

Estudio clínico sobre el efecto hipotensor del Sulfato de Debrisoquina (Declinax)

J. Honorato* y R. Pérez Ortolá**

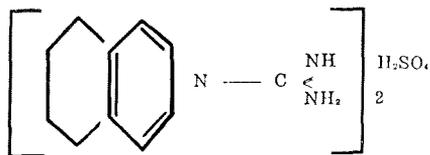
A pesar de los grandes avances farmacológicos obtenidos en el campo de los fármacos hipotensores, la difícil problemática del tratamiento de los enfermos hipertensos hace que aún no se haya podido conseguir una droga de eficacia e inocuidad definitivas, aplicable, sobre todo, al grupo, cada vez más reducido pero aún bastante numeroso de las hipertensiones esenciales.

Esto hace que cada paso adelante en la síntesis de nuevos preparados comerciales sea observado por nosotros con particular interés, por cuanto puede suponer el aporte de nuevas vías terapéuticas que contribuyan a un tratamiento más racional y eficaz de la hipertensión.

En el terreno de esta inquietud nos ha parecido interesante el hacer un estudio clínico con el Sulfato de Debrisoquina (Declinax) cuyo efecto hipotensor en animales ha sido ya anteriormente demostrado. El Sulfato de Debrisoquina tiene químicamente la siguiente estructura:

Farmacológicamente ejerce su acción a nivel postganglionar por inhibición de la liberación de la noradrenalina en las placas motrices terminales y produciendo un discreto descenso del gasto cardíaco, aunque aún no ha podido dilucidarse bien si este último efecto es directo, o, lo que parece más verosímil, sea una consecuencia de la reducción de la presión venosa determinada por el aumento de capacidad de los vasos.

Contrariamente a otros hipotensores (Reserpina, Guanetidina) el Declinax, utilizado a dosis terapéuticas, no produce descensos apreciables de catecolaminas en el sistema cardiovascular. Asimismo, tanto el G.F.R. como el flujo renal, no sufren modificaciones apreciables.



(*) Servicio de Farmacología Clínica.

(**) Departamento de Medicina Interna.

OBJETO DEL ESTUDIO

El objeto del trabajo ha sido el estudiar, desde el punto de vista clínico, los efectos del fármaco Declinax, administrado en dosis bajas, a pacientes ambulatorios con hipertensión arterial de carácter mediano o leve, durante períodos de tiempo relativamente prolongados.

El fármaco se presenta en forma de tabletas ranuradas, blancas, conteniendo cada una 10 mg de sustancia activa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Han sido tratados un total de 30 enfermos, 13 hombres y 17 mujeres, con edades comprendidas entre los 34 y 81 años. Los enfermos han sido seleccionados en una Consulta del Departamento de Medicina Interna, atendiendo, sobre todo, a sus cifras tensionales con absoluta independencia de su etiología, por lo que los cuadros clínicos han podido ser variados y multiformes.

Por lo que respecta a la etiología de su hipertensión, ha sido la siguiente: De origen arterioesclerótico, 11 enfermos; hipertensión esencial, 8; hipertensión renal, 6; neurógena, 3; y de origen endocrino, 2 enfermos.

El criterio de selección que hemos seguido ha sido el de tratar enfermos con más de 180 mmHg de máxima, o más de 95 de mínima, y en los que la hipertensión no constituyera por sí misma un cuadro clínico de evidente gravedad.

La gran mayoría de los pacientes habían seguido anteriormente algún tratamiento hipotensor con resultados no concluyentes, por lo que después de diversa duración abandonaban el tratamiento o cambiaban de fármaco.

Todos los enfermos estuvieron por lo menos dos semanas sin terapéutica hi-

potensora antes de comenzar la toma de Declinax, con vistas a lograr una estabilización de sus cifras tensionales. Durante este período, los enfermos tomaron un placebo de características organolépticas similares a los comprimidos de Declinax, que comenzarían a tomar después, y fueron sometidos a un control muy estrecho.

Aquellos casos en los que durante el período de tratamiento pasó de los límites de moderada a grave, fueron excluidos del trabajo y sometidos a otra terapéutica hipotensora.

Dada la intrincada patogenia de muchos casos de hipertensión en los que no puede excluirse de una forma definitiva la participación importante de un componente psicógeno, se trató de eliminar la influencia que este factor pudiera tener sobre los resultados del tratamiento, diciéndole al enfermo únicamente que se trataba de un medicamento que aún no estaba a la venta en las farmacias, pero evitando deliberadamente toda alusión a que fuera "un fármaco nuevo, de potentes efectos", etc....

El control de la T.A. se realizó semanalmente, siempre que fue posible.

Durante todo el ensayo, se empleó el mismo aparato en columna de mercurio para realizar las tomas de las cifras tensionales.

