

# Acción del Maleato de Timolol Asociado a Dieta Hiposódica y Saluréticos en el Tratamiento de la Hipertensión Esencial, Relacionado con la Actividad Renínica Plasmática

Dres.: SUSANA A. BREA, OSCAR CAVARRA, ENRIQUE MARCO, MARIO RAVERA  
OSCAR MORELLI, LUIS MOLEDO y RAMIRO SANCHEZ

## RESUMEN

Se seleccionaron 32 pacientes con Hipertensión Esencial (HE) y se los clasificó según la Tensión Arterial Diastólica (TAD) en Grado I (91 a 105 mmHg); Grado II (106 a 120 mmHg) y Grado III (mayor 120 mmHg). Previo al tratamiento la distribución era: G. I: 12,5%; G. II: 59,4%; G. III: 28,1%. En todos los pacientes se valoró la Actividad Renínica Plasmática (ARP). El 40,6% presentaba ARP normal, el 31,2% elevada y el 28,2% baja. El esquema terapéutico fue el siguiente: 1º) placebo, 7 días; 2º) dieta hiposódica moderada, hidroclorotiazida (HCT) y amilorida, 15 días; 3º) ídem anterior más timolol, 30 días; 4º) placebo, 15 días. No hubo cambios significativos con placebo. Al finalizar dieta y saluréticos ninguno normalizó la P.A., aumentó G.I (44,3%), y disminuyeron G. II y G. III (39,7 y 16% respectivamente). Al finalizar el tercer período el 54,8% tenía P.A. normal, el 29% pertenecía al G. I, y los G. II y G. III disminuyeron acentuadamente. Al cambiar la medicación del tercer período por placebo las cifras tensionales aumentaron significativamente. Los pacientes hiporreninémicos y normorreninémicos con tratamiento deplecionante incrementaron el G. I (56 y 54% respectivamente) pero ninguno normalizó la P.A. Los pacientes hiperreninémicos no se modificaron significativamente. Al agregar timolol se normalizó el 69%, 60% y 56% de los pacientes normo, hiper e hiporreninémicos respectivamente, independientemente de los valores de A.R.P.

## INTRODUCCION

Desde que en 1964 Prichard y Gillam (1) señalaron por primera vez el valor de los beta bloqueantes en el tratamiento de la

H.A., se despertó gran expectativa ante esta nueva posibilidad terapéutica. Entre ellos, el maleato de timolol posee propiedades bloqueadoras muy potentes. Con el objeto de obtener conclusiones personales, se procedió a tratar a un grupo de 32 pacientes con H.E. con la asociación de maleato de timolol, HCT y amilorida. En todos ellos se determinó la ARP en sangre periférica relacionando el perfil humoral con la respuesta terapéutica.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 32 pacientes, 16 hombres y 16 mujeres, con edades comprendidas entre 20 y 66 años (promedio  $45,6 \pm 16,2$  años). Se suspendió la medicación antihipertensiva en la primer consulta a aquellos que estaban sometidos a tratamiento previo. Se efectuaron 3 controles sucesivos de PA. en posición supina y de pie con intervalos de cinco minutos entre cada toma, considerándose el promedio de las mismas. Concluidos los estudios que permitieron clasificarlos como hipertensos esenciales, se los mantuvo sin medicación y con una dieta con 7 gr. de ClNa diarios durante 3 semanas controlándose la PA. semanalmente. Al cabo de las mismas, se determinó la A.R.P. uen sangre periférica expresada en ng/ml/h de Angiotensina I generada durante 90 minutos de incubación a pH 5.8 por radioinmunoensayo. La muestra de sangre se obtuvo al mediodía después de tres horas de deambulacion y los valores hallados se relacionaron con la excreción de

sodio urinario y se compararon con los de sujetos normales sometidos a regímenes variables en Na según un nomograma confeccionado al efecto. En los pacientes con valores bajos se repitió la determinación estimulándolos con dietas bajas en Na y furosemida oral (40 mg/d) durante 7 días.

Sólo se consideró hiporreninémicos a los arreactivos frente a la estimulación.

Se promedió la T.A.D. basal con los valores obtenidos durante las 3 semanas libres de tratamiento y de acuerdo a ello se los dividió en 3 grupos: Grupo I: 91 a 105 mmHg; Grupo II: 106 a 120 mmHg y Grupo III: mayor 120 mmHg. Concluido el estudio, se sometió a los 32 pacientes al siguiente esquema terapéutico: 1º) 7 días placebo; 2º) 15 días con dieta hiposódica moderada (3 grs. ClNa) más HCT (50 mg/d) y Amilorida (5 mg/d) en una sola toma diaria; 3º) ídem anterior más el agregado de Maleato de Timolol comenzando con 10 mg/d en dos tomas de 5 mg cada una. La dosis se incrementó semanalmente en 10 a 15 mg diarios según respuesta, hasta llegar a 60 mg/d en algunos pacientes; 4º) 15 días de placebo.

