

Acción antihipertensiva de un nuevo bloqueador Adrenergico: Betanidina

Por los Dres. HUGO A. PALMERO, HUGO L. LUSSI, EMILIO A. AMATO, PABLO U. MASSARI y SEVERO AMUCHASTEGUI

Boura en 1961 (3) estudia las propiedades farmacológicas de la betanidina encontrando que produce bloqueo adrenérgico periférico sin inhibir las acciones de noradrenalina y adrenalina. No produce bloqueo colinérgico ni de la neurona motora (4).

Existe como con la guanetidina una breve elevación tensional después de la administración endovenosa que es bloqueada por la fenoxibenzamina. Estas características demuestran que su mecanismo de acción es muy similar a la de guanetidina y tosilato de bretilio (8); sin embargo, a diferencia de la guanetidina no depleciona los depósitos tisulares de catecolaminas en experimentos de corta duración aunque si ocurre en cierta medida con la administración prolongada (3, 4).

Su acción comienza a las dos horas de la administración por vía oral con efecto máximo entre las 4 a 6 y con una duración de 12 horas (14). La absorción intestinal es completa y rápida (5) y el 100 % de la droga es eliminada por el riñón (6). Posee al igual que el tosilato de bretilio una acción antifibrilar (10).

En base a los estudios arriba mencionados y a otros ensayos clínicos (2, 9, 11, 13, 14) se decidió valorar clínicamente la acción de este nuevo agente antihipertensivo.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 22 pacientes ambulatorios, de los cuales 11 eran mujeres y

los 11 restantes hombres, cuyas edades extremas eran 37 y 67 años respectivamente siendo la media de 50 años; 14 de ellos eran hipertensos esenciales, 5 renales parenquimatosos, 2 renovasculares y el caso restante se encuentra en estudio.

Este grupo de pacientes fue seleccionado entre enfermos que concurren a consultorios especializados por presentar cifras tensionales basales de singular severidad y por ser conocidos desde largo tiempo, habiendo pasado por ensayos similares con otras drogas. Por estas razones existe una gran familiaridad del paciente en la consulta que se realiza semanalmente al comienzo y cada 15 días después de establecida la dosis.

Los controles se realizaron con la técnica descrita en otro estudio efectuado por los autores (12).

El tiempo de administración de la droga varió entre 5 y 180 días con una media de 57 días sin interrupciones.

Después de recibir un placebo durante 15 días los pacientes fueron tratados con una dosis inicial de 10 mg; lo que en la mayoría de los casos se fue incrementando hasta llegar en dos de ellos a 100 mg y en uno hasta 150 miligramos diarios. La dosis media de este grupo fue de 54 mg diarios en forma fraccionada.

En todos los casos se agregó a la betanidina un suplemento de diurético por vía oral correspondiente a 100 mg diarios de hidroclorotiazida basándonos en los estudios realizados por Bath (2) quien añade un diurético con el objeto de disminuir la dosis de la dro-

Primera Cátedra de Semiología, Hospital San Roque y Servicio de Cardiología, Hospital Privado, Córdoba-Argentina.

ga y evitar los efectos de hipotensión postural.

Se estudiaron además frecuencia cardíaca y la concentración de úrea en sangre previo al tratamiento de la droga y durante la administración de la misma.

Toda la información obtenida fue tratada estadísticamente por medio de la prueba "t" Student para experimentos apareados considerándose significativos aquellos resultados con valor de p menor de 0,05.