La toma de la T.A. fue realizada siempre de preferencia a media mañana y habiendo pasado por lo menos dos horas desde que el enfermo había desayunado, sin haber ingerido después ningún otro tipo de bebidas o alimentos.

Siempre se utilizó el brazo derecho para la toma de la T.A. El enfermo permanecía tendido en una camilla, en absoluto reposo, durante por lo menos veinte minutos, antes de la toma de la T.A., al cabo de los cuales se efectuaba la determinación en decúbito; el enfermo

se ponía de pie y transcurrido un minuto después del cambio de postura, se efectuaba la determinación ortostática.

En cuanto a las dosis que hemos administrado, se han seguido dos (2) pautas diferentes. En los primeros enfermos comenzamos a administrar dosis muy bajas, de 10 mg diarios para ir aumentándolos paulatinamente según los efectos que se iban produciendo; en la última fase del trabajo hemos comenzado, de una forma sistemática, con dosis de 30 mg diarios, y las mantuvimos constantes durante toda la duración del tratamiento.

El paciente no conocía la dosis que tomaba, pues siempre la suplementábamos con placebo, de forma que tomara siempre tres comprimidos al día. Únicamente en algunos casos, poco frecuentes, en que la dosis fue de 40 mg, el enfermo tomó cuatro pastillas.

Cuando la dosis fue de 10 mg, el enfermo tomaba la sustancia activa con el desayuno, y placebo con comida y cena. Cuando la dosis fue de 20 mg, la sustancia activa se administraba con desayuno y comida, 10 mg en cada una, y el placebo con la cena.

Cuando la dosis era de 30 mg, el enfermo tomó 10 mg con desayuno, comida y cena; y, cuando la dosis fue de 40 mg, tomaba 20 mg con la comida del mediodía y 10 mg con desayuno y cena.

Durante el trabajo no se asoció nunca al Declinax ningún otro tratamiento con hipotensores.

En 3 enfermos, el tratamiento con Declinax se asoció a la toma de diuréticos, y éstos fueron administrados en las mismas dosis en que se venían dando durante el período de control.

Solamente en 4 de los pacientes se asoció una dieta hiposódica al tratamiento continuando, los demás con una dieta habitual.

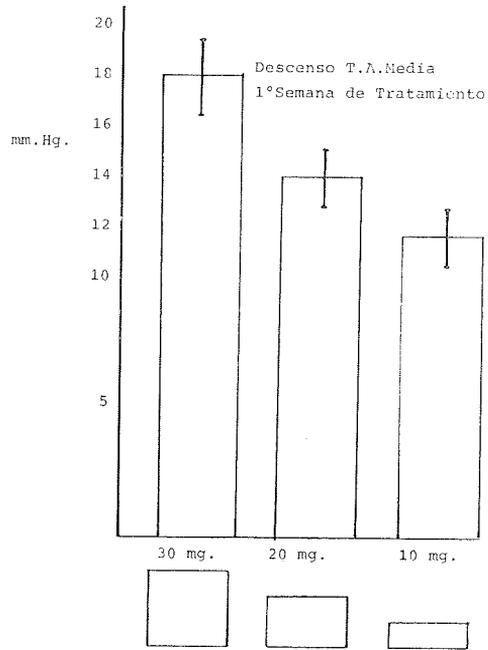


Fig. 1

Dado el carácter ambulatorio de los enfermos, resulta en principio difícil controlar si la toma de medicación se realiza de forma sistemática. El control lo hemos efectuado pidiéndole al paciente que nos trajera los envases con el contenido sobrante y hemos eliminado del ensayo a 5 enfermos en los que el conteo de comprimidos sobrantes no coincidía con las dosis que en teoría estaban tomando.

Durante el trabajo se procuró que los pacientes llevaran una vida completamente normal, o por lo menos igual a la del período de pre-tratamiento.

La duración del tratamiento en cada enfermo ha sido variable, dependiendo de varias circunstancias, como evolución clínica, constancia del enfermo, asiduidad en los controles, etc.

Todos los enfermos pertenecían a la misma raza.

RESULTADOS

En todos los pacientes se observó un descenso de la T.A. media durante la primera semana de tratamiento, que estuvo en relación con la dosis recibida (fig. 1). En los 11 pacientes que tomaron 10 mg el descenso fue de 13 mm/Hg como media; en los 8 que tomaron 20 mg, el descenso fue de 15 mm/Hg; y en los 11 que recibieron 30 mg, el descenso medio fue de 18,5 mm/Hg.

En la segunda semana, la población valorable de enfermos que tomaron 10 mg, descendió, pues los que habían tenido una respuesta más débil se pasó a darles 20 mg; sin embargo, en los 6 que continuaron con 10 mg, el descenso fue de 15 mm/Hg sobre la media inicial.

