

## PRINDOLOL EN LA HIPERTENSION ARTERIAL

Oscar Gutiérrez, M. D.\*

## EXTRACTO

Se tratan 25 hipertensos con 15-30 mg diarios de prindolol, asociado a un diurético, solo o con reserpina u otros anti-hipertensivos. Hubo reducción marcada en las cifras tensionales, con promedios de 42,5 mm Hg para la sistólica y 22,2 mm Hg para la diastólica. En pacientes con angina de pecho (3), extrasístoles ventriculares (2), extrasístoles auriculares y crisis de taquicardia paroxística (1), hubo notoria mejoría de estos síntomas sobreagregados. No se apreciaron efectos nocivos en un diabético incluido en el estudio. Hubo buena tolerancia al medicamento. En un paciente fue necesario suspender la droga, por fenómenos de broncoespasmo. En otro enfermo hubo síntomas leves, que desaparecieron espontáneamente, sin que hubiera que alterar el régimen terapéutico. Se revisan los posibles mecanismos de la acción antihipertensiva de los beta-bloqueadores, en especial del prindolol, con el cual no se han presentado problemas de insuficiencia cardíaca.

En los últimos años el manejo del paciente hipertenso ha hecho progresos apreciables que se derivan principalmente de aplicar conocimientos nuevos sobre la patogenia de la enfermedad. En efecto, ha sido posible esclarecer muchos de los mecanismos que causan hipertensión o que tienden a perpetuarla y controlarlos por diversos medios terapéuticos. Entre los estudios de estos temas se destacan los de Brunner et al <sup>1,2</sup> respecto a la renina plasmática, según la actividad de la cual los hipertensos se dividen en 3 categorías: 16% con actividad alta, 57% con valores normales y 27% con cifras bajas. En estas investigaciones se observó que en los 2 primeros grupos hay una incidencia elevada de complicaciones como infarto del miocardio o accidentes cerebro-vasculares, mientras que en los pacientes con actividad subnormal de renina la aparición de tales complicaciones es inexistente o muy baja<sup>1</sup>.

Ahora bien, los agentes beta-bloqueadores, entre otros efectos, poseen la capacidad de bloquear la secreción de renina por el riñón y por tanto, alterar el sistema-renina-angiotensina-aldosterona <sup>3,4</sup>. Además, modifican otros factores hipertensivos, pues disminuyen el retorno venoso y reducen la frecuencia y la contractilidad cardíacas, por frenar el estímulo simpático sobre el corazón <sup>4,6</sup>.

El estudio de la acción de las drogas muestra cómo obran sobre diferentes mecanismos, pero sin que ninguna pueda controlarlos todos simultáneamente. Por el contrario, la depresión de un factor hipertensivo casi siempre ocasiona la activación de otro u otros (Cuadro 1). Por tanto, al tratar la hipertensión, con frecuencia es necesario asociar 2 o más medicamentos de acción complementaria. En el Cuadro 1 se observa que tanto los diuréticos como los vasodilatadores

aumentan la actividad de la renina plasmática y activan el estímulo simpático. En cambio los vasodilatadores, guanetidina, reserpina y metildopa aumentan el volumen plasmático que, a su vez, es controlado por los diuréticos.

Inicialmente se estudió el propranolol, pero en los últimos años han aparecido nuevos agentes beta-bloqueadores que difieren de éste en su potencia mayor y en sus efectos a nivel del músculo cardíaco o del sistema nervioso central. Una de estas drogas, el prindolol, se ha estudiado ampliamente en Australia y Nueva Zelandia, sobre todo en relación con su actividad antihipertensiva <sup>7-10</sup>. De tales publicaciones se deduce que la droga es potente, eficaz en buena proporción de casos y en general, desprovista de efectos secundarios, pues se tolera muy bien.

Para analizar la efectividad del prindolol, se utilizó en un grupo de pacientes hipertensos que venían recibiendo tratamiento convencional, desde tiempo atrás, sin que sus cifras tensionales se hubiesen normalizado.

