

## Efecto antihipertensivo del maleato de timolol en reposo y esfuerzo

G. H. IGLESIAS  
E. MARCO  
R. SANCHEZ  
L. COLLIA  
R. CETRO

Sección Hipertensión Arterial,  
Hospital Instituto de Cardiología,  
Fundación H. Pombo de Rodríguez,  
Academia Nacional de Medicina,  
Buenos Aires.

Recibido para su publicación: 4/1983  
Aceptado: 11/1983

*Con el objeto de evaluar el efecto antihipertensivo del maleato de timolol durante el esfuerzo, fueron seleccionados veinte pacientes hipertensos leves que presentaron aumento anormal de la PAD en dos PEG sucesivas y en ausencia de medicación antihipertensiva. Los pacientes seleccionados recibieron dosis diarias de 10 a 30 mg de maleato de timolol durante 30 días, al cabo de los cuales se les realizó una tercera PEG. Luego de la misma se suministró placebo durante 15 días y se realizó una cuarta PEG, con el fin de evaluar un probable efecto residual de la medicación. A continuación se reinstauró la dosis diaria de medicación durante un período de 30 días, culminando el estudio con una quinta PEG. Las variables analizadas fueron PAD, PAS, FC e ITT. Los resultados mostraron que los valores de PAD, PAS, FC e ITT hallados en las PEG realizadas con droga fueron significativamente menores ( $p < 0,001$ ) con respecto a los mismos parámetros de las PEG basales y con placebo, tanto en reposo como en esfuerzo. Se concluye que: 1) no se detectaron diferencias significativas en las variables analizadas entre las PEG realizadas sin medicación y con placebo; 2) el hecho de que la PEG basal y la realizada al final del período placebo sean prácticamente iguales, no sólo habla de la ausencia del efecto placebo, sino también de la reversibilidad al estado inicial, una vez suspendido el tratamiento activo; 3) durante el tratamiento con maleato de timolol se observó una disminución significativa de PAD, PAS, FC e ITT, tanto en reposo como en esfuerzo; 4) no se observaron diferencias significativas entre las variables estudiadas durante las PEG efectuadas con droga, lo que demuestra la reproducibilidad de la PEG efectuada con tratamiento antihipertensivo.*

Desde que en 1964 Prichard y Gillam<sup>1</sup> comunicaron el efecto antihipertensivo del propranolol, compuesto betabloqueante, introducido originalmente en el tratamiento de la angina de pecho, son muchas las evidencias que sugieren la efectividad del bloqueo de los receptores betaadrenérgicos en el tratamiento de la hipertensión arterial leve, moderada y severa. Tanto solo como asociado con otras drogas antihipertensivas.<sup>2-9</sup>

El hecho de que se necesiten varias dosis diarias para mantener el efecto antihipertensivo del propranolol, aunque hay trabajos que demuestran su efectividad con sólo dos dosis diarias,<sup>10,11</sup> y la comunicación de algunos efectos colaterales<sup>12,13</sup> reportados por el uso de esta droga, hizo que persistiera el interés en la investigación

*Dirección postal:*

Sección Hipertensión Arterial  
Academia Nacional de Medicina  
Fundación H. Pombo de Rodríguez  
Coronel Díaz 2423  
(1425) Buenos Aires  
Argentina