En semanas sucesivas la población de este grupo continuó disminuyendo, por lo que no se puede tener en cuenta el descenso producido de una forma estadísticamente valorable.

En los enfermos que tomaron 20 mg desde el primer día y que mantuvieron esta dosis durante todo el tratamiento, el descenso medio de la T.A. en mm/Hg fue:

Semana	Descenso en mm/Hg
Uno (1)	19
Dos (2)	20
Tres (3)	18
Cuatro (4)	12
Seis (6)	10
Ocho (8)	5

sólo en uno de los enfermos el descenso se mantuvo estable durante doce sema-

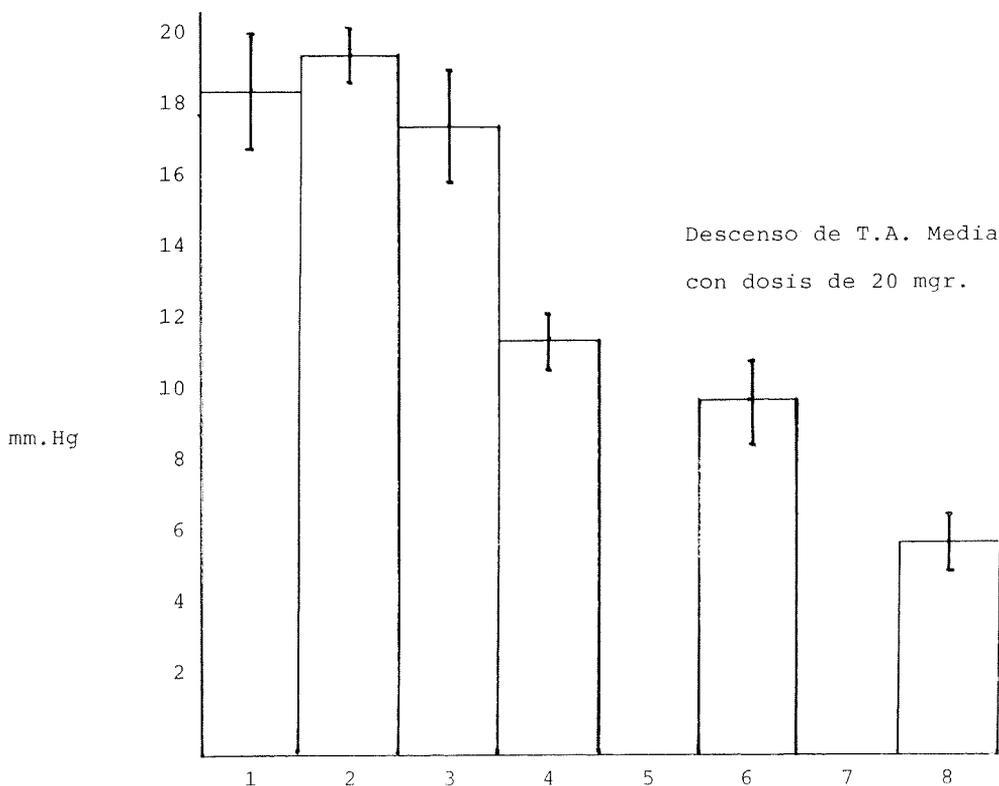


Fig. 2

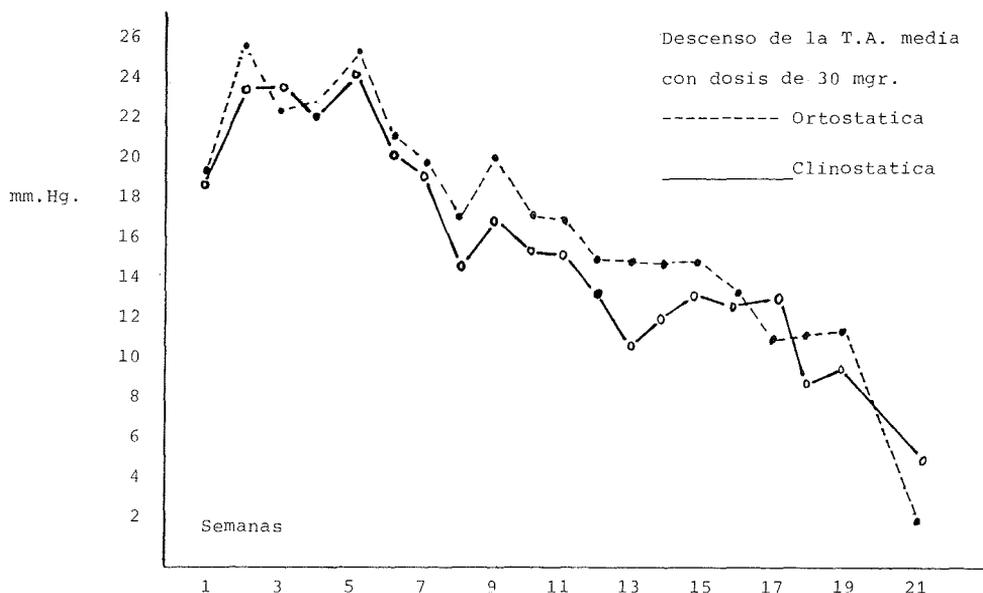


Fig. 3

nas de tratamiento, siempre alrededor de los 30 mm/Hg.

