

LEVO-PENBUTOLOL

J. Honorato Pérez* / R. Cuenca Boy* / A. Rubio González* / J.R. Azanza Perea*

El levo-penbutolol es un betabloqueador no cardioselectivo, dotado de actividad agonista parcial. Su denominación química es (S)-(-)-1-tert-butilamino-3-(2-ciclopentil-fenoxi)-propan-2-ol. Esta forma es el enantiómero levógiro que representa la forma activa betasimpaticolítica de los betabloqueadores.

Mecanismo de acción y efectos

El penbutolol actúa como betabloqueador de los receptores betaadrenérgicos, inhibe la actividad de la adenilciclase estimulada por la isoprenalina siendo en este sentido cuatro veces más potente que el standard prototipo farmacológico, el propranolol¹. El efecto betasimpaticolítico resulta decisivo para su acción antianginosa y se correlaciona con su potencia antiarrítmica que es más importante en las arritmias de origen adrenérgico que en las de otras etiologías².

El penbutolol posee un grado moderado de actividad simpaticomimética intrínseca (12-18%), lo que en la práctica clínica significa que tiene menos probabilidades de causar bradicardia grave o insuficiencia cardíaca^{3, 4}.

El penbutolol tiene efecto antihipertensivo que se ejerce a través de los mismos mecanismos que los fármacos de su campo terapéutico, habiendo mostrado en estudios experimentales, un efecto antihipertensivo cinco veces más intenso que el propranolol⁵.

El penbutolol reduce la actividad de la renina plasmática basal y estimulada por isoprenalina^{1, 6}.

A dosis terapéuticas, el penbutolol no tiene actividad estabilizadora de membrana⁵.

Farmacocinética

Administrado por vía oral, el levo-penbutolol se absorbe de forma prácticamente completa. La biodisponibilidad es casi del 100% y no se produce efecto de primer paso. El aclaramiento corporal total es de 350 ml/min; el periodo de vida media de eliminación es de dos horas y el tiempo transcurrido desde su administración hasta alcanzar la concentración sérica máxima es de 1 a 2 horas. La cinética de eliminación del principal metabolito, el glucuronido

de penbutolol, con una constante de $0,045 \text{ h}^{-1}$, conduce a un intervalo posológico de 24 horas⁷.

La eliminación se realiza a través de vía renal, recuperándose en orina más del 90% de la dosis administrada y de ésta, un 70% en forma de glucuronido.

La fijación a proteínas plasmáticas, es de un 90%. El levo-penbutolol es muy liposoluble y atraviesa la barrera hematoencefálica. Igualmente pasa la barrera placentaria y se elimina por la leche materna.

Indicaciones

Las indicaciones terapéuticas del levo-penbutolol, son las siguientes:

- Hipertensión. Aunque parece ser eficaz en todas las formas de hipertensión, dadas sus características, está especialmente indicado en: hipertensión esencial y renal de intensidad leve o moderada; hipertensión labil e hipertensión juvenil^{8, 9, 10, 11, 12}.
- Arritmias taquicárdicas (taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular y extrasistólicas)². Igualmente puede ser útil en cuadros de hiperactividad cardíaca (hipertiroidismo, estados de ansiedad).
- Cardiopatía isquémica y tratamiento post-infarto de miocardio^{13, 14}.

Reacciones adversas, interacciones y contraindicaciones

Las reacciones adversas más frecuentes que produce el levo-penbutolol, son las que se derivan directamente de su efecto betabloqueador: bradicardia, intensificación de insuficiencia cardíaca preexistente, disnea por aumento de resistencia en vías respiratorias, frialdad de extremidades, hipotensión, etc.¹⁵.

Otras reacciones adversas no relacionadas directamente con su mecanismo de acción se presentan con una frecuencia muy baja. En este sentido se han descrito náuseas, vómitos, diarreas, cefaleas y vértigos.

Generalmente las reacciones adversas se han presentado al comenzar el tratamiento desapareciendo en días posteriores, aún cuando no se hayan hecho modificaciones en la dosificación.

Con respecto a las interacciones es preciso señalar que la administración concomitante de otros agentes antihipertensivos (clonidina, alfametildopa o guanetidina) es recomen-

* Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

dable sólo en casos de hipertensión arterial grave, en los que la combinación con diuréticos y vasodilatadores no resulta suficiente. Al igual que el resto de los betabloqueadores, el penbutolol puede aumentar el riesgo de crisis hipertensivas en caso de supresión de la clonidina, por lo que solamente se empleará ésta en el caso de que sea segura su ingestión de manera regular y si es necesario suprimirla, sólo se hará después de varios días de haber finalizado la administración de penbutolol.

La interacción con anestésicos reduce de manera adicional la presión arterial.

La administración simultánea de antiarrítmicos o de antagonistas del calcio tipo verapamil puede aumentar la posibilidad de producir trastornos de la conducción A-V.

En diabéticos tratados con insulina o antidiabéticos orales, puede potenciar el efecto hipoglicémico de estos preparados ¹⁶.

La ingesta de alcohol en un paciente tratado con penbutolol, puede empeorar el estado general subjetivo y afectar la capacidad de reacción con más intensidad que sin la administración de medicamento.

Las contraindicaciones más precisas son: bloqueo A-V de segundo y tercer grados; bradicardia inferior a 50 p.m.; insuficiencia cardíaca descompensada; hipotensión; shock cardiogénico y enfermedades obstructivas de vías respiratorias.

Al igual que con otros betabloqueadores, debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento con penbutolol, dada la posibilidad de que se presente un fenómeno de supresión.