RESULTADOS

En el cuadro 1 se puede apreciar la dosis y tiempo de administración de la droga para cada uno de los casos y las presiones durante el período placebo y durante el tratamiento con betanidina. Existe una marcada acción sobre la presión arterial ortostática y algo menos sobre las presiones en posición supina. Las diferencias de cada una de estas presiones con sus corres-

CUADRO 1

Acción antihipertensiva de la betanidina

Pacientes	Dosis mg	Tiempo días	P l a c e b o		Betanidina	
			De pie	Supina	De pie	Supina
1	40	180	220/136	220/132	138/ 85	160/ 90
2	10	60	190/115	180/112	155/ 95	157/ 98
3	25	20	260/150	230/140	175/105	165/100
4	50	180	200/110	200/110	130/ 85	160/100
5	25	90	250/110	240/120	152/116	200/100
6	45	90	230/155	230/155	150/100	200/120
7	100	60	240/145	240/135	120/ 89	162/103
8	25	90	200/125	200/120	85/ 65	150/115
9	12,5	30	220/160	220/160	170/120	165/100
10	10	40	240/140	240/135	160/ 90	240/120
11	50	40	250/140	260/140	190/134	217/128
12	100	12	220/145	240/140	100/ 70	180/128
13	35	5	230/120	240/120	100/ 70	180/107
14	150	128	208/112	210/110	188/108	192/106
15	75	8	210/120	210/115	165/100	180/100
16	80	35	210/130	220/120	150/100	160/100
17	45	30	200/112	200/100	140/100	168/ 92
18	90	30	172/110	182/110	135/ 92	175/ 90
19	80	50	200/130	220/130	155/120	190/120
20	35	45	185/130	175/120	150/110	165/110
21	50	25	205/135	220/135	148/105	200/114
22	50	20	195/100	220/105	170/ 85	220/100
Media	54	57	215/129	218/126	147/ 99	180/105

CALCULO ESTADISTICO

	Sistólica Supina	Diastólica Supina	Sistólica De pie	Diastólica De pie
d	38,50	20,50	67,80	30,00
D.S.	± 23,00	± 12,12	± 37,41	± 21,40
E. S.	± 4,91	± 2,50	± 7,97	± 4,56
T.	7,6	8,2	8,5	± 6,5
P	0,001	0,001	0,001	0,001

pondientes períodos placebo resultaron significativamente ($p < 0,001$).

En los casos 12 y 14 la respuesta a la droga fue pobre aún cuando se emplearon dosis elevadas. En ambos casos se interrumpió el tratamiento, en el primero por ineficacia y en el segundo por aparición de efectos secundarios e ineficacia. En algunos pacientes la dosis no se incrementó a pesar de que la presión de pie permanecía elevada por presentar signos de enfermedad vascular cerebral o coronaria.

El paciente N° 9 en quien la presión arterial máxima fue 85 en la posición de pie, resultó muy difícil de manejar ya que tenía un rango terapéutico muy pequeño, pues 10 mg resultaban insuficientes y 12,5 excesivos.

La droga demostró ser de utilidad especialmente en aquellas circunstancias en las cuales se intentaba un rápido control de la presión arterial, como ocurrió en el paciente N° 13 que a las 48 horas de haber iniciado el tratamiento se lograron las presiones consignadas en el cuadro 1. En otros sujetos que abandonaron el tratamiento por diversas razones se observó la rápida elevación de la presión a niveles aún superiores a los observados durante el período control (Rebote).

En nuestra serie los efectos secundarios han sido sumamente escasos. Solamente el paciente N° 14 en quien fue necesario utilizar 150 mg diarios presentó síntomas atribuibles a la droga que consistían en astenia, somnolencia y dificultad en la acomodación ocular que desaparecieron rápidamente después de interrumpido el tratamiento.

La acción de betanidina sobre la frecuencia cardíaca y la concentración de úrea en sangre pueden apreciarse en el cuadro 2. Se encontró que en general la frecuencia cardíaca tiende a disminuir siendo este descenso significativo; no así la concentración de úrea en sangre que no experimentó variaciones significativas. Solamente en el caso N° 11 hubo un aumento importante de la urea.