En los 13 enfermos que tomaron 30 mg durante todo el tratamiento hasta un máximo de veintiún semanas, la curva de la eficacia de la respuesta puede verse en la figura 3, donde el eje de ordenadas expresa el descenso medio de las cifras tensionales en relación con el período de control.

Como puede verse, el descenso en ortostatismo, salvo en contadas ocasiones, fue superior al descenso que se obtuvo en postura clinostática, aunque esta diferencia, la inmensa mayoría de las veces no fue de una significación especial.

El ortostatismo, que tan frecuentemente suele presentarse en enfermos sometidos a tratamientos de este tipo, solamente apareció con carácter fuerte en un enfermo, y obligó a la suspensión del tratamiento. Este mismo enfermo había padecido anteriormente fenómenos de

ortostatismo bajo distintos tratamientos con hipotensores.

En 5 enfermos aparecieron fenómenos de ortostatismo, de carácter muy ligero, que no obligaron a suspender el tratamiento y que desaparecieron entre los 6 y 10 días, después de comenzada la terapéutica con Declinax.

No ha habido manifestaciones de insomnio en ningún caso, y, por el contrario, 6 enfermos señalaron espontáneamente una mayor facilidad para conciliar el sueño.

No se observó alteración en la vida sexual de los enfermos tratados, ni aparecieron trastornos de la eyaculación.

En las pruebas de laboratorio que se efectuaron periódicamente para controlar las funciones renal y hepática no apareció ninguna alteración digna de mención, ni a lo largo del tratamiento, ni 10 días después de la suspensión de la toma de Declinax.

DISCUSIÓN

El descenso de las cifras de T.A. que se produce durante el tratamiento con Declinax está en estrecha relación con las dosis administradas, y es muy marcado durante la primera semana de tratamiento.

Durante la segunda semana, la respuesta es aún más favorable que en la primera y se mantiene estable, como término medio, hasta la cuarta o quinta semana, a partir de las cuales la respuesta va siendo cada vez menor, a medida que transcurre el tiempo y se van manteniendo las mismas dosis de Declinax.

Esta taquifilaxis se ha evidenciado de forma clara en 19 de los 30 enfermos estudiados.

La respuesta es independiente de las cifras de T.A. que hemos observado durante el pre-tratamiento, ya que no existe ninguna relación clara entre el grado de hipertensión y el descenso obtenido con el tratamiento.

Tampoco es posible señalar ninguna relación clara entre la etiología de la hipertensión y las respuestas obtenidas ante el fármaco.

El fármaco está desprovisto de efectos secundarios importantes. La proporción de casos tratados y gravedad de síndromes ortostáticos que hemos encontrado es escasa, y en todo caso inferior a la de tratamientos con fármacos de mecanismos de acción similares.

CONCLUSIÓN

Estamos ante un fármaco útil en el tratamiento de las hipertensiones, independientemente de su etiología, pero cuyas dosis conviene vigilar para cada paciente, e ir aumentándolas de una forma gradual hasta conseguir un buen efecto.

La duración prolongada de los tratamientos ha demostrado carecer en absoluto de efectos secundarios, por lo que la administración del fármaco durante largos períodos de tiempo es, en principio, inocua.

BIBLIOGRAFÍA

1. ABRAMS, W. B., R. POCELINKO, R. A. MOE, H. BATES, L. HANAUER y S. CARMACHO. *Chest*, 48: 178, 1965.
2. AMERY, A. y W. DELOOF. *Lancet*, 613, 1970.
3. BELLE, M. S., H. R. GILMONRE y M. H. KEYES. *Sanford M. H. Ass.*, 55: 1081, 1968.
4. DUNLEAVY, D. L. F., A. W. MCLEAN e I. OSWAL. *Psychopharmacologia*, 21: 101, 1971.
5. GENT, A. E. y A. P. C. BACON. *Practitioner*, 198: 673, 1967.
6. GRANSTON, W. I. *Practitioner*, 198: 723, 1969.
7. HEFFERMAN, A., A. CARTY, K. O'MALLEY y J. BUGLER. *Brit. Med. J.*, 1: 75, 1971.
8. KEW, M. C. *Med. Proced.*, 15: 140, 1969.
9. PRICHARD, B. N., A. W. JOHNSON, I. D. HILL y M. L. ROSENHEIM. *Brit. Med. J.*, 1: 135, 1968.