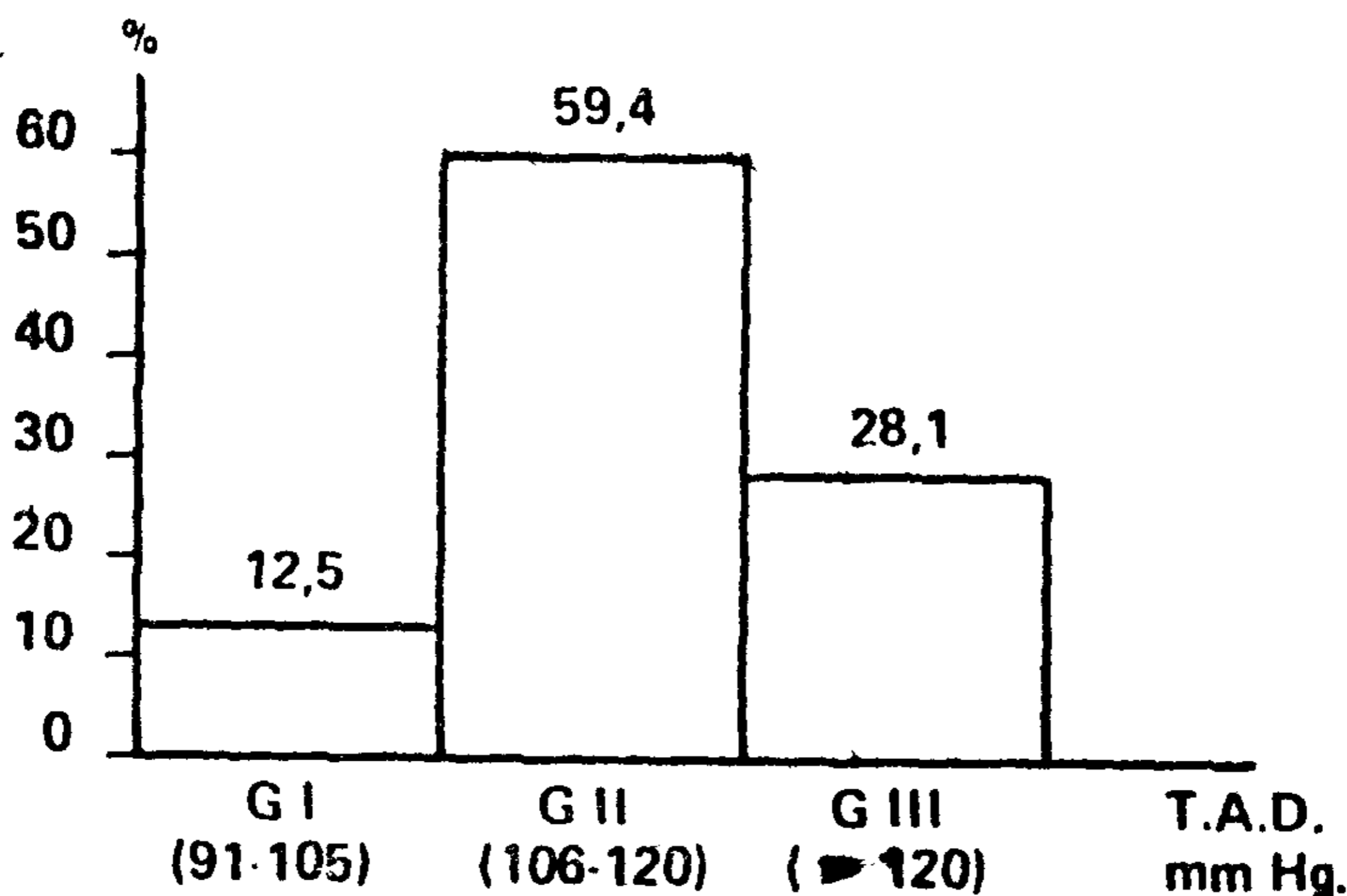
## RESULTADOS

La distribución de los pacientes según los valores de T.A.D., se expresa en la Fig. 1: GI: 12,5%; GII 59,4% y GIII: 28%. La A.R.P.

fue baja en el 28,2%, normal en el 40,6% y elevada en el 31,2%. En la Fig. 2 se expresa la distribución de los pacientes por el grado de H.T.A. diastólica en los distintos grupos según A.R.P.

En la Fig. 3 se grafica la respuesta al tratamiento después de 15 días con dieta hiposódica y salurético (HCT y A) y después de 30 días con dieta hiposódica, salurético y timolol. Se observa que el tratamiento deplecionante produjo una disminución del porcentaje de pacientes de los G II y III que pasaron a engrosar el GI, pero ningún enfermo normalizó la P.A. En cambio al agregar a esa terapéutica el maleato de timolol, se normalizaron los valores tensionales en el 54,8% de los casos, con marcada disminución de los G II y III que eran los más numerosos antes del tratamiento. En el Cuadro 1 figuran los valores tensionales promedio sistólicos y diastólicos en posición supina previos al tratamiento y la respuesta al mismo. Como puede verse, con tratamiento deplecionante el descenso de la P.A. alcanza un valor promedio de 15,2 mmHg para la presión sistólica y de 4,8 mmHg para la presión diastólica y al agregar maleato de timolol el descenso alcanzó a 40,7 mmHg para la sistólica y 23,9 mmHg para la diastólica. En las Fig. 4 a), b) y c) se encuentra la distribución según el grado de T.A.D. en los tres grupos de pacientes clasificados

**DISTRIBUCION EN GRADOS  
SEGUN T.A.D (SOBRE 32 CASOS)**



**FIG. 1**

DISTRIBUCION SEGUN GRADOS DE T.A.D. Y A.R.P.

