

# ACCION DEL MEBUTAMATO\* EN LA HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA

por los doctores

LUIS E. DEL ZAR, ALBERTO E. PALENCIA, RICARDO URRIBARRI, HORACIO ANTONIO  
GIUDICE y ROBERTO URRIBARRI

Con la finalidad de comprobar la acción antihipertensora del mebutamato (2-metil-2-secobutil-1-3-propanediol dicarbamato) y como estudio preliminar a una investigación más amplia, se efectuó el ensayo en una pequeña serie de pacientes con hipertensión arterial sistémica mediante la prueba del "doble ciego".

## MATERIAL

La experiencia clínica se realizó en 14 enfermos pertenecientes al Servicio de Cardiología del Hospital T. Alvarez. En ninguno de ellos se determinó la etiología de la hipertensión, utilizándose de preferencia enfermos con edad relativamente avanzada e hipertensión arterial ligera o moderada.

Las edades oscilaron entre 50 y 74 años, con un promedio de 61, 64 años de edad, 11 correspondían al sexo femenino y 3 al masculino. Todos los enfermos desde por lo menos 10 días antes no habían recibido ninguna otra droga antihipertensora o sedante; durante el tiempo que duró la experiencia no se administró otra medicación excepto un caso que tomaba digital.

Servicio Cardiología (Sala VI) Hospital "T. Alvarez". Jefe: Dr. Luis E. Del Zar.

\* Cedido gentilmente por Laboratorios Neofarma S. A.

Presentado en el V. Congreso Argentino de Cardiología. Rosario. Noviembre de 1963.

## METODO

El ensayo se dividió en 2 períodos (cuadro 1).

a) *Período control*: duró un tiempo promedio de 10,5 días y durante el mismo se determinó la presión arterial control con el siguiente procedimiento: a la mañana y luego de un reposo de 10 minutos en decúbito dorsal, se efectuaron 3 determinaciones en dicha posición y a inmediata continuación el mismo número de registros en posición de pie; se obtuvieron los promedios de las presiones obtenidas. Los controles se efectuaron día por medio e intervinieron en los mismos solamente 2 observadores; siempre se utilizó tensiómetro a mercurio.

Las cifras promedio de la presión arterial, control para todo el grupo, fueron: en posición de pie 186,84 mmHg para la sistólica (valor mínimo y máximo de 172 y 221,67 mmHg, respectivamente), y 108,58 mmHg para la diastólica (93,33 y 120 mmHg); en posición acostada la presión arterial promedio sistólica fue de 197,10 mmHg (179,33 y 224,33 mmHg) y la diastólica de 107,97 mmHg (95 y 120 mmHg).

Durante este período se efectuaron electrocardiograma, radiografía de tórax, examen de fondo de ojo y los siguientes análisis, que se repitieron al finalizar el "doble ciego": hemograma, eritrosedimentación, glucemia, uremia, reacción de Hanger, reacción del timol, proteinemia, fosfatasa alcalina y orina completa.

8 ENFERMOS

Control 12 días (Promedio) ANALISIS	<b>A</b>	<b>B</b>	A N A L I S I S
	15 días: 4 comp x día	15 días: 4 comp x día	

6 ENFERMOS

Control 9 días ANALISIS	<b>B</b>	<b>A</b>	A N A L I S I S
	15 días: 4 comp x día	15 días: 4 comp x día	

A = Mebutamato = 300 mg × comp.  
B = Placebo -

Prueba del "DOBLE TEST CIEGO"

b) *Período medicamentoso o "doble ciego"*: se realizó a inmediata continuación del anterior, empleándose 2 clases de tabletas idénticas, "droga" A y B, según lo indica el cuadro 1. Las "drogas" fueron administradas por etapas de 15 días realizadas una a continuación de la otra. La dosis fue fija e igual para todos los enfermos y para las 2 etapas. Se la prescribió de la siguiente manera: una tableta a las 7,30; 12,30; 16,30 y 20,30 horas. El control de la presión arterial se efectuó día por medio con el procedimiento descrito anteriormente utilizando tensiómetro a mercurio e interviniendo siempre el mismo observador para cada enfermo.