Los betabloqueantes no deben utilizarse durante el embarazo.

Presentación

El penbutolol se presenta en forma de comprimidos ranurados de 40 mg para administración por vía oral. A diferencia de los betabloqueadores convencionales que son mezclas racémicas de los isómeros dextro y levo-rotatorios, el penbutolol se presenta únicamente en forma de levo-penbutolol, es decir, en su forma betabloqueadora más específica del receptor, evitando así la aparición de efectos secundarios que son muchas veces achacables a la presencia del isómero dextro.

Ha sido comercializado con el nombre de Blocotín por los laboratorios Instituto Behring, presentándose en envases de 30 comprimidos a un precio de 1.627 pesetas.

Dosificación

Hipertensión arterial. Empezar con 40 mg/día y si en cuatro semanas no se alcanza el efecto hipotensor deseado, aumentar a 80 mg/día. Dosis superiores a 80 mg no suelen aportar efectos adicionales, aunque si no existe contraindicación puede producirse este aumento.

Cardiopatías. Comenzar con 40 mg/día y sólo en casos aislados, si al cabo de 3 a 6 semanas no se ha obtenido el efecto deseado, se puede aumentar a 80 mg/día. En casos leves, puede iniciarse el tratamiento con 20 mg/día.

El penbutolol debe administrarse con alimentos, preferentemente en una única toma al día por la mañana ¹⁷.

La insuficiencia renal no obliga a modificaciones posológicas, a no ser que exista un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min.

Conclusiones

En conjunto, las ventajas y desventajas terapéuticas más notables que presenta este fármaco, pueden concretarse en los siguientes puntos:

Ventajas:

— Buena absorción por vía oral, superior al 95 %, carece de efecto de primer paso, duración de acción que permite intervalos posológicos de 24 horas, no precisa modificaciones de dosis en insuficiencia renal salvo en casos muy avanzados, presentación de la forma isomérica levógira, moderado grado de actividad simpaticomimética intrínseca.

Desventajas:

— No es un betabloqueador cardioselectivo. De todas maneras, a este respecto, conviene señalar como la cardioselectividad no es una cualidad específica de determinados betabloqueadores, sino que está en relación con la dosis administrada.

Bibliografía

1. Kaiser J. *Laevo-penbutolol: Pharmacological aspects*. *Arzneimittelforschung* 30: 420-427, 1980.
2. Boissier J y cols. *Effects anti-arythmizants du Penbutolol*. *Thérapie* 29: 261-269, 1974.
3. Nyberg G y cols. *Intrinsic Sympathomimetic activity of Penbutolol*. *Europ J Clin Pharmacol* 16: 381-386, 1979.
4. Vedin J-A y Wilhelmsom CE. *Langzeitbehandlung von ischämischen herzerkrankungen mit betablockern*. *Cardiology* 63, Supl. 1: 55-57, 1978.
5. Kaiser J. *Untersuchungen zur Spezifitaet der Wirkungen von Penbutolol and Propranolol unter Beruecksichtigung der optischen Isomeren*. *Arzneim Forsch/Drugs Res* 30: 427-432, 1980.
6. Hauger-Klevene J y Levin GM. *Renin kinetics in hypertension: Effect of Propranolol and Penbutolol*. *Medicina* 36: 212-218, 1976.
7. Hajdu P y Damm D. *Physico-chemical and analytical studies of penbutolol*. *Arzeim Forsch/Drug Res* 29: 602-606, 1979.
8. Cangiano JL y cols. *Penbutolol: A new beta-blocker in the treatment of moderate essential hypertension*. *J Clin Pharmacol* 19: 384-389, 1979.
9. Hansson BG y Hoekfelt B. *Long term treatment of moderate hypertension with Penbutolol (HOE 893d). I. Effects on blood pressure, pulse rate, catecholamines in blood and urine, plasma renin activity and urinary aldosterone under basal conditions and following exercise*. *Europ J Clin Pharmacol* 9: 9-19, 1975.
10. Kubik MM y Hanks GW. *Single daily dose penbutolol in the treatment of hypertension. A double blind crossover comparison with propranolol*. *Europ J Clin Pharmacol* 17: 409-413, 1980.
11. Lameijer LDF, Houtzagers JJR y Voermans LAGA. *Estudio comparativo de atenolol y penbutolol en pacientes hipertensos*. *Europ Heart J* 4 (supl. D): 53-56, 1983.
12. Yajnik VH y cols. *Penbutolol in hypertension: A pilot study with single daily doses*. *J Int Med Res* 5: 236-242, 1977.
13. Agarwal AK y cols. *A double blind trial of Penbutolol: A new beta receptor blocking agent in the treatment of angina pectoris*. *J Int Med Res* 4: 410-417, 1976.
14. Shivde JV y Zадgaonkar SS. *Efficacy of Penbutolol: A new beta-adrenergic blocking drug in patients with angina pectoris*. *Curr Ther Res* 22: 501-509, 1977.
15. Holti G. *A double-blind study of the peripheral vaso constrictor effects of the beta-blocking drug penbutolol in patients with Raynaud's phenomenon*. *Curr Med Res Opin* 6: 267-270, 1979.
16. Hansson BG y Hoekfelt B. *Long term treatment of moderate hypertension with Penbutolol (HOE 893d). II Effects on glucose tolerance and insulin production*. *Europ J Clin Pharmacol* 10: 157-162, 1976.
17. Sainani GS y cols. *A pilot study of once-daily Penbutolol in hypertension*. *Pharmatherapeutica* 1: 493-497, 1977.