

### III. EFECTO DE UN BLOQUEANTE BETA-ADRENÉRGINICO SOBRE LA TENSION ARTERIAL Y EL METABOLISMO DE LOS LIPIDOS. EVALUACION A LOS 2, 6 Y 12 MESES DE TRATAMIENTO

**Dr. Raúl Abaurre,** Jefe de Trabajos Prácticos

**Dra. Elcira Maneschi,** Jefa de Trabajos Prácticos

Cátedra de Clínica Médica II, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

#### RESUMEN

En el presente trabajo se evaluó el efecto de un bloqueante beta-adrenérgico, maleato de timolol, sobre la tensión arterial (TA) y el metabolismo de los lípidos y ácido úrico. Se seleccionaron al azar veinte pacientes hipertensos, doce hombres y ocho mujeres, en edades entre 41 y 62 años. Se efectuó una evaluación clínica y de laboratorio antes y al finalizar los 2, 6 y 12 meses de tratamiento con maleato de timolol. Los pacientes no tuvieron restricciones dietéticas y se les suspendió toda medicación 2 semanas antes de comenzar el estudio. Al comienzo la TA sistólica promedio fue de  $161 \pm 9$  mm de Hg y la diastólica de  $107 \pm 8$  mm de Hg. A los 2, 6 y 12 meses la TA sistólica descendió a  $146 \pm 9$ ,  $142 \pm 8$  y  $141 \pm 7$  ( $p < 0,0005$ ) y la diastólica a  $89 \pm 5$ ,  $88 \pm 7$  y  $90 \pm 6$  ( $p < 0,0005$ ), respectivamente. De los veinte pacientes, doce tenían hiperlipemia (HLP): dos tipo IIa, cuatro tipo IIb y seis tipo IV. En los pacientes con HLP tipo IV y tipo IIb, el colesterol y los triglicéridos se normalizaron a los 2 meses, manteniéndose sin variaciones significativas a los 12. En el tipo IIa, el colesterol se normalizó a los 6 meses. En los normales, el colesterol y los triglicéridos bajaron levemente. El ácido úrico disminuyó inicialmente elevándose significativamente a los 12. Se destacan el descenso de la TA y la modificación en los lípidos coincidentes con la administración del bloqueante beta-adrenérgico.

#### SUMMARY

In patients with arterial hypertension abnormalities in carbohydrate, lipid and uric acid metabolism are more frequent. The action of beta-adrenergic blocker, timolol maleate, upon the arterial pressure, lipids and uric acid was studied. Twelve male and eight female patients, aged 41 to 62 years, were selected for the study. No dietary changes were introduced. The drug was administered in doses ranging from 10 to 60 mg daily. The arterial pressure and laboratory controls were carried out at 2, 6 and 12 months. The mean systolic arterial pressure decreased from  $161 \pm 9$  mm of Hg to  $140 \pm 7$  mm of Hg ( $p < 0.0005$ ), and diastolic from  $107 \pm 8$  mm of Hg to  $90 \pm 6$  mm of Hg ( $p < 0.0005$ ). Twelve patients had hyperlipidemic: two type IIa, four type IIb and six type IV. Timolol induced a sustained and significant lowering of triglycerides (33.9 %) and cholesterol (16 %). Uric acid decreased at two months and then increased significantly at twelve months. It is pointed out the reduction of lipids and changes in serum uric acid during the administration of timolol. Further study of these responses may provide increased understanding of timolol action and of pathogenesis of some type of hyperlipidemia.

#### INTRODUCCION

El efecto antihipertensivo del bloqueante beta-adrenérgico, maleato de timolol fue evaluado en un grupo de pacientes con hipertensión arterial leve o moderada, no complicada. Además, como en los pacientes hipertensos los trastornos metabólicos, hiperlipemia, hiperuricemia y alteración del metabolismo de los carbohidratos son frecuentes, se evaluó el efecto de este nuevo agente bloqueante beta-adrenérgico sobre los parámetros mencionados.

#### MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron al azar veinte pacientes hipertensos, de un consultorio de clínica médica, doce hombres y ocho mujeres. Sus edades fluctuaban entre 41 y 62 años, con un promedio de 62 años, y sus pesos no sobrepasaron el 10 % correspondiente a la talla, edad y sexo.

