presinápticos.

Dado que, a diferencia de la clonidina, no existe una caracterización farmacológica de los efectos cardiovasculares del guanabenz, nos pareció interesante realizar un estudio comparativo con la clonidina. Se analizarán los efectos de las drogas en rata anestesiada y en la preparación de lecho mesentérico aislado de rata.

MATERIAL Y METODO

Ratas Wistar hembras de 120-180 g fueron anestesiadas con uretano 1,2 kg⁻¹ (i.p.). La arteria carótida fue canulada para la determinación de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, que fueron calculadas a partir de su registro continuo mediante el uso de un polígrafo Grass. La presión arterial media fue calculada por la fórmula: 1/3 (presión sistólica-presión diastólica) + presión diastólica. La arteria femoral fue canulada para la administración intravenosa de drogas.

La preparación de lecho mesentérico aislado de rata se realizó según el método de Mc Gregor.¹⁰ La perfusión se realizó con solución de Krebs modificada (concentración mM: ClNa 118,0, ClK 4,7, Cl₂Mg 1,2, PO₄H₂Na 1,0, Cl₂Ca 2,6, CO₃HNa 25,0, ácido ascórbico 0,11, EDTA 0,004, glucosa 11,1, gasificado con O₂ 95% y CO₂ 5%). La perfusión se realizó a flujo constante de 2 ml/min a 37°C. Los cambios en la presión de perfusión son

indicativos de cambios en la resistencia periférica y fueron registrados por un transductor de presión acoplado a un polígrafo Grass. Las drogas administradas como antagonistas fueron perfundidas en la solución de Krebs.

Fueron utilizadas las siguiente drogas: clorhidrato de clonidina (C.H. Boehringer Sohn), acetato de guanabenz (Lab. Wyeth), yohimbina (Sigma) y clorhidrato de prazosín (Pfizer).

RESULTADOS

Efectos cardiovasculares luego de la administración endovenosa de clonidina y guanabenz en rata anestesiada: su caracterización farmacológica

La administración endovenosa de guanabenz (100 nmoles kg^{-1}) o de clonidina (30 nmoles kg^{-1}) en ratas normotensas produce una respuesta bifásica de la presión arterial: un incremento fugaz de presión seguido por una sostenida hipotensión que se acompaña de marcada bradicardia. La hipotensión y bradicardia son máximas alrededor de los 15 minutos de la administración de las drogas y retornan a los valores basales luego de 30 a 40 minutos.

Quince minutos después de su administración, la yohimbina (0,3 mg kg^{-1} , iv), antagonista α_2 -adrenérgico, redujo marcadamente el efecto hipotensor y la bradicardia desarrollada por clonidina sin afectar las respuestas al guanabenz (Tabla 1).

Doce horas después de la última administración oral subcrónica de prazosín, durante tres días consecutivos (1,5 mg kg^{-1} el primer día y 1,0 mg kg^{-1} , segundo y tercer día) se observó una reducción de la hipotensión inducida tanto por clonidina como por guanabenz (Tabla 1), sin modificaciones en la bradicardia desarrollada por los fármacos.

En nuestras condiciones experimentales, a los tiempos estudiados, los pretratamientos con yohimbina y prazosín no afectaron los valores basales de presión arterial media (PAM) ni de frecuencia cardíaca (FC). PAM: controles $77,1 \pm 4,1$ (n=4), yohimbina $80,4 \pm 3,7$ (n=12) y prazosín $81,8 \pm 2,6$ mmHg (n=16); FC: controles $339,8 \pm 18,1$ (n=4), yohimbina $361,7 \pm 10,6$ (n=12) y prazosín $395,6 \pm 13,2$ latidos/min (n=16).

Efectos de la clonidina y el guanabenz sobre la presión de perfusión del lecho mesentérico perfundido de rata

La presión basal del lecho perfundido fue de $26,4 \pm 4,9$ mmHg (n=28). La administración de un bolo de fenilefrina, agonista α_1 -adrenérgico, produjo una respuesta vasoconstrictora transitoria,

dosis-dependiente. La dosis efectiva₅₀ para la fenilefrina fue de 0,115 nmoles. La curva dosis-respuesta fue desplazada a la derecha por el antagonista α_1 -adrenérgico prazosín, en forma competitiva ($pA_2=9,56$), lo que indica la existencia de receptores α_1 -adrenérgicos. La clonidina y el guanabenz administrados hasta una concentración de 10 μmoles no afectaron la presión de perfusión.

Ya que la clonidina y el guanabenz son agonistas parciales, se investigó un posible efecto antagonista α -adrenérgico de los fármacos. La clonidina y la guanfacina (droga estructuralmente relacionada con el guanabenz) entre 0,1 a 10 μM no modificaron la respuesta contráctil a la fenilefrina. Por el contrario, el guanabenz (0,1 a 1 μM) causó un desplazamiento de la curva dosis-respuesta a la fenilefrina con un pA_2 de 6,92, indicando un antagonismo competitivo del guanabenz (Fig. 1).