DISCUSION

El tratamiento médico del hipertenso severo no ha alcanzado todavía su forma ideal. El precio que se debe pagar para bajar la presión arterial

es generalmente alto, debido a la elevada incidencia de efectos secundarios. Las drogas más potentes utilizadas en la actualidad que son los bloqueadores ganglionares y adrenérgicos periféricos producen grandes diferencias entre las presiones de acostado y de pie, de modo que no es raro encontrar presiones sumamente elevadas con el paciente en posición supina y presiones muy bajas con síntomas de mareos y hasta síncope cuando el mismo se incorpora. Simultáneamente pueden aparecer otros efectos secundarios como fatiga, somnolencia, diarrea, dificultad en la eyaculación, etc.

CUADRO 2

Acción del tratamiento con betanidina sobre la frecuencia cardíaca y urea plasmática

Pacientes	Frecuencia cardíaca		Uremia g/l	
	Placebo	Betanidina	Placebo	Betanidina
1	72	58	0.33	0.35
3	60	64	0.40	0.65
4	104	87	0.25	0.20
5	80	76	—	—
6	68	64	0.75	0.50
7	96	72	—	—
8	82	70	—	—
9	88	88	0.55	0.65
10	84	68	—	—
11	105	70	0.30	0.75
13	80	70	—	—
14	110	82	0.19	0.31
15	100	96	0.30	0.33
16	80	76	—	—
17	100	84	—	—
18	80	80	0.30	0.30
19	88	70	—	—
20	80	70	0.35	0.40
21	80	84	0.55	0.51
22	72	76	—	—
media	85	75	0,38	0,45

CALCULO ESTADISTICO

	Frecuencia cardíaca	Uremia
d	10,00	0,06
D.S.	± 7,87	± 13,63
E.S.	± 1,76	± 4,41
T.	5,68	0,02
P.	0,001	No significativa

Todos estos inconvenientes hacen que el manejo del hipertenso severo sea sumamente dificultoso a la vez que incómodo para el paciente. Por otro lado si se interrumpe la medicación se producen peligrosos rebotes con elevaciones de la presión a niveles superiores a los que tenía originariamente.

De ahí que la búsqueda de nuevas drogas sea incesante. Es nuestra impresión que betanidina tendría menor incidencia de efectos secundarios propiamente dichos que otras drogas relacionadas como ser la guanetidina y alfametildopa. No se incluyen naturalmente entre los efectos secundarios a aquellos debidos a la hipotensión ortostática ya que éstos son inherentes a la misma acción hipotensora y son fácilmente controlables con la *disminución de la dosis cualquiera sea la droga utilizada.*

En el único paciente que hubo una reacción adversa, los síntomas aparecieron con una dosis de 150 mg que en esta serie fue la más alta. No podemos ofrecer explicación satisfactoria al trastorno en la acomodación ocular que experimentó este mismo sujeto ya que ésta no debe ser afectada por bloqueo adrenergico.

No encontramos tolerancia a la droga en ningún caso como la descrita por otros autores (2) que pareciera desarrollarse durante administraciones más prolongadas.

Si se define una buena respuesta a un tratamiento como aquella en la que se consiguen presiones diastólicas de 100 mmHg o inferiores en la posición de pie, encontramos que en nuestra serie betanidina tuvo una respuesta buena en el 68 %, coincidiendo con un 70 % encontrado por Prichard (9, 13) y un 60 % por Bath (2). Difiere sin embargo con lo hallado por Smirk (14) que sólo logra un 46 %. Las diferencias con este último autor pueden estar condicionadas a que ellos no la asociaron a diuréticos.

Finalmente debe mencionarse que la droga tiene la ventaja de tener un comienzo de acción rápido y una desaparición igualmente rápida que es conveniente en ciertas circunstancias que así se lo desea. Esto permite actuar con velocidad y retirarse con igual presteza; sin embargo no se debe olvidar que cualquier mínima in-

terrupción en el tratamiento producirá un rebote de la presión que muchas veces pueden ser peligrosos.

RESUMEN

Veintidós hipertensos severos fueron tratados con betanidina asociada a un diurético por vía oral obteniéndose una respuesta buena en un 68 % de los casos.