Todos los pacientes fueron evaluados clínicamente mediante la anamnesis, examen físico y estudios de laboratorio.

Se excluyeron del estudio los siguientes pacientes: con hipertensión arterial maligna, con insuficiencia cardíaca, shock, asma bronquial, blo-

queos A-V, bradicardia sinusal por debajo de 56 latidos por minuto e infarto de miocardio. También fueron excluidos pacientes con antecedentes de accidente vascular previo y diabetes mellitus tratada con insulina y/o hipoglucemiantes orales.

Se consideró hipertensión arterial todo valor de la tensión sistólica mayor de 140 mm de Hg y/o de la diastólica mayor de 90 mm de Hg, repetidas en dos tomas consecutivas, separadas por un intervalo de 10 días. La tensión arterial y la frecuencia cardíaca se controlaron en posición de decúbito y de pie, durante el período de placebo y durante el tratamiento.

Se incluyeron en el grupo de hipertensos leves aquellos pacientes cuyas presiones diastólicas oscilaban entre 95 y 105 mm de Hg, y moderados entre 105 y 120 mm de Hg.

Los exámenes complementarios incluyeron Rx de tórax, ECG y fondo de ojo. Las determinaciones de laboratorio consistieron en: colesterol,<sup>(1)</sup> triglicéridos,<sup>(2)</sup> glucosa,<sup>(3)</sup> ácido úrico,<sup>(4)</sup> urea, sodio, potasio y cloro en sangre. Las lipoproteínas se determinaron por fraccionamiento electroforético en Cellologel.<sup>(5)</sup> La clasificación de la hiperlipoproteinemia se realizó según criterio de Fredrickson.<sup>(6)</sup>

Estos estudios se efectuaron antes de iniciar el tratamiento y al finalizar los 2, 6 y 12 meses después del mismo. Las muestras de sangre se obtuvieron con un ayuno de 12 horas y 24 horas sin bebidas alcohólicas.

La droga activa se administró en tabletas de 10 mg, en dos tomas diarias y en dosis crecientes de 5 mg por semana, no sobrepasando la dosis máxima de 60 mg. El placebo se administró en igual forma durante 2 semanas.

A los pacientes se les suspendió toda medicación antihipertensiva o que pudiera alterar el metabolismo de los lípidos, 2 semanas antes de iniciar el estudio. Los pacientes no tenían restricciones dietéticas y no se modificó durante el período de estudio.

La eficacia terapéutica se evaluó mediante un estudio clínico de ciego simple, con placebo y medicación, utilizando cada paciente como control de sí mismo. Los datos estadísticos se procesaron según el test de Student.

## RESULTADOS

Antes de iniciar el estudio los valores de la tensión arterial sistólica variaban entre 150 y 180 mm de Hg, con un valor promedio de  $161 \pm 9$  mm de Hg, y la diastólica entre 100 y 120 mm de Hg, con una media de  $107 \pm 8$  mm de Hg. No se observaron variaciones significativas durante el período de placebo y entre las presiones de decúbito y de pie.