DISCUSION

El guanabenz y la clonidina administrados por vía intravenosa en ratas anestesiadas reducen la presión arterial media y la frecuencia cardíaca. La potencia del guanabenz es un tercio de la potencia de la clonidina.

El prazosín, antagonista α_1 -adrenérgico, administrado tres días consecutivos por vía oral, luego de 12 horas de la última administración, según Cavero y Roach,⁴ no afecta los valores de presión arterial media pero antagoniza la hipotensión producida por clonidina, efecto de origen central. En estas condiciones experimentales, el prazosín antagonizó tanto al guanabenz como a la clonidina. En cambio, la yohimbina, antagonista α_2 -adrenérgico, sólo afectó la hipotensión inducida por clonidina. En cuanto al efecto bradicardizante de los agonistas α -adrenérgicos, la yohimbina sólo disminuyó la bradicardia por clonidina, mientras que el prazosín no redujo la respuesta a la clonidina ni al guanabenz.

Por lo tanto, la hipotensión producida por el guanabenz sería una consecuencia de la activación de receptores α_1 -adrenérgicos de localización central, mientras que la clonidina, para su respuesta hipotensora, estimularía receptores de naturaleza α_1 y α_2 , como ya ha sido descrito por Cavero y Roach⁴ y Hamilton y Longman.⁸ Los antagonistas α_1 y α_2 -adrenérgicos fueron incapaces de modificar la bradicardia producida por el guanabenz. En cambio, el antagonista α_2 -adrenérgico redujo la respuesta a la clonidina, como ya fue postulado por de Jonge y colaboradores.⁵ Estos resultados indicarían diferencias en el mecanismo de acción cardiovascular del guanabenz si se compara con el de la clonidina.

Tabla 1
Efectos de yohimbina y prazosín sobre la hipotensión y bradicardia inducidas por guanabenz y clonidina

Pretratamiento	n	Guanabenz (100 nmoles kg ⁻¹)		n	Clonidina (30 nmoles kg ⁻¹)	
		Δ PAM	FC% Máx		Δ PAM	FC% Máx
-----	5	-17,4 ± 3,09	-17,1 ± 4,01	5	-23,5 ± 2,75	-19,6 ± 1,21
Yohimbina (0,3 mg kg ⁻¹ iv)	6	-22,7 ± 4,24	-16,9 ± 1,64	6	- 6,5 ± 2,10*	- 6,3 ± 3,70*
Prazosín (oral 3,5 mg totales)	4	- 5,0 ± 3,13*	- 8,3 ± 1,92	4	- 5,5 ± 2,18*	-11,1 ± 1,08

Δ PAM: Cambios en presión arterial media. FC% Máx: Cambios como porcentaje de la frecuencia máxima. n = número de experimentos. Se muestran los valores medios ± ESM. La significancia estadística fue calculada por el método de Newman-Keuls. * p < 0,05 comparado con la administración de los agonistas.

En el lecho mesentérico perfundido de rata, tejido vascular que posee receptor α_1 -adrenérgico (Bognar y Enero, en prensa), el guanabenz y la clonidina, administrados en un amplio rango de concentraciones, no afectaron la resistencia vascular. El guanabenz, a diferencia de la clonidina, posee una capacidad antagonista α_1 -adrenérgica. Resultados previos de Kobinger y Pichler,⁹ en rata espinalizada, demostraron que la clonidina y el guanabenz inducen vasoconstricción periférica de naturaleza α_1 y α_2 -adrenérgica. Estos resultados, aparentemente contradictorios con el lecho perfundido aislado de rata, podrían indicar diferencias regionales en la respuesta vascular de los agonistas

en estudio. Los presentes resultados muestran características farmacológicas diferentes del guanabenz y la clonidina a nivel cardiovascular, como ya ha sido previamente sugerido para la interacción de inhibidores de la captación neuronal de aminas con el efecto cardiovascular de ambos agonistas (Gutkind y Enero⁷).

En conclusión, nuestros resultados sugieren que la droga antihipertensiva guanabenz posee características farmacológicas diferentes a la clonidina en los diversos estudios realizados. Ellos indican la peligrosidad de realizar extrapolaciones entre fármacos aparentemente análogos y sugieren también la necesidad de realizar estudios clínicos en paralelo con el análisis de las interacciones entre fármacos corrientemente utilizados en la terapia antihipertensiva.