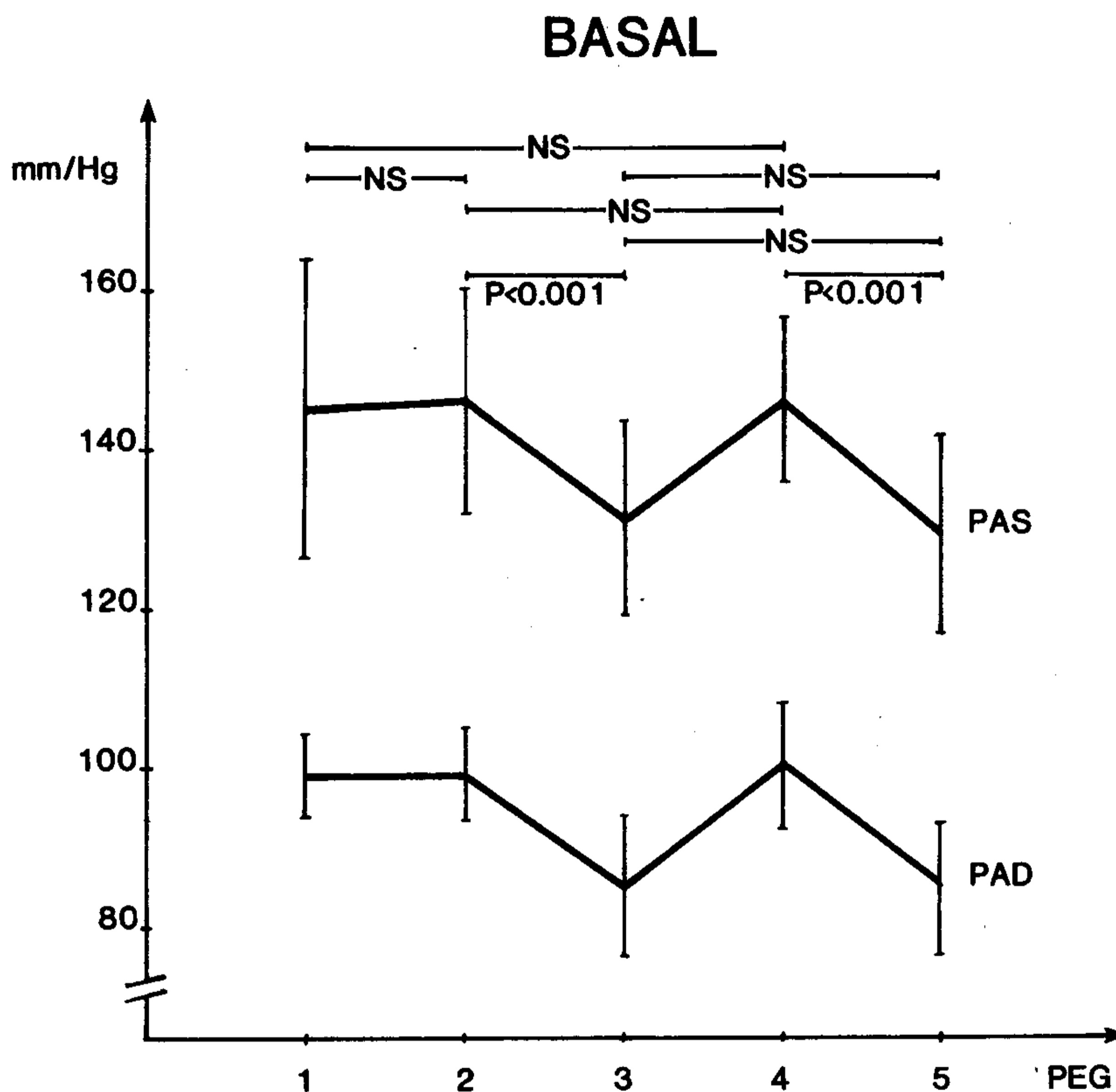


Fig. 1. PAS y PAD previo al esfuerzo. NS: no significativo. Valores expresados como medias y 1 DS.

de otros agentes betabloqueantes que sean útiles en el manejo de la hipertensión arterial con una sola dosis diaria y con menores efectos colaterales.

El maleato de timolol es un betabloqueante que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial, tanto en el corto plazo como en el largo plazo,<sup>14-17</sup> pero son pocos los trabajos realizados para demostrar su eficacia antihipertensiva durante el esfuerzo.<sup>18</sup>

Nosotros evaluamos la acción del maleato de timolol en reposo y durante el esfuerzo en veinte pacientes con hipertensión arterial leve.

#### MATERIAL Y METODO

Se seleccionaron 32 pacientes con hipertensión arterial esencial leve, en fase evolutiva I y II (OMS), a quienes se les realizó una prueba ergométrica graduada (PEG) previa suspensión de toda medicación antihipertensiva, durante un

período no menor de 15 días. A continuación, luego de dos semanas de administración de placebo, se repitió una segunda PEG. Fueron incluidos en el estudio sólo aquellos pacientes que repitieron un aumento anormal de la presión arterial diastólica (PAD) de 10 mmHg o más en las dos PEG mencionadas. Por lo tanto, fueron excluidos 12 pacientes que no reunieron dichas condiciones.