### VARIACIONES DE LA TENSION ARTERIAL CON EL TRATAMIENTO

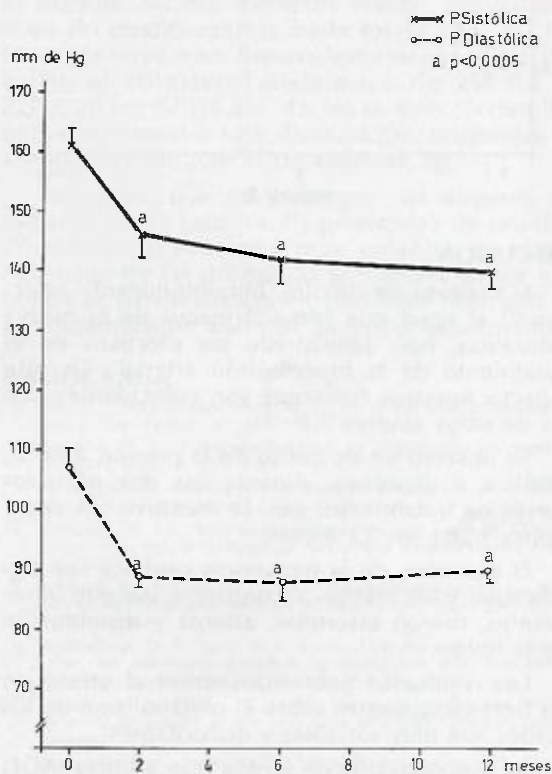


Figura 1

Al finalizar los 2, 6 y 12 meses de tratamiento la tensión arterial sistólica descendió a  $146 \pm 9$ ,  $142 \pm 8$  y  $140 \pm 7$  mm de Hg ( $p < 0,0005$ ) y la diastólica a  $89 \pm 5$ ,  $88 \pm 7$  y  $90 \pm 6$  mm de Hg ( $p < 0,0005$ ), respectivamente (fig. 1).

La frecuencia cardíaca disminuyó de  $85 \pm 4$  a  $73 \pm 4$  latidos/minuto a los 2 meses de tratamiento ( $p < 0,0005$ ), manteniéndose en esos valores a los 6 y 12 meses (fig. 2).

### VARIACIONES DE LA FRECUENCIA CARDIACA CON EL TIEMPO DE TRATAMIENTO

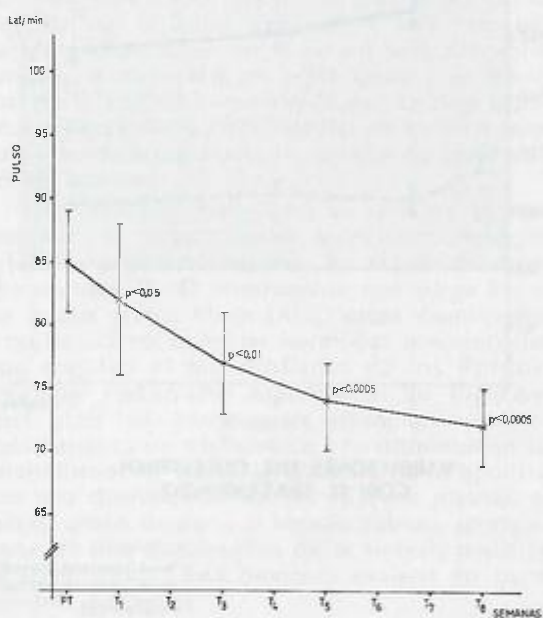


Figura 2

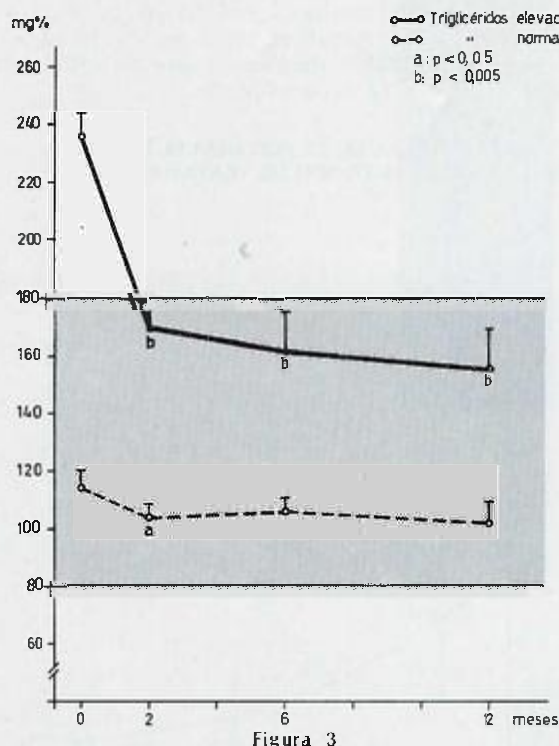
De los veinte pacientes, doce tenían hiperlipemia: dos tipo IIa, cuatro tipo IIb y seis tipo IV.

En los pacientes con hipertrigliceridemia, los triglicéridos descendieron de  $236 \pm 25$  a  $170 \pm 29$  mg % ( $p < 0,0005$ ) a los 2 meses, a  $162 \pm 42$  mg % a los 6 meses ( $p < 0,0005$ ) y a  $156 \pm 41$  mg % ( $p < 0,0005$ ) a los 12 meses de tratamiento (fig. 3). En los enfermos con valores normales de triglicéridos séricos se observó una pequeña disminución (de  $114 \pm 16$  a  $104 \pm 10$  mg %) ( $p < 0,05$ ) a los 2 meses de tratamiento, no sufriendo mayores modificaciones durante los controles restantes (fig. 3).