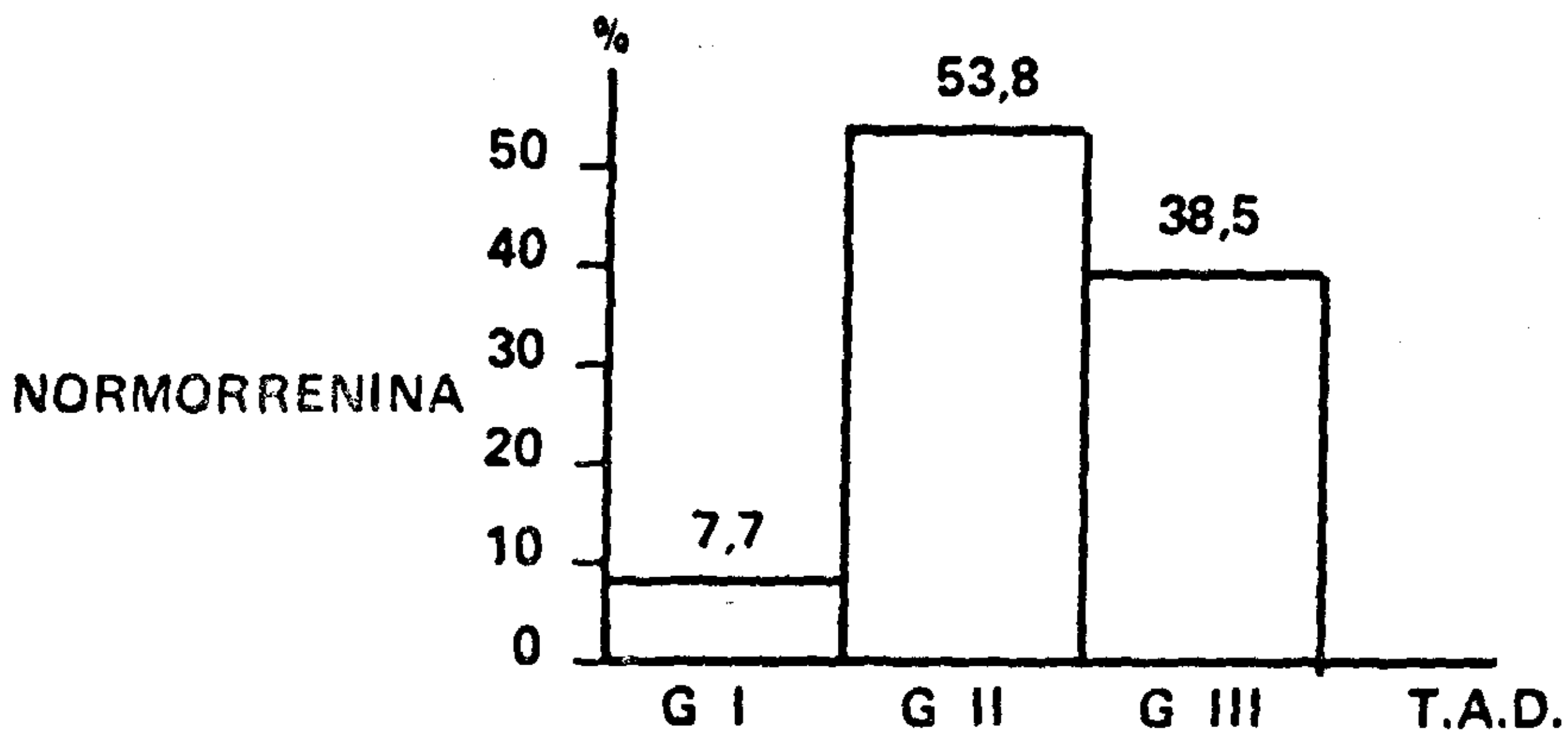
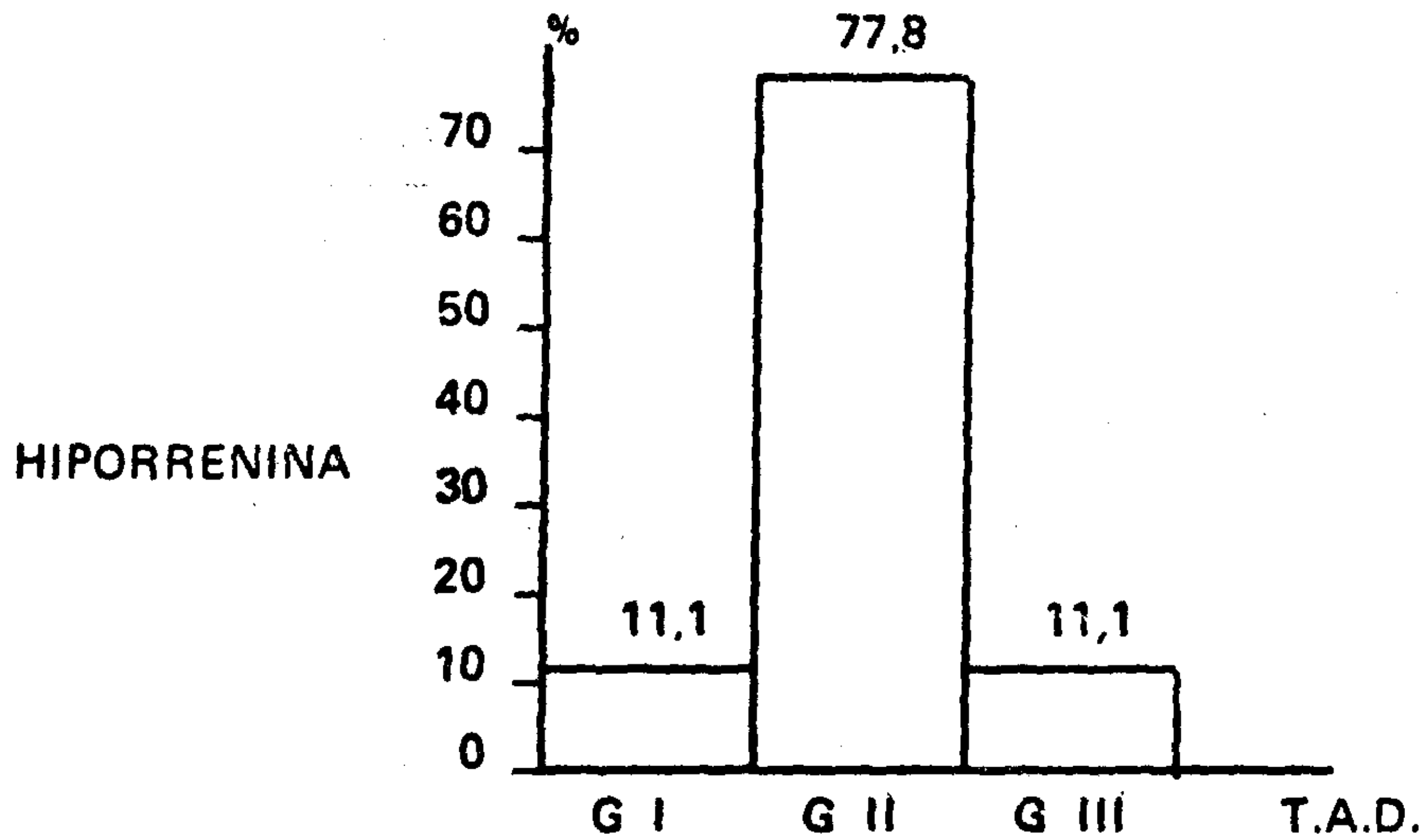
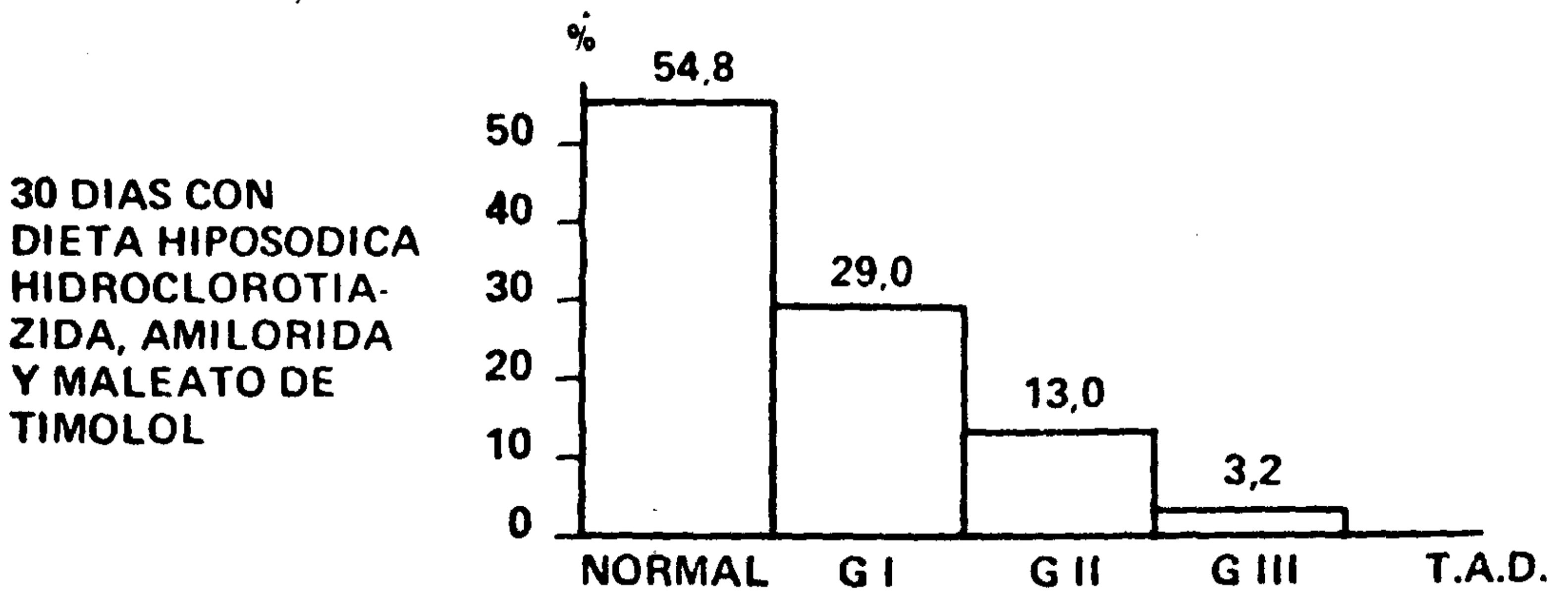