Una vez finalizado el "doble ciego" se nos informó que las "drogas" correspondían a: "droga" A, mebutamato (300 mg por tableta); "droga" B, placebo.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos desde el punto de vista clínico y estadístico se muestran en el cuadro 2.

COMENTARIOS

El mebutamato ha sido objeto de numerosos trabajos de orden experimental y clínico en los últimos años. La droga fue sintetizada en 1955 encontrándose que poseía buenas propiedades antihipertensoras con escaso efecto

sedante. Se la incluye en la familia de los propanedioles sustituidos<sup>1,5,6</sup>. Diversos autores encuentran que el descenso de la presión arterial no disminuye el volumen minuto y que su acción antihipertensora se ejerce a través del sistema nervioso central por su acción sobre ciertas áreas del hipotálamo y medula, sin afectar directamente los vasos y ganglios simpáticos<sup>2,3,4,9,10,11</sup>. Berger y colab.<sup>7</sup> atribuyen la disminución de la presión arterial a una acción directa de la droga sobre el centro vasomotor cerebral. Carter<sup>1</sup> comprueba lo mismo en experimentos de circulación cruzada en perros.

Como efectos secundarios de la droga la somnolencia ha sido señalada como el más frecuente<sup>2,8,9,12</sup>. Se ha referido también sensación de debilidad, mareos, vértigos, constipación, náuseas y molestias gástricas<sup>2</sup>. Todas estas manifestaciones se atenúan al disminuir la dosis y en algunos casos con la prosecución del tratamiento. En nuestra serie se observó somnolencia en 7 casos (50%), cefaleas y mareos en 2 casos respectivamente, parestesias y astenia en 1 caso. Con respecto a las pruebas de laboratorio se ha señalado<sup>12</sup> el aumento ligero de la cifra de potasio en 4 pacientes sobre 32, no habiendo experimentado variaciones los demás análisis efectuados (sodio, uremia, glucemia, hemograma, colesterol, hepatograma y orina completa). En nuestros casos solamente 2 enfermos elevaron ligeramente las cifras de la reacción del timol por encima de los valores normales. Las demás pruebas de laboratorio realizadas no revelaron alteraciones significativas.

Los resultados clínicos en general concuerdan en el sentido de la acción antihipertensora de la droga<sup>1,2,8,9,12,13,14,15</sup>. Nuestros resultados demuestran (cuadro 2): 1º) Que los descensos de la presión arterial diastólica en las posiciones de pie y acostada no alcanzan a los 10 mmHg (5,17 y 5,16 mmHg respectivamente), y para la sistólica las diferencias fueron de 20,81 mmHg en posición acostada y 16,28 mmHg en la posición de pie. En consecuencia, con estas dosis los resultados promedios obtenidos no tienen gran importancia clínica. 2º) El placebo disminuye la presión arterial en forma comparable.

El estudio estadístico, prueba de t para muestras pequeñas<sup>16</sup>, realizado entre los valores controles y después del mebutamato mostró los siguientes resultados: P < de 0,05 para la sistólica y P < de 0,02 para la diastólica en posición de pie; P < de 0,001 para la sistólica

Posición	Presión	Período		Diferencia	Nº de casos	Valor de P.
		Control	Mebutamato			
De pie .....	Sistólica	186,84	170,56	16,28	14	< 0,05
	Diastólica	108,58	103,41	5,17	14	< 0,02
Acostado .....	Sistólica	197,10	176,29	20,81	14	< 0,001
	Diastólica	107,97	102,81	5,16	14	< 0,05