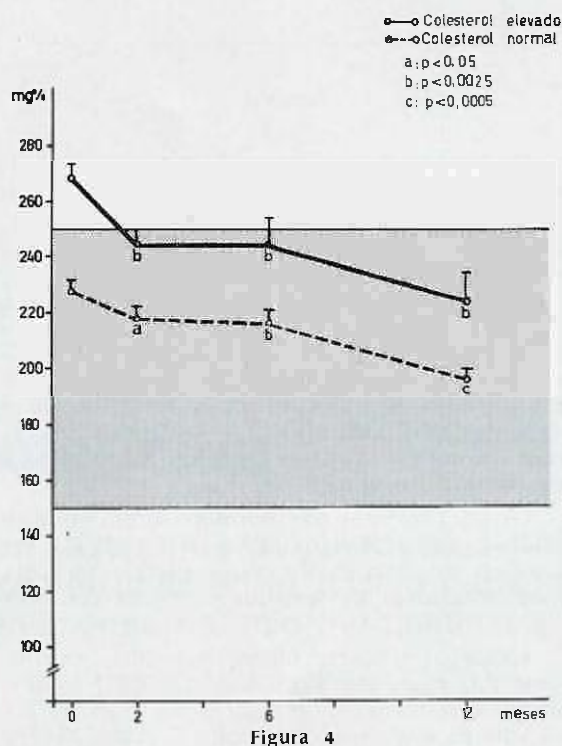
En los pacientes con normocolesterolemia se observó una caída significativa ( $p < 0,0025$ ) a los 2 meses de tratamiento, no sufriendo mayores modificaciones durante los controles restantes (fig. 3).

En los pacientes con hipercolesterolemia se observó una caída significativa ( $p < 0,0025$ ) a los 2 meses de tratamiento ( $268 \pm 7$  a  $245 \pm 15$  mg %), los valores se mantuvieron a los 6 meses ( $245 \pm$

### VARIACIONES DE LOS TRIGLICERIDOS CON EL TRATAMIENTO



### VARIACIONES DEL COLESTEROL CON EL TRATAMIENTO

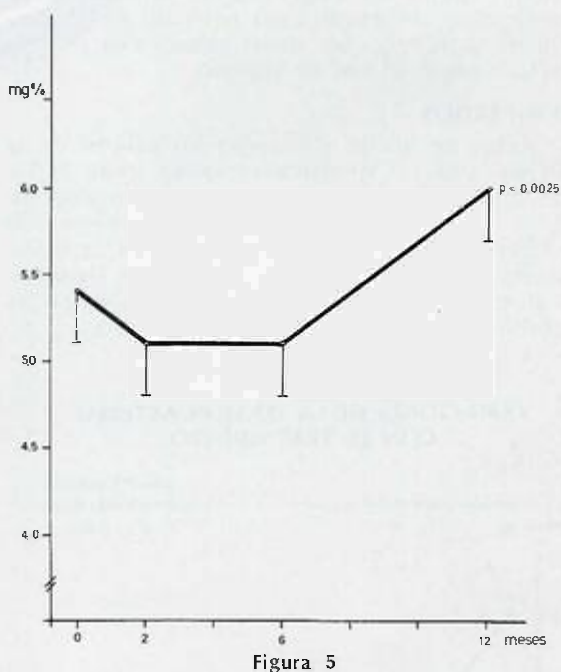


26 mg %,  $p < 0,0025$ ) y disminuyeron nuevamente a los 12 meses ( $225 \pm 28$  mg %,  $p < 0,0025$ ) (fig. 4).

El ácido úrico sérico descendió, aunque no significativamente, a los 2 y 6 meses de tratamiento (de  $5,4 \pm 1,3$  a  $5,1 \pm 1,2$  mg %), observándose un aumento significativo ( $6,0 \pm 1,2$  mg %,  $p < 0,0025$ ) en el control a los 12 meses (fig. 5).