## MATERIALES Y METODOS

Estas observaciones se llevaron a cabo entre Enero de 1974 y Mayo de 1975. Se eligieron 25 enfermos ambulatorios de la práctica privada, 13 hombres, 12 mujeres, cuyas edades variaban entre 26 y 72 años (Cuadro 2). Todos, desde varias semanas antes, eran tratados a base de un diurético (clortalidona, tiazida o clorexolona) solo, o asociado con un sedante o con hidralazina, metildopa o reserpina. En ocasiones, recibían al mismo tiempo 3 de estos agentes. En el grupo de 25 sujetos había varios elementos dignos de mencionar: 3 presentaban angina de pecho; 1, meses antes, tuvo un infarto miocárdico; en 2 había extrasístoles ventriculares frecuentes; 1 presentaba extrasístoles auriculares y sufría episodios frecuentes de taquicardia auricular paroxística; 1, mujer de 57 años, recibía tratamiento para diabetes sacarina, a base de sulfonil-úrea. En todos, después de haber tomado por varias semanas, regularmente, la medicación antihipertensiva, las cifras tensionales permanecían elevadas. En el Cuadro 2 se aprecia que en 7 pacientes la tensión diastólica era de 120 mm Hg como mínimo; manifestaban, además, otros síntomas de importancia: 1 sufría de epistaxis frecuentes, 2 anotaban mareos y cefaleas constantes, 1 acusaba cefaleas matinales severas y en los 3 restantes existía angina de pecho. En este subgrupo, por tanto, se puede hablar de hipertensión severa.

Para seleccionar los 25 enfermos se utilizaron los siguientes criterios: tensión sistólica de 160 mm. Hg o mayor; tensión diastólica de 95 mm. Hg o superior <sup>11</sup>; cifras normales de úrea o creatinina sanguínea y ausencia de signos de insuficiencia cardíaca.

Sin alterar el tratamiento de base se agregó prindolol (Visken<sup>®</sup>), inicialmente 15 mg. diarios, repartidos en 3 dosis, con las comidas. En los controles se anotaban las cifras de pulso y tensión arterial, con el paciente sentado, después de un reposo inicial de 15 minutos, así como los síntomas y otras manifestaciones que apareciesen. La revisión se hizo 2 veces por semana en las 2 primeras semanas; 1 vez por

\* Profesor Auxiliar, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad del Valle - Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital de San Juan de Dios, Cali.

| DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS | GASTO CARDIACO          | RESISTENCIA PERIFERICA TOTAL | VOLUMEN PLASMATICO | ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA | ESTIMULO SIMPATICO  |
|--------------------------|-------------------------|------------------------------|--------------------|--------------------------------|---------------------|
| BETABLOQUEADORES         | Disminución             | Sin efecto, Aumento          | Sin efecto         | Disminución                    | Disminución         |
| DIURETICOS               | Sin efecto, Aumento     | Disminución                  | Disminución        | Aumento                        | Sin efecto, Aumento |
| VASODILATADORES          | Aumento                 | Disminución                  | Aumento            | Aumento                        | Aumento             |
| GUANETIDINA              | Disminución             | Disminución                  | Aumento            | ?                              | Disminución         |
| RESERPINA                | Sin efecto, Disminución | Disminución                  | Aumento            | Disminución                    | Disminución         |
| METILDOPA                | Sin efecto              | Disminución                  | Aumento            | Disminución                    | Disminución         |

Cuadro 1: Efectos Hemodinámicos y Hormonales de las Drogas Antihipertensivas. Modificado de Koch-Weser<sup>9</sup>.

semana en el mes siguiente y luego cada 2 semanas.