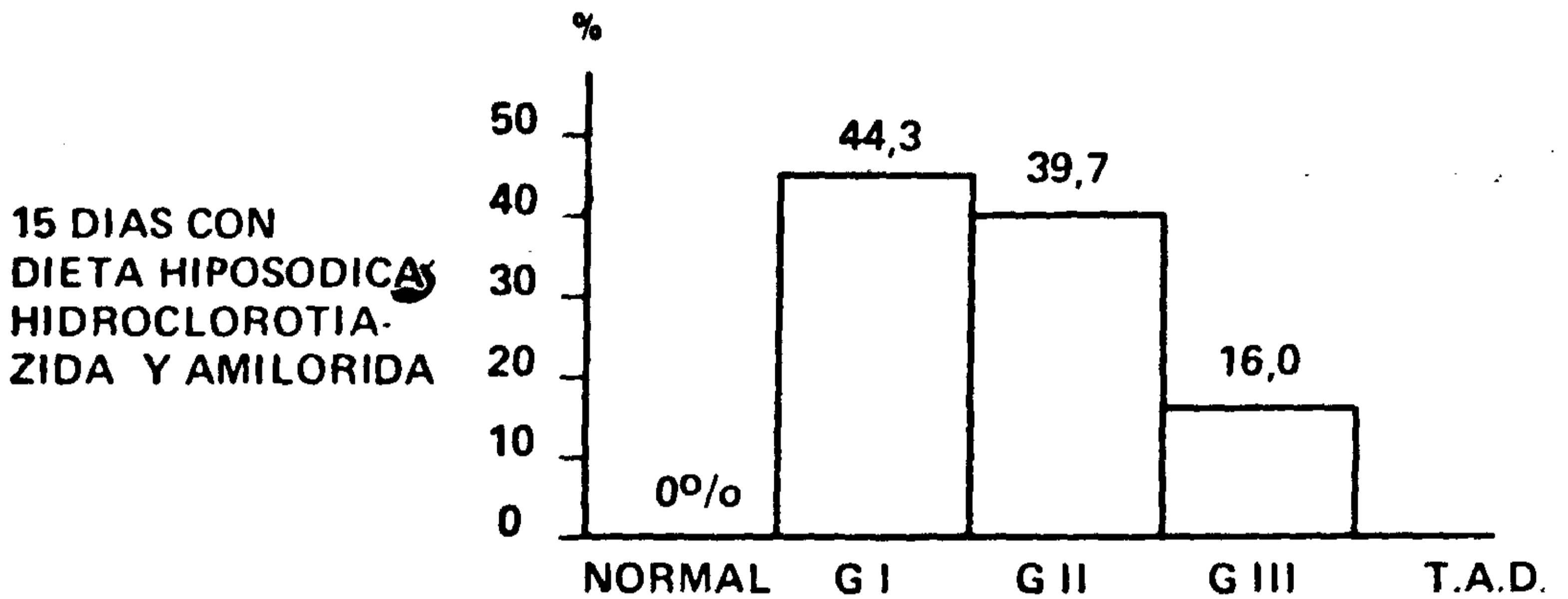
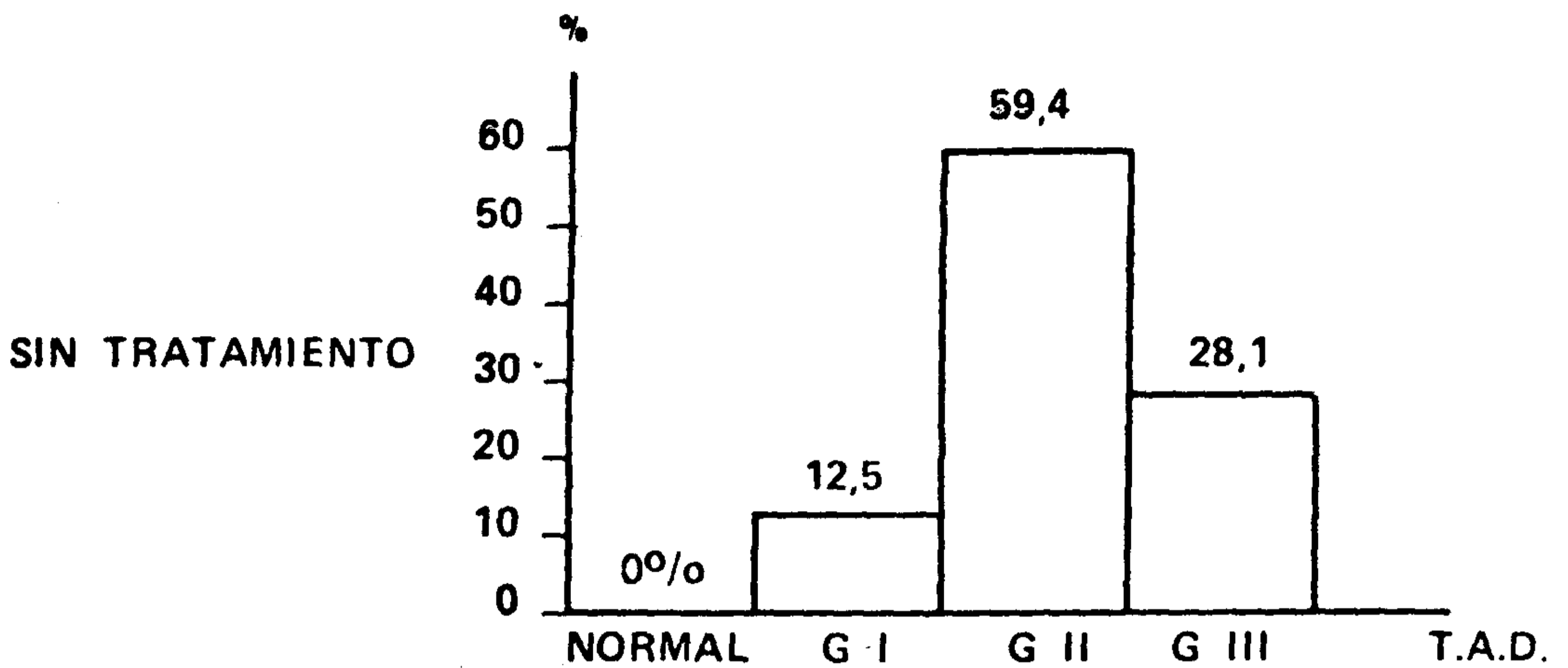