La acción antihipertensiva es considerable en la posición de pie y de menor grado en la posición supina; el control de la efectividad del tratamiento debe por lo tanto efectuarse mientras el sujeto está parado.

Se destacan como características de esta droga la ausencia casi total de efectos secundarios y la rapidez de acción de la misma.

SUMMARY

The purpose of this study was to make a clinical evaluation of bethanidine, a new antihypertensive agent.

Twenty-two severe and well known hypertensive subjects received an average oral dose of 54 mg daily for an average period of 57 days. An oral diuretic was also administered. They all had previously been on placebo.

The response was considered good in 68 % of the patients; (diastolic orthostatic blood pressure of 100 mm Hg or less). We observed a considerable reduction of the orthostatic arterial pressure and a smaller antihypertensive effect in the lying position.

The pulse rate decreased an average of 10 beats per minute ($p < 0,001$) and the blood urea did not change significantly.

Somnolence, asthenia and ocular accommodation disturbances appeared in one case. The desired antihypertensive effect was achieved quickly and the withdrawal was equally fast.

Betanidina (Esbatal) Laboratorios Burroughs-Wellcome & Co.

Se agradece al Dr. A. Breckenridge del Hammersmith Hospital, Londres, por sugerir el uso de esta droga y la labor de la Secretaría Sra. Ana María E. de Sánchez.

BIBLIOGRAFIA

1. Ardill, B. L.; Bhatnagar, V. M. y Fentem, P. H.: Intravenous administration

of drugs for obtaining regional adrenergic block. *Cardiovasc. Res.* 1: 233, 1967.

2. Bath, J.; Pickering, D. y Turner, R.: Clinical experience with bethanidine in treatment of hypertension. *Brit. Med. J.* 4: 519, 1967.

3. Boura, A. L. A. et al.: Adrenergic neurone - blocking agents related to choline 2,6 xylyl ether bromide (TM 10), bretylium and guanethidine. *Nature.* 191: 1312, 1961.

4. Boura, A. L. A. y Green, A. F.: Adrenergic neurone blockade and other acute effects caused by N-benzyl-N'-N'' dimethylguanidine and its orthochloro derivative. *Brit. J. Pharmacol.* 20: 36, 1963.

5. Doyle, A. E. y Morley, A.: Studies on the absorption and excretion of (14 C) bethanidine in man. *Brit. J. Pharmacol.* 24: 701, 1965.

6. Esch, I. y Krammer, J.: Zur Behandlung der hypertonie mit eine neuen sympathikusblocker. *Med. Klin.* 60: 1859, 1965.

7. Gifford, R. W.: Behanidine sulfate-A new antihypertensive agent. *JAMA.* 193: 129, 1965.

8. Grayson, J.; Irvine, M.; Parrat, J. y

Cunningham, J.: Vasoospastic elements in myocardial infarction following coronary occlusion in the dog. *Cardiovasc. Res.* 2: 54, 1968.

9. Johnston, A. W.; Phichard, B. N. C. y Rosenheim, M. L.: The use of bethanidine in the treatment of hypertension. *Lancet.* 2: 659, 1964.

10. Leveque, P. E.: Bethanidine: A new antifibrillatory agent. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 163: 422, 1966.

11. Moser, M.: Guanethidine and bethanidine in the management of hypertension. *Am. Heart J.* 77: 423, 1969.

12. Palmero, H. A.; Caeiro, A. (h); Lussi, H. y Amuchástegui, S.: Acción del clorhidrato de amiloride (MK-870) sobre la tensión arterial y la excreción renal de Na y K. *Medicina.* 28: 122, 1968.

13. Prichard, B. N. C.; Johnston, A. W.; Hill, I. D. y Rosenheim, M. L.: Bethanidine, guanethidine and methyldopa in treatment of hypertension: A within-patient comparison: *Brit. Med. J.* 1: 135, 1968.

14. Smirk, H.: The hypotensive action of B.W. 467060. *Lancet.* 1: 743, 1963.