Al finalizar cada semana, si la reducción tensional no era satisfactoria, se aumentaba la cantidad de prindolol en 5 mg. cada vez, hasta llegar a un máximo de 30 mg. diarios, siempre en dosis fraccionadas. Como regla, el primer aumento de 5 mg. se hizo agregándolo al tiempo de acostarse. La única excepción al esquema descrito se cumplió en un individuo cuya tensión diastólica era de 140 mm. Hg, por lo cual recibió desde el primer día, 20 mg. de prindolol.

## RESULTADOS

Con excepción de 1 enfermo, en todos los demás se observó reducción de las cifras tensionales (Cuadro 2). En efecto, la tensión sistólica, con un promedio de 176 mm Hg antes de administrar el prindolol, descendió a 133,56 mm Hg y la diastólica bajó de 109,64 a 87,44 mm Hg. Es decir, los promedios de reducción fueron 42,5 mm Hg y 22,2 mm Hg respectivamente. La respuesta se observó desde los primeros días de uso de la droga (Figura 1). Los descensos máximos obtenidos fueron de 82 mm Hg para la tensión sistólica y 46 mm Hg en la diastólica (Caso No. 2).

En el grupo donde la tensión diastólica era de 120 mm Hg o superior, con la acción del prindolol se encontraron los mayores descensos: cifras tensionales de 184,3 mm Hg y 124,3 mm Hg, bajaron a 131,1 mm Hg y 84 mm Hg respectivamente, o sea, una reducción de 53,2 mm Hg y 30,3 mm Hg.

En los enfermos que inicialmente presentaban extrasístoles, crisis de taquicardia paroxística o síntomas de angor pectoris, estos cuadros desaparecieron con el tratamiento.

Uno de los pacientes que estaba recibiendo diurético, hidralazina y guanetidina, presentaba hipotensión ortostática severa, con cifras de 170/110 mm Hg en decúbito y se hallaba incapacitado por completo. Al reemplazar la guanetidina por prindolol, el ortostatismo desapareció y la tensión se estabilizó en 120/80 mm Hg. El paciente reanudó sus actividades habituales y no manifestó molestias nuevas.

La enferma diabética normalizó sus cifras tensionales; la glicemia se mantuvo dentro de límites normales, no mostró fenómenos de hipoglicemia y no fue necesario alterar la dosis de sulfonil-úrea que recibía.

Las dosis de prindolol oscilaron, por persona, entre 15 mg y 30 mg diarios, promedio de 17,2 mg. Aunque en el grupo de hipertensos severos hubo 1 enfermo que dio una respuesta sorprendente con 15 mg diarios, el resto recibió un promedio de 20,7 mg de la droga. Un paciente solo recibió la dosis de 15 mg diarios; no la aumentó porque después de los controles iniciales se tuvo que ausentar de la ciudad por un largo período, pero siguió tomando el medicamento, en forma constante, hasta nuevo control, meses más tarde. En este caso no hubo modificación de la tensión diastólica pero la sistólica descendió 14 mm Hg.

El prindolol fue bien tolerado, en general. Solo 2 pacientes acusaron efectos colaterales. En el primero, sexo femenino, 41 años de edad, que había sufrido un infarto miocárdico y continuaba presentando síntomas de angina de pecho, hubo fenómenos de broncoespasmo que llegaron a ser muy severos y obligaron a suspender la medicación, pese a que los síntomas de angina habían desaparecido. El otro enfermo, hombre de 52 años, acusaba desánimo y falta de fuerzas. Estos síntomas cesaron espontáneamente al cabo de algunas semanas y no fue necesario suprimir el prindolol, ni la medicación de base. Al seguir el tratamiento, las cifras tensionales se normalizaron.\*