FIG. 2.

**RESPUESTA A LA TERAPEUTICA  
DEPLECIONANTE Y BETA BLOQUEANTE**



**FIGURA 3**

RESPUESTA A LA TERAPEUTICA SEGUN A.R.P.

NORMORRENINA

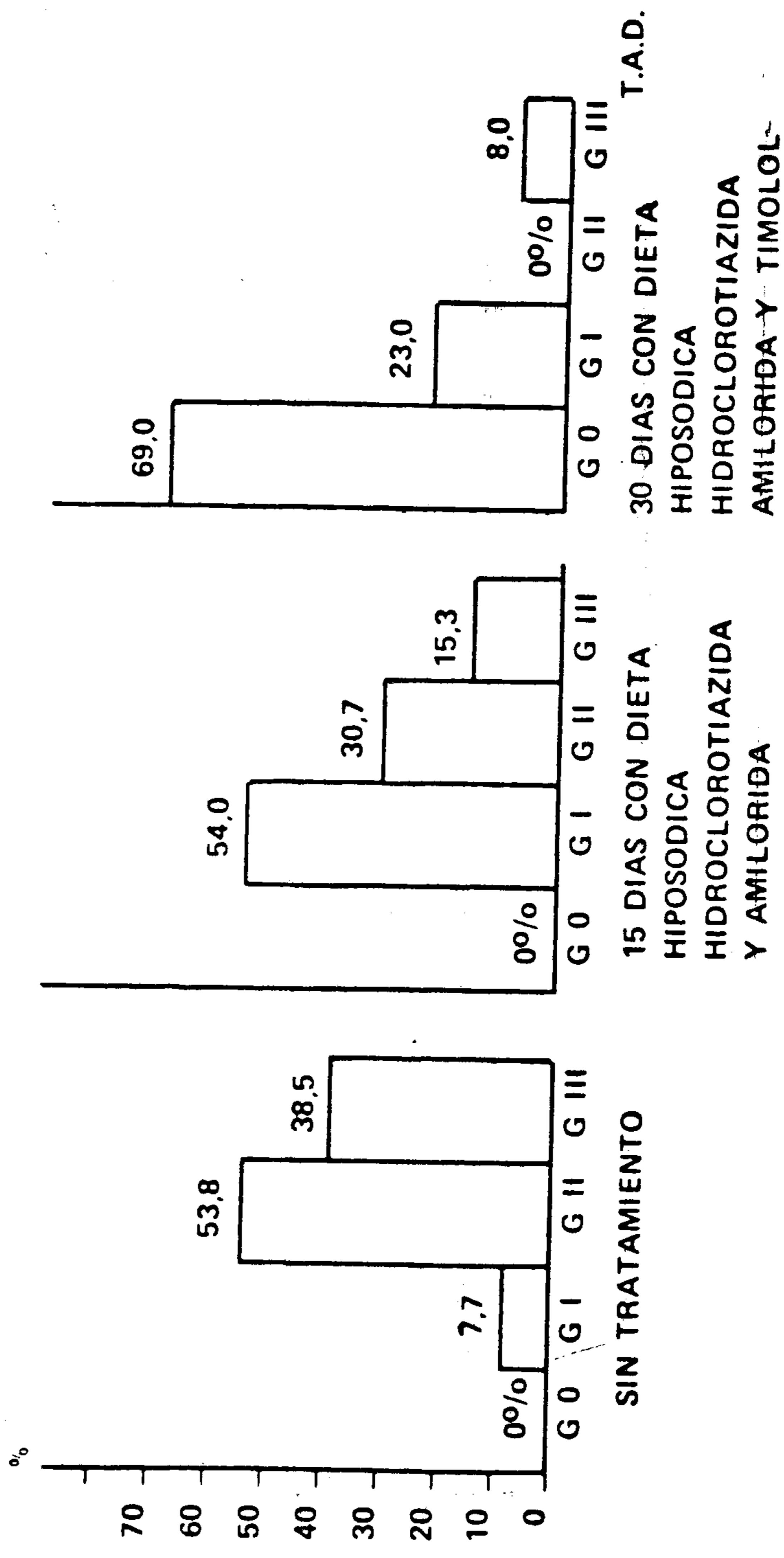


FIG 4a

RESPUESTA A LA TERAPEUTICA SEGUN A.R.P.