Los restantes estudios de laboratorio no mostraron variaciones significativas con el tratamiento.

### VARIACIONES DEL ACIDO URICO CON EL TRATAMIENTO



### DISCUSION

El maleato de timolol, beta-bloqueante selectivo,<sup>(7)</sup> al igual que otros fármacos de la misma naturaleza, han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la hipertensión arterial. En este aspecto nuestros hallazgos son coincidentes con los de otros autores.<sup>(7, 8)</sup>

Se observó un descenso de la presión arterial, sistólica y diastólica, durante los dos primeros meses de tratamiento, que se mantuvo sin variaciones hasta los 12 meses.

El descenso de la frecuencia cardíaca fue significativo y los efectos secundarios, aunque infrecuentes, fueron insomnio, astenia y disminución de la libido.

Los resultados publicados sobre el efecto de los beta-bloqueantes sobre el metabolismo de los lípidos son muy variables y discordantes.

La concentración de ácidos grasos libres (AGL) en plasma está disminuida en condiciones basa-

les y después de la estimulación de la lipólisis provocada por la administración de drogas simpaticomiméticas<sup>(9)</sup> estados emocionales<sup>(10)</sup> e hipoglucemia.<sup>(9, 11)</sup> Newman<sup>(12)</sup> encontró un descenso de los AGL después de la administración de propanolol y acebutolol, pero no observó modificaciones con el metoprolol. Day y col.<sup>(13)</sup> hallaron que los AGL descendían durante los tres primeros meses con la administración de atenolol y propanolol, pero retornaban a valores normales a los 6 meses.

Respecto de los triglicéridos, los hallazgos también han sido discordantes.<sup>(10, 11, 13, 14)</sup> Waal-Manning y Simpson<sup>(15)</sup> han publicado un aumento de los triglicéridos plasmáticos en ayunas durante la administración de propanolol, metoprolol y atenolol.

Ghosh y col.<sup>(16)</sup> no observaron cambios en los lípidos plasmáticos de pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio y que fueron tratados con practolol durante 1 año.

Taggart y col.<sup>(10)</sup> observaron que el incremento de los AGL, triglicéridos y catecolaminas causados por un stress emocional era suprimido por la administración previa de una dosis de oxprenolol.

En cuanto al colesterol, aquellos autores que lo han estudiado, no han detectado cambios durante la administración de beta-bloqueantes.<sup>(11, 14, 15, 16)</sup>

En nuestros pacientes con hipertrigliceridemia (tipo IIb y IV), los triglicéridos descendieron progresivamente de  $226 \pm 25$  a  $156 \pm 41$  mg % (31 %) a los 12 meses (fig. 3). En los normotrigliceridémicos los valores descendieron levemente durante los dos primeros meses, manteniéndose sin modificaciones hasta los 12 (fig. 3). En los enfermos con hipercolesterolemia (tipo IIb y IIa), el colesterol disminuyó de  $268 \pm 7$  a  $225 \pm 28$  mg % (16 %). En los normocolesterolémicos se observó una disminución progresiva y significativa durante el tratamiento (fig. 4).

Pensamos que los hallazgos tan dispares se deben a varias razones: 1) protocolos de estudio diferentes; 2) intervalos muy variables de administración de las drogas; 3) la mayoría de los estudios se han realizado en pacientes normales o con hipertensión esencial, pero sin hiperlipemia.

Lloyd-Mostyn y col.<sup>(14)</sup> son los únicos autores que trabajaron con enfermos hiperlipémicos, a los que administraron propanolol y practolol y no encontraron cambios; hay que destacar que su estudio fue de corta duración; 4) los diferentes agentes beta-bloqueantes pueden tener distintos mecanismos de acción sobre los fenómenos metabólicos independientemente de su cardioselectividad. Probablemente el mayor o menor efecto sobre el sistema simpático es el que explicaría la diferencia de resultados relacionados con los lípidos.

No tenemos referencia de trabajos previos con maleato de timolol y lípidos; tampoco hemos encontrado estudios del metabolismo del ácido úrico durante el uso de los beta-bloqueantes. En nuestros enfermos se observó un descenso inicial, con una elevación posterior, bien significativa (fig. 5). No tenemos explicación para este hallazgo, creemos que en el futuro será necesario estudiar la excreción de ácido úrico y la actividad de la enzima xantina-oxidasa. La otra explicación es que las variaciones del ácido úrico puedan estar relacionadas con las que se producen en los lípidos.