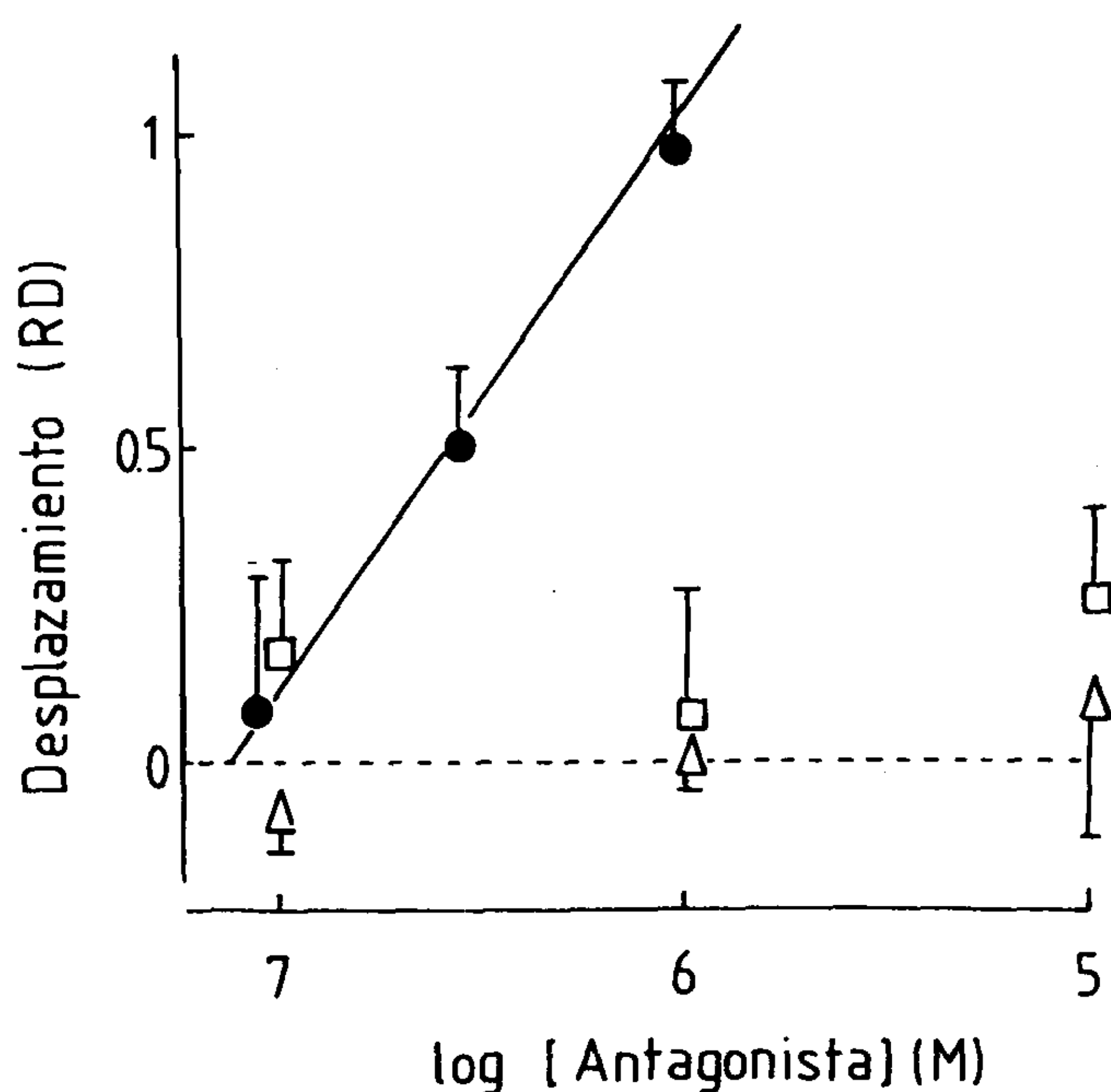


Fig. 1. Desplazamiento de la curva de dosis-respuesta a fenilefrina por clonidina (Δ), guanabenz (●) y guanfacina (□). Correlación r: 0,93; b: 0,90 ± 0,09; P < 0,01.

BIBLIOGRAFIA

- Baum T, Srosphire IT, Rowles G, Van Pelt R, Fernández SP, Eckfeld DK, Gluckman MI: *J Pharmacol Exp Ther* 171: 276-287, 1970.
- Berthelsen S, Pettinger WA: *Life Sci* 21: 595-606, 1977.
- Braestrup C, Nielsen M: *J Pharmacol Exp Ther* 198: 596-608, 1976.
- Cavero I, Roach AG: *Brit J Pharmacol* 62: 468-469, 1978.
- de Jonge A, Timmermans PBMWM, van Zwieten PA: *J Pharmacol Exp Ther* 222: 712-719, 1982.
- Gurtu S, Sinha JN, Bhargara KP: *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 321: 38-43, 1982.
- Gutkind JS, Enero MA: *Comunicaciones Biológicas* 1: 319-326, 1983.
- Hamilton TC, Longman SD: *Br J Pharmacol* 75: 13-21, 1982.
- Kobinger W, Pichler L: *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 315: 21-27, 1980.
- Mc Gregor DD: *J Physiol (London)*: 177: 21-30, 1965.
- Meachan RH, Ruelius HW, Kick CJ, Peters RJ, Kocmind SM, Sisenwine SF, Wendt R: *J Pharmacol Exp Ther* 214: 594-598, 1980.
- Misu Y, Kubo T: *Japan J Pharmacol* 32: 925-928, 1982.
- Reid IA, Nolan PL, Wolf JA, Keil LC: *Endocrinology* 104: 1403-1406, 1976.
- Strandhoy JW, Morris M, Buckalew VM Jr: *J Pharmacol Exp Ther* 221: 347-352, 1982.
- Timmermans PBMWM, Lam E, van Zwieten PA: *Eur J Pharmacol* 55: 57-66, 1979.