HIPORRENINA

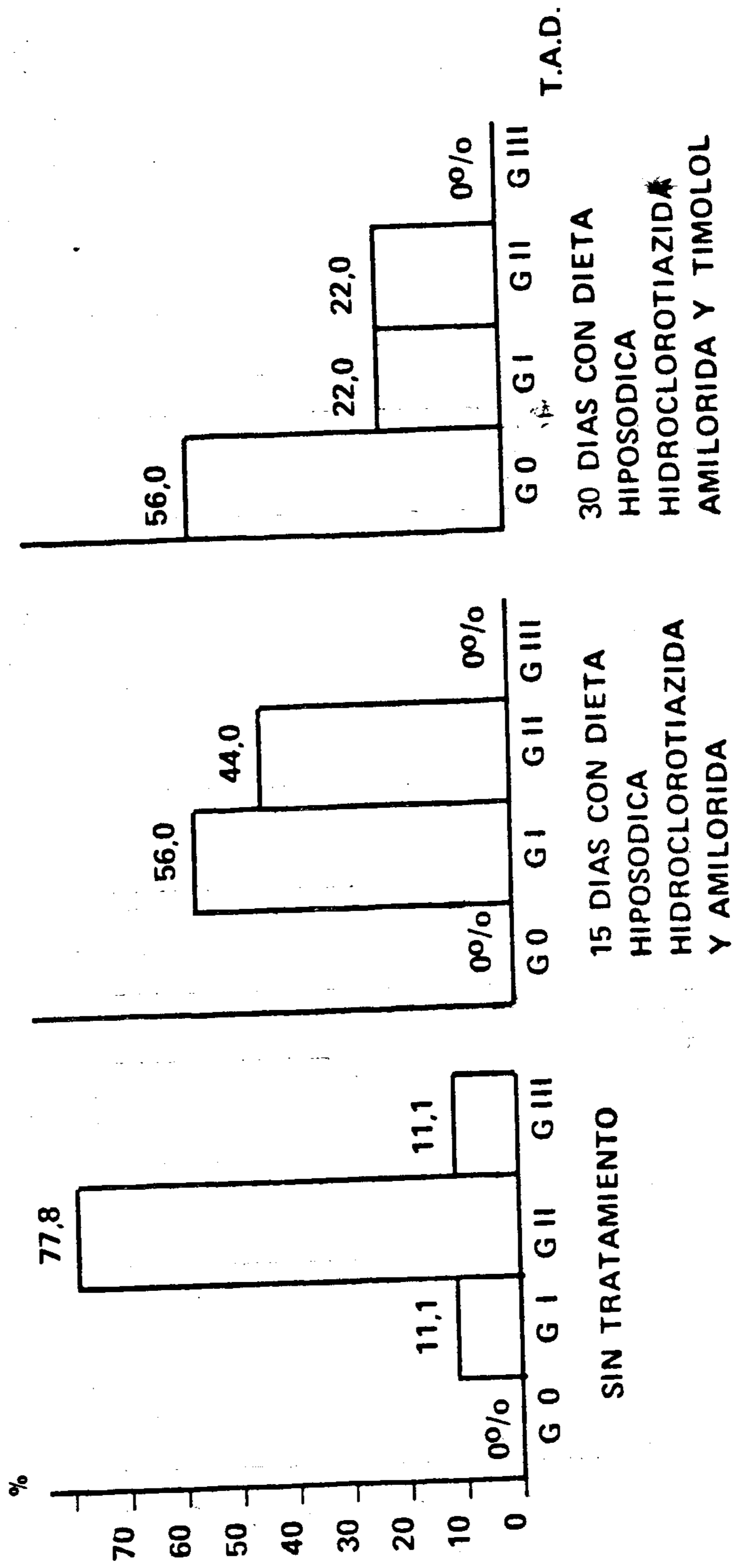


FIG. 4b

RESPUESTA A LA TERAPEUTICA SEGUN A.R.P.