El grupo de 20 pacientes que ingresaron al plan de estudio estaba compuesto por 8 mujeres y 12 varones, con edades comprendidas entre 18 y 64 años (Tabla 1). Se les suministró una dosis diaria de 10 mg de maleato de timolol y se los controló semanalmente, aumentando la dosis en los casos en que fue necesario, sin sobrepasar la dosis de 30 mg diarios. Al cabo de cuatro semanas de tratamiento se les realizó una tercera PEG, repitiendo a continuación un nuevo período de placebo durante 15 días, al

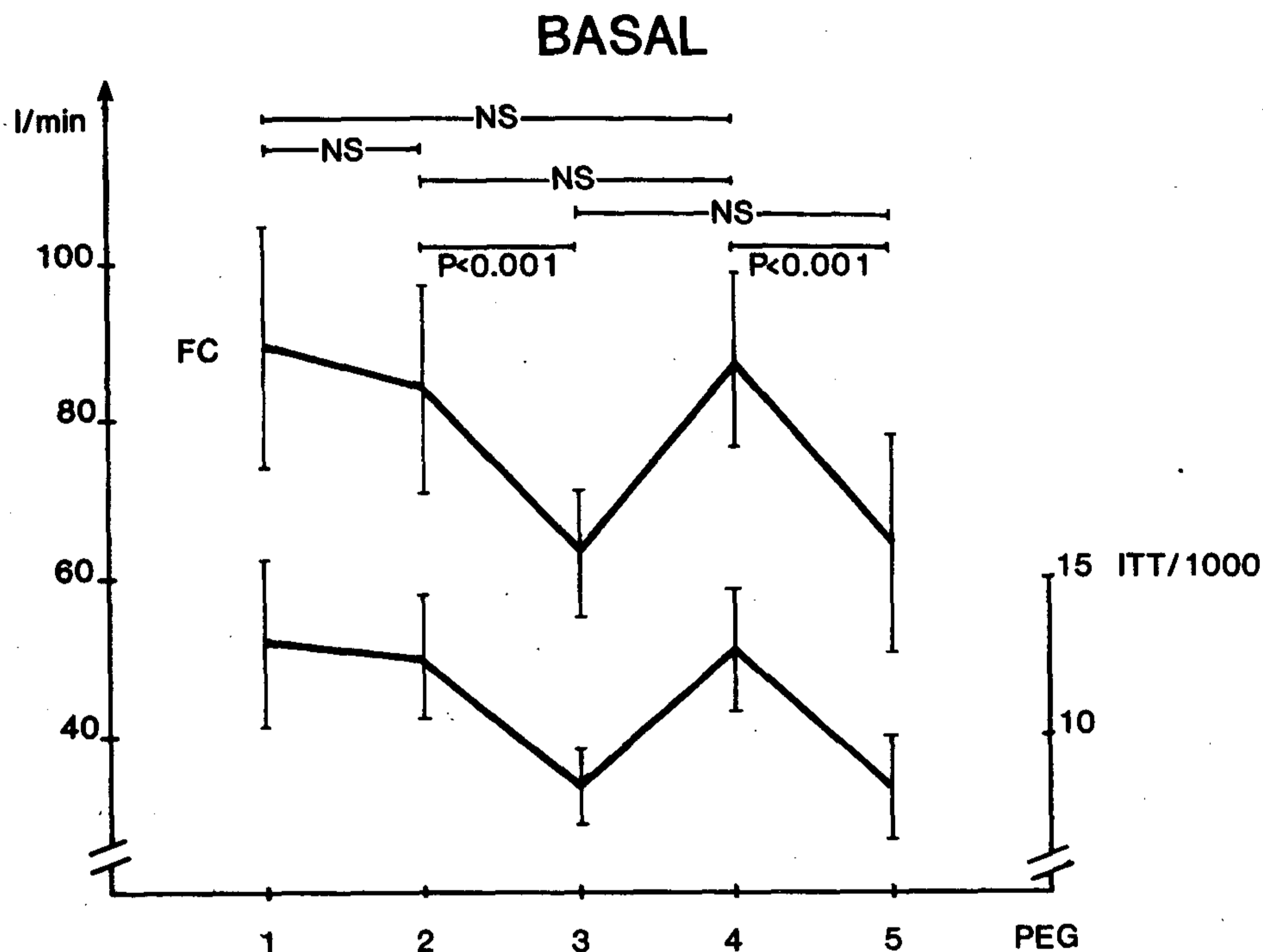


Fig. 2. FC e ITT previo al esfuerzo. NS: no significativo. Valores expresados como medias y 1 DS.

cabo de los cuales se efectuó una cuarta PEG. Luego de ésta se reinició el tratamiento con maleato de timolol a la misma dosis anterior, durante cuatro semanas más, repitiéndose por último una quinta PEG al finalizar este período.