## DISCUSION

Según se observa tanto en el Cuadro 2 como en la Figura 1, la adición de prindolol al tratamiento antihipertensivo de base, diurético solo o asociado, determina una reducción rápida y sostenida de las cifras tensionales. Esta reducción es proporcional a la dosis de droga<sup>7,9</sup>. Si este efecto depende de la actividad anti-renina del beta-bloqueador, el hallazgo es muy explicable al considerar que el 73% de los hipertensos presentan actividad normal o alta de la renina plasmática. Sin embargo, en el 27% restante de hipertensos, donde la actividad de la renina es baja, hay buena respuesta al medicamento. Por tanto, es necesario considerar la inter-

| No. | NOMBRE   | SEXO  |    | EDAD (años) | SISTOLICA |           | DIASTOLICA |       | DOSIS DE PRINDOLOL (mgrs.) | TIEMPO DE TRATAMIENTO (semanas) | MEDICACION ASOCIADA O DE BASE                 |
|-----|----------|-------|----|-------------|-----------|-----------|------------|-------|----------------------------|---------------------------------|---|
|     |          | ♂     | ♀  |             | Inicial   | Final     | Inicial    | Final |                            |                                 |   |
| 1   | L.K      | x     |    | 61          | 270       | 130       | 120        | 90    | 25                         | 56                              | CLORTALIDONA-RESERPINA                        |
| 2   | J.C.B.   | x     |    | 52          | 220       | 138       | 140        | 94    | 20                         | 4                               | CLORTALIDONA-RESERPINA                        |
| 3   | A.M.R.   | x     |    | 55          | 170       | 130       | 120        | 96    | 20                         | 17                              | CLOREXOLONA-LEVOMEPRMAZINA                    |
| 4   | G.deA.   | x     | x  | 41          | 160       | 130       | 130        | 100   | 25                         | 7                               | CLOREXOLONA-LEVOMEPRMAZINA                    |
| 5   | B.J.     | x     |    | 45          | 180       | 140       | 120        | 100   | 20                         | 16                              | TIAZIDA-RESERPINA-METILDOPA 1000 mg.          |
| 6   | S.deV.   | x     |    | 61          | 170       | 130       | 120        | 94    | 20                         | 12                              | TIAZIDA-RESERPINA                             |
| 7   | E.G.B.   | x     |    | 58          | 180       | 120       | 120        | 84    | 15                         | 4                               | CLOREXOLONA-LEVOMEPRMAZINA                    |
| 8   | B.A.     | x     |    | 55          | 180       | 125       | 115        | 85    | 15                         | 32                              | CLOREXOLONA-LEVOMEPRMAZINA                    |
| 9   | B.deV.   | x     | x  | 43          | 160       | 140       | 106        | 90    | 15                         | 44                              | CLOREXOLONA-LEVOMEPRMAZINA                    |
| 10  | J.M.C.   | x     |    | 51          | 160       | 146       | 100        | 100   | 15                         | 32                              | CLOREXOLONA-LEVOMEPRMAZINA                    |
| 11  | C.E.T.   | x     |    | 50          | 160       | 110       | 110        | 84    | 30                         | 4                               | CLOREXOLONA-LEVOMEPRMAZINA                    |
| 12  | M.T.deN. | x     | x  | 72          | 180       | 160       | 90         | 70    | 15                         | 40                              | CLOREXOLONA-LEVOMEPRMAZINA                    |
| 13  | C.A.E.   | x     |    | 70          | 180       | 125       | 104        | 85    | 15                         | 7                               | CLOREXOLONA-LEVOMEPRMAZINA                    |
| 14  | C.M.     | x     |    | 55          | 156       | 130       | 104        | 90    | 20                         | 28                              | CLOREXOLONA-LEVOMEPRMAZINA                    |
| 15  | E.deS.   | x     | x  | 72          | 200       | 130       | 96         | 80    | 15                         | 12                              | CLORTALIDONA-RESERPINA                        |
| 16  | R.deV.   | x     | x  | 60          | 180       | 140       | 90         | 80    | 15                         | 9                               | CLOREXOLONA-LEVOMEPRMAZINA                    |
| 17  | A.E.     | x     |    | 64          | 160       | 130       | 106        | 85    | 15                         | 16                              | TIAZIDA-RESERPINA                             |
| 18  | M.T.deG. | x     | x  | 69          | 180       | 125       | 110        | 75    | 15                         | 7                               | CLOREXOLONA-LEVOMEPRMAZINA                    |
| 19  | A.L.     | x     |    | 47          | 170       | 120       | 110        | 80    | 30                         | 7                               | CLOREXOLONA-LEVOMEPRMAZINA-HIDRALACINA 50 mg. |
| 20  | L.L.     | x     |    | 66          | 200       | 150       | 100        | 80    | 15                         | 14                              | HIDROCLOROTIAZIDA                             |
| 21  | N.P.deL. | x     | ♀  | 26          | 174       | 130       | 110        | 80    | 15                         | 8                               | CLOREXOLONA-LEVOMEPRMAZINA                    |
| 22  | G.G.     | x     |    | 52          | 180       | 140       | 100        | 85    | 20                         | 12                              | CLORTALIDONA-RESERPINA-METILDOPA 1000 mg.     |
| 23  | L.deC.   | x     | x  | 57          | 150       | 130       | 100        | 85    | 15                         | 28                              | CLOREXOLONA-LEVOMEPRMAZINA-METILDOPA 750 mg.  |
| 24  | M.L.deP. | x     |    | 67          | 170       | 160       | 110        | 104   | 15                         | 5                               | TIAZIDA-RESERPINA                             |
| 25  | A.C.     | x     |    | 49          | 170       | 130       | 110        | 90    | 15                         | 12                              | TIAZIDA-RESERPINA                             |
|     |          | 13    | 12 | 55.92       | 176       | 133.56    | 109.64     | 87.44 | 18.20                      |                                 |   |
|     |          | TOTAL |    |             |           | PROMEDIOS |            |       |                            |                                 |   |