H I P E R R E N I N A

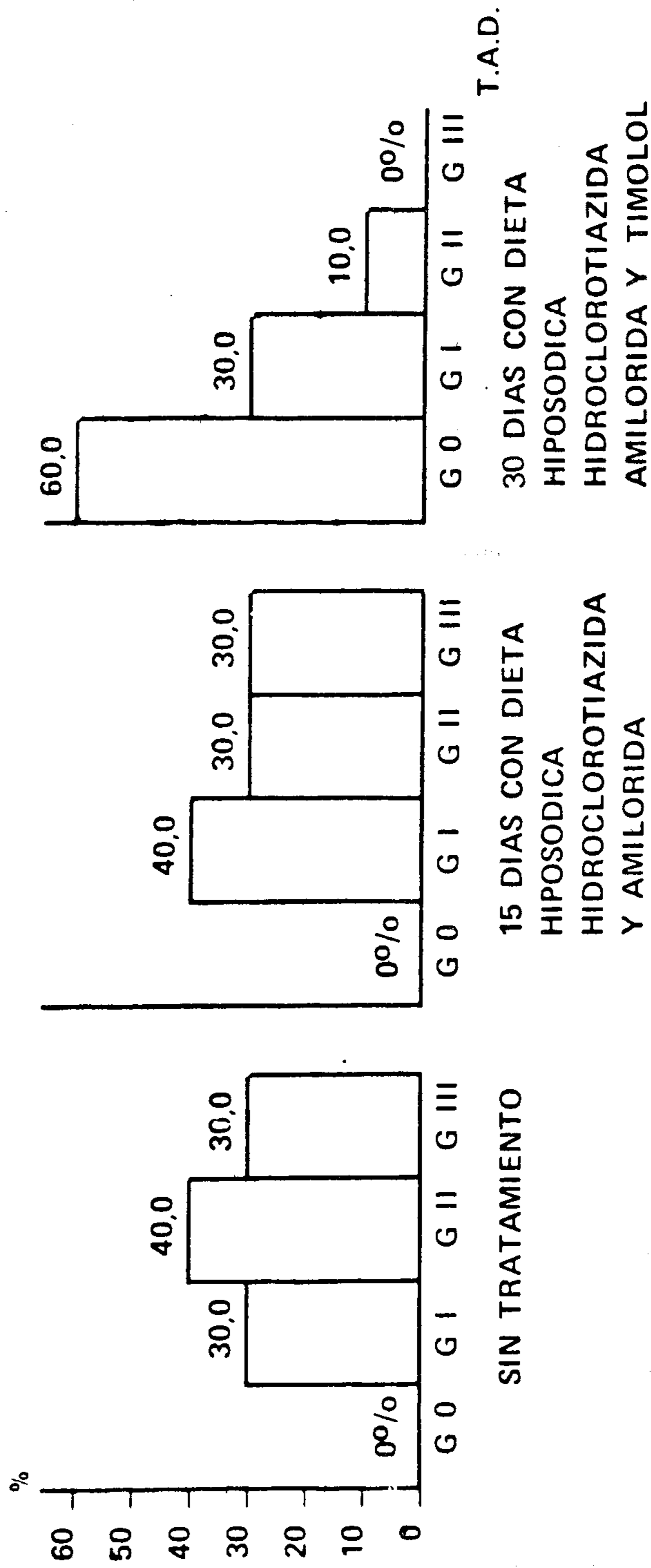


FIG. 4c



RESPUESTA A LA TERAPEUTICA

P.A.	Previo al Tratamiento	Dieta hiposódica más HCT y Amilorida	Dieta hiposódica, HCT y Amilorida, y Maleato de Timolol
S	195.8 ± 27.4	180.6 ± 34.3	155.1 ± 35.5
	0.025 < P < 0.05		P < 0.001
D	116.1 ± 13.8	111.3 ± 14.5	92.2 ± 12.3
	No signific.		P < 0.001

por A.R.P. y la respuesta al tratamiento. En el grupo normorreninémico se observa una mejoría de la situación al utilizar saluréticos con incremento del GI a expensas de la disminución de los otros dos, aunque ningún paciente normalizó la P.A. En el grupo hiporreninémico la respuesta es similar. Por último, en el grupo hiperreninémico no se observa ninguna respuesta significativa en lo que respecta a mejoría o agravación de la hipertensión.

En cambio los resultados se modificaron significativamente al agregar maleato de timolol, pues se normalizó la P.A. en el 69%, 60% y 56% de los pacientes en los grupos con normo, hiper e hiporreninemia respectivamente. Por último, al sustituir la medicación beta bloqueante por placebo durante 15 días, hubo un aumento significativo de las cifras tensionales en todos los pacientes.

En general el tratamiento diurético y beta bloqueante fue muy bien tolerado y los pacientes no comunicaron espontáneamente efectos colaterales severos durante el mismo. Sin embargo, al ser interrogados 6 pacientes refirieron dificultad en conciliar el sueño nocturno; 4 pacientes manifestaron parestesias y frialdad de miembros superiores; 2 pacientes, epigastralgia y diarrea; 1 paciente acusó fatiga y debilidad moderadas. Ninguna de estas manifestaciones obligó a la suspensión del timolol.

**DISCUSION**

La participación del mecanismo renina-angiotensina en la H.E. ha merecido últimamente especial atención. La determinación de la A.R.P. en la H.E. ha permitido detectar tres grupos fundamentales. Así, entre el 20 y el 30% de los hipertensos esenciales presenta valores de A.R.P. inferiores a la normalidad (2, 3), aproximadamente el 15% ten-

dría valores elevados (3) y el resto valores normales. En un estudio recientemente realizado en 110 casos con H.E. comprobamos la siguiente distribución: hiporreninemia en el 36,5% de los casos, normorreninemia en el 39,2% e hiperreninemia en el 24,3%. La existencia de los tres grupos mencionados ha conducido a especulaciones fisiopatológicas, pronósticas y terapéuticas. Así, la H.E. que cursa con A.R.P. baja sería fundamentalmente volumen dependiente (4), presentaría un curso mucho más benigno, con una incidencia baja de accidentes cerebrovasculares o cardiopatía hipertensiva grave y sería más sensible a la terapéutica deplecionante de volumen. En cambio, la H.E. hiperreninémica constituiría una forma vasoconstrictora más grave, prólogo de la hipertensión acelerada o maligna (4) y en ella la hiperreninemia constituiría un factor de riesgo importante (4). Las medidas deplecivas aisladas serían inútiles o contraproducentes al aumentar la renina. Sin embargo, la hipótesis patogénica y terapéutica expuesta se presta a la controversia y no existen bastantes evidencias que permitan aceptarla en todos sus aspectos. Nuestras comprobaciones señalan que en los pecientes con hiporreninemia el tratamiento deplecivo no normalizó la P.A. en ningún paciente; sólo se observó una mejoría significativa ya que aumentaron los casos con GI a expensas de los G II y III. Algo similar ocurrió en el grupo con renina normal, mientras que los pacientes con A.R.P. alta no mostraron ni mejoría ni agravación con respecto al estado previo al tratamiento.

En cambio, al agregar maleato de timolol, se normalizó la P.A. en el 56% de los hiporreninémicos y en el 60% de los hiperreninémicos. Se ha señalado que el tratamiento deplecionante del volumen normaliza la P.A. en los dos tercios de los pacientes con hipor-



reninemia (5, 6) hecho que confirmaría la fuerte dependencia del volumen de éstos y en el tercio de los normorreninémicos por la misma causa. Nuestras comprobaciones no concuerdan con esas afirmaciones ya que si bien ocurrió una mejoría significativa y similar en ambos grupos, sólo fue parcial, sin normalización de las cifras tensionales. Con respecto al grupo con hiporreninemia existen acentuadas controversias. Se ha postulado que en esos pacientes podría existir un exceso de mineralocorticoide no identificado que podría ser responsable de la supresión de la renina y la elevación de la P.A. (7, 8, 9). Sin embargo, se ha demostrado que el exceso de mineralocorticoides puede comprobarse en muy pocos casos (10). Por otra parte, contrariamente a lo que ocurre en el aldosteronismo primario, situación en la que el exceso de mineralocorticoides es claramente responsable, en la mayoría de los casos de H.E. con renina baja no se comprueba expansión del fluido extracelular, del volumen plasmático o del Na intercambiable (11, 12). Se ha señalado que propablemente la mayoría de los casos con H.E. hiporreninémica refleja simplemente la adaptación renal a la hipertensión (13)