Posición	Presión	Período		Diferencia	Nº de casos	Valor de P.
		Control	Placebo			
De pie .....	Sistólica	186,84	172,56	14,28	14	< 0,001
	Diastólica	108,58	104,53	4,05	14	< 0,05
Acostado .....	Sistólica	197,10	180,86	16,24	14	< 0,001
	Diastólica	107,97	104,89	3,08	14	< 0,2

Posición	Presión	Período		Diferencia	Nº de casos	Valor de P.
		Placebo	Mebutamato			
De pie .....	Sistólica	172,56	170,56	2	14	< 0,8
	Diastólica	104,53	103,41	1,12	14	< 0,5
Acostado .....	Sistólica	180,86	176,29	4,57	14	< 0,2
	Diastólica	104,89	102,81	2,08	14	< 0,5

y  $P < 0,05$  para la diastólica en el decúbito dorsal. Las diferencias son estadísticamente significativas. La misma prueba estadística realizada entre los valores promedio controles y los valores obtenidos con el placebo demuestran que, con excepción de la presión arterial diastólica en posición acostada, las diferencias son también estadísticamente significativas. Se sometieron también al análisis estadístico las diferencias de las cifras obtenidas con el mebutamato y con el placebo; los resultados demuestran que tales diferencias no son significativas desde el punto de vista estadístico.

Nuestros resultados son diferentes con respecto a los señalados en la literatura sobre el tema <sup>1,2,8,9,12,13,14,15</sup>, sin que al presente podamos dar razón de esta discrepancia. Probablemente se deban en parte a que en estos trabajos no refieren haber realizado estudio estadístico y en parte debido al distinto método seguido, así como también a diferentes dosis utilizadas y a la adición en algunos de aquellos de hidroclorotiazida.

A nuestro juicio estos resultados destacan una vez más la necesidad inexcusable cuando se valora la acción antihipertensora de una droga, de efectuar estudios estadísticos y comparativos con la acción de un placebo, el que, tal como queda demostrado en este trabajo, es capaz de disminuir la presión arterial en forma estadísticamente significativa.

## RESUMEN

Mediante la prueba del "doble ciego" se estudia la acción del mebutamato en 14 pacientes con hipertensión arterial sistémica de grado leve o moderado. Se analizan los resultados obtenidos desde el punto de vista clínico y estadístico, así como los efectos secundarios observados y sobre distintas pruebas de laboratorios efectuadas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Carter, F. S.: Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico, 1962 54: 149.
2. Turek, L. H.: Clinical Medicine, 1961, 8: 7.
3. Duarte, C.; Brest, A. N.; Kodama, R.; Naso, F. y Moyer, J. H.: Curr. Ther. Res., 1960, 2: 148.
4. Berger, F. M. y Margolin, S.: Fed. Proc., 1961, 20: 113.
5. Berger, F. M. y Bradley, W.: Brit. J. Pharm., 1946, 1: 265.
6. Ludwig, B. J. y Peich, E. C.: J. Am. Chem. Soc., 1961, 73: 5779.
7. Berger, F. M.; Douglas, J. F.; Kletzkina, M.; Ludwig, B. J. y Margolin, S.: J. Pharm., 1961 134: 356.
8. Costello, A. C.: Medical Times, 1963, 1.
9. Leslie, C. H.: J. Am. Geriatrics Soc., 1962, 10: 1.
10. Kletzkina, M. y Berger, F. M.: Fed. Proc., 1961, 20: 113.
11. Berger, F. M.: N. York S. J. Med., 1962, 62: 1580.
12. Kheim, T. y Kountz, W.: N. York S. J. Med., 1962, 62: 1580.
13. Corcoran, A. C. y Loyke, H. F.: J.A.M.A., 1962, 181: 1043.
14. Holloman, J. L. S.: J. Nat. Med. As., 1962, 54: 94.
15. Ken Gobel, W.: N. C. Med. J., 1962, 23: 8.
16. Bancroft, H.: Eudeba. Buenos Aires, 1960.