Cuadro 2: Características de los Pacientes y Respuestas al Prindolol. Sistólica inicial, diastólica inicial: cifras tensionales antes de administrar prindolol. Sistólica final, diastólica final: tensiones observadas durante la administración del medicamento.

vención de otros mecanismos: efecto cardiodepresor, con reducción de la frecuencia cardíaca y del volumen minuto por disminución del estímulo simpático sobre el corazón<sup>4,6</sup>; acción a nivel del sistema nervioso central<sup>5</sup>, etc. Además algunos beta-bloqueadores poseen propiedades cardiodepresoras directas, al obrar sobre la membrana celular. Este efecto "quinidínico", muy marcado en propranolol y alprenolol<sup>12</sup>, está ausente en el prindolol<sup>7,12</sup>. Esto explica que los fenómenos de insuficiencia cardíaca, que a veces ocurren con el propranolol<sup>3-6</sup>, no se hayan observado, hasta ahora, con el prindolol.

Como la acción del prindolol sobre la musculatura bronquial puede ocasionar fenómenos de broncoespasmo, su empleo está contraindicado en enfermos con antecedentes de asma. Además, puede agravar el estado de individuos con bronquitis crónica<sup>3,6,13</sup>, en quienes debe administrarse con máxima prudencia y vigilancia cuidadosa.

Vale la pena hacer notar en el prindolol la baja incidencia de efectos indeseables y la influencia benéfica sobre síntomas como el angor pectoris y las arritmias. Por otra parte, como no obra sobre los receptores alfa-adrenérgicos, no hay alteraciones en la esfera sexual ni fenómenos de hipotensión ortostática<sup>5,13</sup>.

Algunos investigadores niegan el efecto de los beta-bloqueadores sobre la renina plasmática<sup>14</sup> y atribuyen su acción anti-hipertensiva a otros mecanismos. Sin embargo, aunque hay trabajos que parecen demostrarlo claramente<sup>3,4</sup>, el tema sigue en discusión<sup>15,16</sup>. De todas maneras, sea cual fuere el modo de acción, la observación clínica muestra en forma nítida el marcado efecto anti-hipertensivo del prindolol, como se puede apreciar en el presente trabajo.