Parece evidente que el grupo con hiporreninemia no es homogéneo y que varios factores pueden participar en su mecanismo, entre ellos la hipertensión en sí misma, la falta de supresión de la aldosterona y eventualmente sutiles alteraciones en el metabolismo del sodio (3). Se ha señalado (3, 5) que los pacientes con H.E. hiporreninémica son resistentes a los beta bloqueantes. En nuestros pacientes, el agregado de beta bloqueante produjo efecto terapéutico evidente, pero puede argüirse que el tratamiento deplecionante previo y simultáneo modificó el perfil humoral, elevando la renina. Sin embargo, estos pacientes habían demostrado arreactividad a la restricción salina más fursemida. Puede presumirse, por lo tanto, que el efecto terapéutico se produjo a pesar de la hiporreninemia. El efecto beneficioso del agregado del maleato de timolol fue evidente en todos los grupos cualquiera fuera el nivel de renina. Nuestras observaciones concuerdan con quienes sostienen que la acción antihipertensiva de los betabloqueantes no estaría relacionada con el efecto antirrenina (14, 15).

Existe consenso general sobre el efecto potenciador de los saluréticos agregados a

otras drogas antihipertensivas. Por otra parte, nuestras observaciones concuerdan con lo sostenido por Geyskes (16) en el sentido de que la asociación de salurético y beta bloqueador es altamente efectiva en la H.E. Debe señalarse al respecto que las drogas antihipertensivas no saluréticas tienden a producir balance salino positivo, expansión del fluido extracelular, volumen dependencia y resistencia al tratamiento.

El agregado de saluréticos es fundamental para evitar esta circunstancia. El maleato de timolol demostró en el presente estudio su eficacia antihipertensiva, con pocos trastornos secundarios que no obligaron a la suspensión de la droga.

#### SUMMARY

#### TIMOLOL MALEATE ACTION ASSOCIATED TO HYPOSODIC DIET AND SALURETICS IN TREATMENT OF ESSENTIAL HYPERTENSION (E.H.) IN RELATIONSHIP WITH PLASMATIC RENIN ACTIVITY (PRA)

32 E.H. patients were selected for this study, whose average age was  $45,6 \pm 16$  years and hypertension duration ranged from 2-15 years. Patients were classified according to D.B.P. level in three groups: Group I: 91 to 105 mmHg, Group II: 106 to 120 mmHg, Group III: above 120 mmHg. A O level was also considered with those patients whose D.B.P. normalized with treatment.

Before treatment the patients were distributed as follows: G. I 12,9 %, G. II 61,3 %, G. III 25,8 %.

In all patients P.R.A. in peripheric blood was evaluated by radioimmunoassay at the end of a 7-day-treatment with 7 grs. of CINA, relating the value obtained with Na excretion. A 40,6 % of the patients presented normal P.R.A., 31,2 % increased, and 28,2 % low.

The established therapeutic plan was as follows: 1º) 7 days of placebo; 2º) 15 days with moderate hyposodic diet (3 grs. CINA daily) plus HCT (5 mg. daily) plus amiloride (5 mg. daily); 3º) 30 days with previously treatment plus Timolol Maleate at an average dosis of 20,5 mg. daily (range between 10 and 60 mg. daily); 4º) 15 days placebo.

No significant changes occurred during the placebo period; at the end of the period with hyposaline diet and saluretics, no patients had normalized A.P., being observable an increase in patients with G. I (44,3 %) and a correlative decrease of G. II and G. III (39,7 % and 16 % respectively). After 30 days of adding Timolol Maleate, 54,8 % of the patients normalized their A.P., 29 % were in G. I and patients in G. II and G. III had a significant decrease.

In the groups of patients with increased renin activity and normal renin activity

was proved an increase in the number of patients in G.I (56 and 54 % respectively) at the expense of G.II and G.III with volume decreased treatment but no patients had normalized its A.P. Instead, no changes were observed in the group with increased renin activity. In the three groups according to P.R.A. the addition of Timolol Ma'cate produced an important decrease of tension values with normalization of A.P. in 69 %, 60 % and 56 % of patients with normal, increased and decreased renin activity respectively. When B-Blockers were interrupted and substituted by placebo during 15 days, a significant increase of A.P. was observed in all patients.

In general, the treatment was well tolerated, presenting in a few patients slight side effects (interference with sleep (6), paresthesias, and limbs coldness (4), digestive troubles (22, weakness (1)).

### BIBLIOGRAFIA

1. Prichard, B. N. C. y Gillam, P. M. S.: Br. Med. J. 2: 725, 1964.
2. Dunn, J. y Tammer, R. L.: Kidney Int. 5: 317, 1974.
3. Bühler, F. R.; Burkart, F.; Lutold, B. E.; Kung, M.; Marbet, G. y Pfisterer, M.: Am. J. Card. 36: 653, 1975.
4. Laragh, J. H.: Am. J. Med. 55: 261, 1973.
5. Laragh, J. M.: Am. J. Med. 61: 797, 1976.
6. Vaughan, E. D. (Jr.); Laragh, J. H. y col.: Am. J. Cardiol. 32: 523, 1973.
7. Schalekamp, M. A.; Beevers, D. G.; Briggs, J. D.; Brown, J. J.; Davies, D. L.; Fraser, R.; Lebel, M. y col.: Am. J. Med. 55: 379, 1973.
8. Carey, R. M.; Douglas, J. L.; Schweikert, J. R. y Little, G. W.: Arch. Intern. Med. 130: 849, 1972.
9. Spark, R. F. y Melby, J. C.: Ann. Intern. Med. 75: 381, 1971.
10. Beevers, D. G.; Brown, J. J.; Fraser, R.; Lever, A. F.; Morton, J. J.; Robertson, J. I. S. y col.: Kidney Int 8: 181, 1975
11. Lebel, M.; Schalekamp, M. A. y col.: Lancet. 2: 308, 1974.
12. Schalekamp, M. A.; Lebel, M. y col.: Lancet 2: 310, 1974.
13. Brown, J. J.; Lever, A. F. y col.: Lancet, 2: 320, 1974.
14. Delorme, A.; Guyene, P. T.; Carcol, P. y col.: Am J. Med. 61: 725, 1976.
15. Lewis, P.: Am. J. Med. 60: 837, 1976.
16. Geyskes, G.; Boer, P.; Leenen, F. H. y Dorhoutmees, E. J.: Circ. Res. 36-37 (Suppl. I) 248, 1975.