La medicación fue dada en horas de la mañana y las PEG se realizaron entre una a tres horas después de la ingesta de la medicación. Las PEG se realizaron en cicloergómetro aplicando el protocolo escaleriforme continuo con incremento de la carga cada tres minutos del orden de los 150 kgm, previo control de la frecuencia cardíaca (FC) y presión arterial (PA). La PEG se detuvo en este grupo de pacientes por agotamiento muscular o por alcanzar cifras de PA consideradas de riesgo: PAD igual o mayor de 130 mmHg y/o PAS igual o mayor a 250 mmHg; considerando la carga máxima obtenida en la primera PEG como el punto final de esfuerzo para las PEG subsiguientes, con excepción de dos pacientes, que debieron interrumpir la PEG en un nivel de carga anterior a la máxima. Uno de ellos por fatiga muscular en la segunda PEG y otro por

incremento anormal de la PAD en la cuarta PEG. El resto desarrolló la misma carga total de trabajo en todas las PEG.

En el análisis estadístico se utilizó el test de t para muestras apareadas.

## RESULTADOS

La dosis media de maleato de timolol fue de 20 mg por día, con un rango entre 10 y 30 mg. No se encontró diferencia significativa en la PAD y PAS basales en las PEG primera, segunda y cuarta entre sí y entre las PEG tercera y quinta. Se observó una diferencia significativa ( $p < 0,001$ ) entre las PEG primera, segunda y cuarta en comparación con las PEG tercera y quinta (Fig. 1). Lo mismo ocurrió con la FC y el ITT (Fig. 2).

Durante el esfuerzo máximo no se observaron diferencias significativas entre las PEG primera, segunda y cuarta entre sí y entre las PEG tercera y quinta y sí se observó una diferencia significativa ( $p < 0,001$ ) entre las PEG primera, segunda y cuarta en comparación con la tercera