## SUMMARY

25 hypertensive patients, 13 men and 12 women were treated with daily doses of 15-30 mg of prindolol, associated with a diuretic, alone or with reserpine or other antihypertensive agents. There was a marked reduction of blood pressure, with mean descents of 42,5 mm systolic and 22,2 mm. diastolic. Patients with associated symptoms such as angor pectoris (3), ventricular extrasystoles (2), atrial extrasystoles and paroxysmal atrial tachycardia (1), showed disappearance of these abnormal findings. There were no undesirable effects in a diabetic patient treated. In only one patient was it necessary to discontinue the treatment because of bronchospasm. In another man, slight

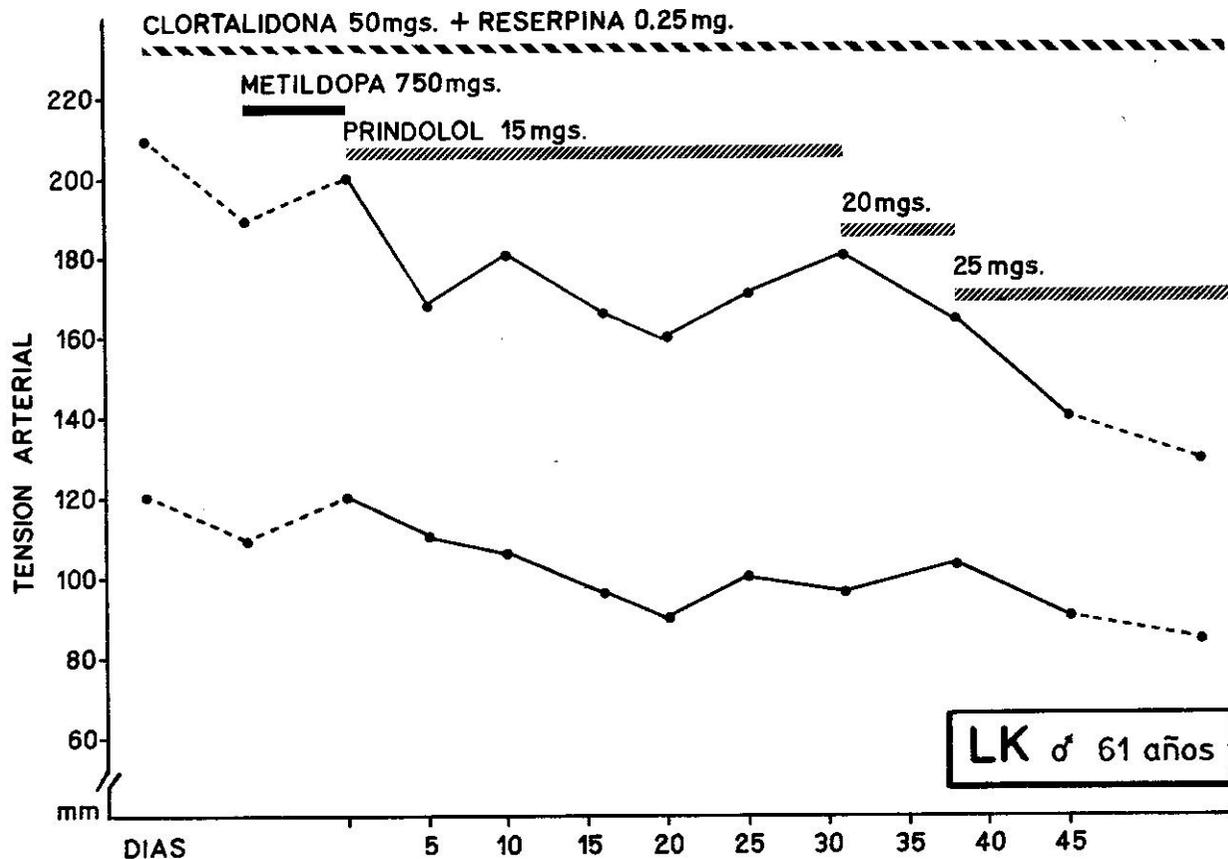


Figura 1: Al agregar prindolol a la medicación de base, se reduce la tensión arterial, proporcionalmente al incremento de la dosis. Finalmente hay normalización tensional, sostenida durante todo el período de observación del paciente, 13 meses.