Otro aspecto interesante es que no se han comprobado variaciones en la insulina, glucagón y hormona de crecimiento con el uso de beta-bloqueantes.<sup>(13)</sup> El interrogante que surge es: si los ácidos grasos libres (AGL) están disminuidos y no hay cambios en las hormonas mencionadas que regulan el metabolismo de los lípidos, ¿por qué mecanismo aumentarían los triglicéridos? ¿Los beta-bloqueantes estimularían la síntesis hepática de triglicéridos y/o disminuirían su catabolismo? Si existe un bloqueo de la lipólisis, con una disminución de los AGL en plasma, el menor aflujo de éstos al hígado debería acompañarse de una disminución de la síntesis hepática de triglicéridos. Esta hipótesis avalaría en parte nuestros hallazgos.

Para el descenso del colesterol no tenemos explicación. El estudio de las lipoproteínas, del colesterol unido a las distintas fracciones, especialmente a la lipoproteína de alta densidad (HDL) y la de sus productos de metabolismo, aclararán en el futuro si los beta-bloqueantes agravan o mejoran la hiperlipemia, factor de riesgo muy frecuente en los pacientes hipertensos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Zak, B.: "Simple rapid microtechnic for serum total cholesterol". *Am. J. Clin. Pathol.*, 27, 583, 1957.
2. Bernabé, H. E.: "Determinación de triglicéridos en suero". *Bioquím. Clin.*, 7, 281, 1973.
3. Hyvärinen, A.; Nikkila, E. A.: "Specific determination of blood glucose with o-toluidine". *Clin. Chim. Acta*, 7, 140, 1962.
4. Caraway, W. T.: "Uric Acid. Standards Methods of Clinical Chemistry", vol. 4 (Seligson D., ed.), New York Academic Press Inc., 1953.
5. Bertrand, F.; Watelet, M., y col.: "Lipoproteinogramme sur acetate de cellulose gelatinieux en micrometode". *Ann. Biol. Clin.*, 27, 735, 1969.
6. Fredrickson, D. S.; Levy, R. I., y col.: "Fat transport in lipoproteins: An integrated approach to mechanism and disorders". *New Engl. J. Med.*, 276, 32, 94, 148, 215, 273, 1967.
7. Franciosa, J. A.; Freis, E. D., y col.: "Antihypertensive and hemodynamic properties of the new beta-adrenergic blocking agent timolol". *Circulation*, 48, 118, 1973.
8. Franciosa, J. A.; Freis, E. D.: "Normal volumen-minute during timolol treatment in hypertensive patients". *Clin. Pharmacol. Therap.*, 18, 158, 1975.
9. Harms, H. H.; Gooren, L., y col.: "Blockade of isoprenaline-induced changes in plasma renin activity in healthy human subjects, by propranolol, pindolol, practolol, atenolol, metoprolol and acebutolol". *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 5, 19, 1978.
10. Taggart, P.; Carruthers, M., y col.: "Electrocardiogram, plasma catecholamines and lipids, and their modification by oxprenolol when speaking before an audience". *Lancet*, 2, 341, 1973.
11. Deacon, S. P.: "The effects of atenolol and propranolol upon lipolysis". *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 5, 123, 1978.
12. Newman, R. J.: "Comparison of the antilipolytic effect of metoprolol, acebutolol and propranolol in man". *Brit. Med. J.*, 2, 601, 1977.
13. Day, J. L.; Simpson, N., y col.: "Metabolic consequences of atenolol and propranolol in treatment of essential hypertension". *Brit. Med. J.*, 1, 77, 1979.
14. Lloyd-Mostyn, R. H., y col.: "Atherosclerosis", 14, 283, 1971.
15. Waal-Manning, H. J.; Simpson, F. O.: "Beta-blockers and lipid metabolism". *Brit. Med. J.*, 2, 705, 1977.
16. Ghosh, P.; Cochrane, A. M. G., y col.: "Effects of long-term therapy on plasma-lipids after acute myocardial infarction". *Lancet*, 1, 9, 1975.