symptoms of malaise, disappeared spontaneously. In general patients showed good tolerance to medication. The action mechanisms of beta-blocking agents are reviewed. There have been no cases of congestive heart failure due to prindolol.

#### REFERENCIAS

- Brunner, H.R., Laragh, J.H., Baer, L., Newton, M.A., Goodwin, F.T., Krakoff, L.R., Bard, R.H. y Bühler, F.R.: Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *New Eng J Med* 286: 441-449, 1972.
- Brunner, H.R., Scaley, J.E. y Laragh, J.H.: Renin as a risk factor in essential hypertension: more evidence. *Amer J Med* 55: 295-302, 1973.
- Bühler, F.R., Laragh, J.H., Baer, L., Vaughan, E.D. y Brunner, H.R.: Propranolol inhibition of renin secretion. A specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive diseases. *New Eng J Med* 287: 1209-1214, 1972.
- Bühler, F.R., Laragh, J.H., Vaughan, E.D., Brunner, H.R., Gavras, H. y Baer, L.: Antihypertensive action of propranolol. Specific antirenin responses in high and normal renin forms of essential, renal, renovascular and malignant hypertension. *Amer J Cardiol* 32: 511-522, 1973.
- Koch-Weser, J.: Correlation of pathophysiology and pharmacotherapy in primary hypertension. *Amer J Cardiol* 32: 499-510, 1973.
- Kincaid-Smith, P.: Management of severe hypertension. *Amer J Cardiol* 32: 575-581, 1973.
- Simpson, F.O. y Waal-Manning, H.J.: Hypertension and beta-adrenergic blockade. *New Horizons Med* 1: 59-72, 1970.
- Collins, J.S. y King, I.W.: Prindolol (Visken, LB 46) a new treatment for hypertension: report of a multicentric open study. *Curr Ther Res* 14: 185-194, 1972.
- Morgan, T.O., Louis, W.J., Dawborn, J.K. y Doyle, A.E.: The use of prindolol (Visken) in the treatment of hypertension. *Med J Aust* 59/II: 309-312, 1972.
- Seedat, Y.K. y Stewart-Wynne, E.: Clinical experiences with prindolol (Visken) in the therapy of hypertension. *S Afr Med J* 46: 1524-1526, 1972.
- Report of Inter-Society Commission for Heart Disease Resources. Guidelines for the detection, diagnosis and management of hypertensive populations. *Circulation* 44: A263-272, 1971.
- Vaughan Williams, E.M.: Classification of anti-arrhythmic drugs, en "Symposium on Cardiac Arrhythmias". Edit. Sandoe, E., Flensted-Jensen, E. y Olesen, K.H. Södertälje, Sweden. A.B. Astra, pp. 455-460, 1970.
- Nies, A.S.: Adverse reactions and interactions limiting the use of antihypertensive drugs. *Amer J med* 58: 495-503, 1975.
- Bravo, E.L., Tarazi, R.C. y Dustan, H.P.: Beta-adrenergic blockade in diuretic-treated patients with essential hypertension. *New Eng J Med* 292: 66-70, 1975.
- Davies, R. y Slater, J.D.J.L.: Effects of beta-adrenergic blockade with propranolol. Correspondence. *New Eng J Med* 292: 755-756, 1975.
- MacAllister, R.G.: Effects of beta-adrenergic blockade with propranolol. Correspondence. *New Eng J Med* 292: 756, 1975.