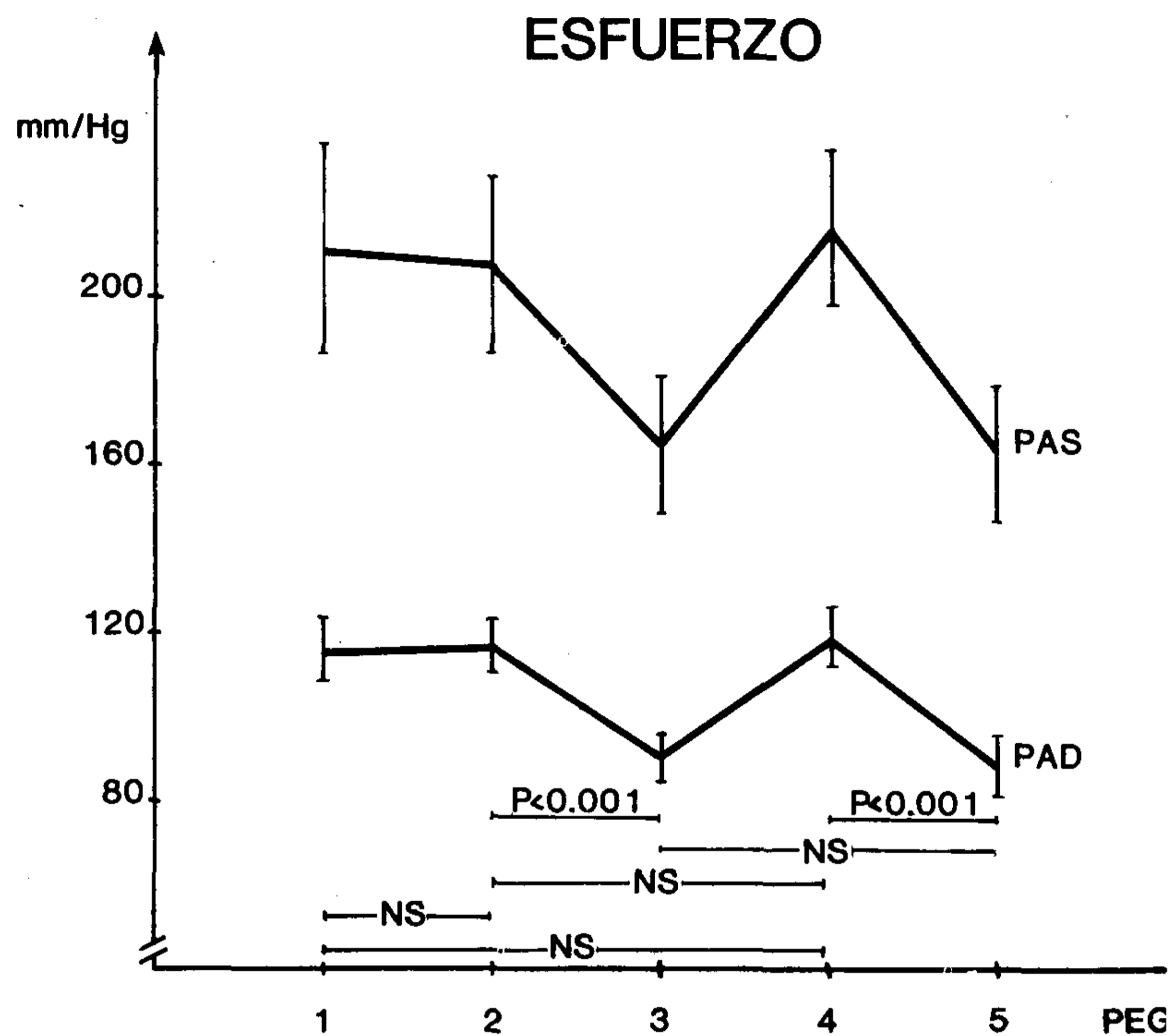


Fig. 3. PAS y PAD durante el esfuerzo con carga máxima. NS: no significativo. Valores expresados como medias y 1 DS.

y quinta PEG, tanto en la PAS y PAD (Fig. 3) como así también en la FC y el ITT (Fig. 4).

Similares resultados se obtuvieron del estudio de las variables analizadas durante la recuperación, tanto de la PAS y PAD (Fig. 5) como de la FC (Fig. 6).

Cabe destacar que durante el período de tratamiento en ningún paciente se observó un aumento anormal de la PAD durante el esfuerzo.

## DISCUSION

La actividad del sistema nervioso simpático y de la médula suprarrenal aumenta durante el ejercicio<sup>19, 20</sup> y juega un papel importante en la adaptación del sistema circulatorio al mismo.<sup>21</sup> Los betabloqueantes previenen o atenúan varias de estas acciones durante el ejercicio, tanto en sujetos sanos<sup>22</sup> como en hipertensos.<sup>23</sup>

En el presente estudio se evaluó el efecto antihipertensivo (tanto en reposo como durante el ejercicio) del maleato de timolol, un betabloqueador no selectivo sin acción simpaticomimética intrínseca ni acción estabilizante de

membrana<sup>25</sup> y equipotencialmente ocho a diez veces superior que el propranolol.<sup>26-28</sup>

La inclusión de sólo 20 pacientes del total de los 32 preseleccionados obedece al hecho de que no todos los pacientes hipertensos responden en forma uniforme en el comportamiento de la presión arterial diastólica durante el esfuerzo, en dos o más PEG sucesivas.<sup>29</sup>

El promedio de la dosis diaria utilizada fue de 20 mg, con dosis comprendidas entre 10 y

Tabla 1

| Variable    | $\bar{X} \pm DS$ | N  | Rango   |
|-------------|------------------|----|---------|
| Edad (años) | 43,5 ± 9,6       | 20 | 18-64   |
| Peso (kg)   | 68,1 ± 10,8      | 20 | 46-90   |
| Talla (cm)  | 168,2 ± 8,5      | 20 | 150-183 |

N: cantidad de pacientes = 20 (12 hombres, 8 mujeres).  $\bar{X}$ : valor medio. DS: desvío estándar.

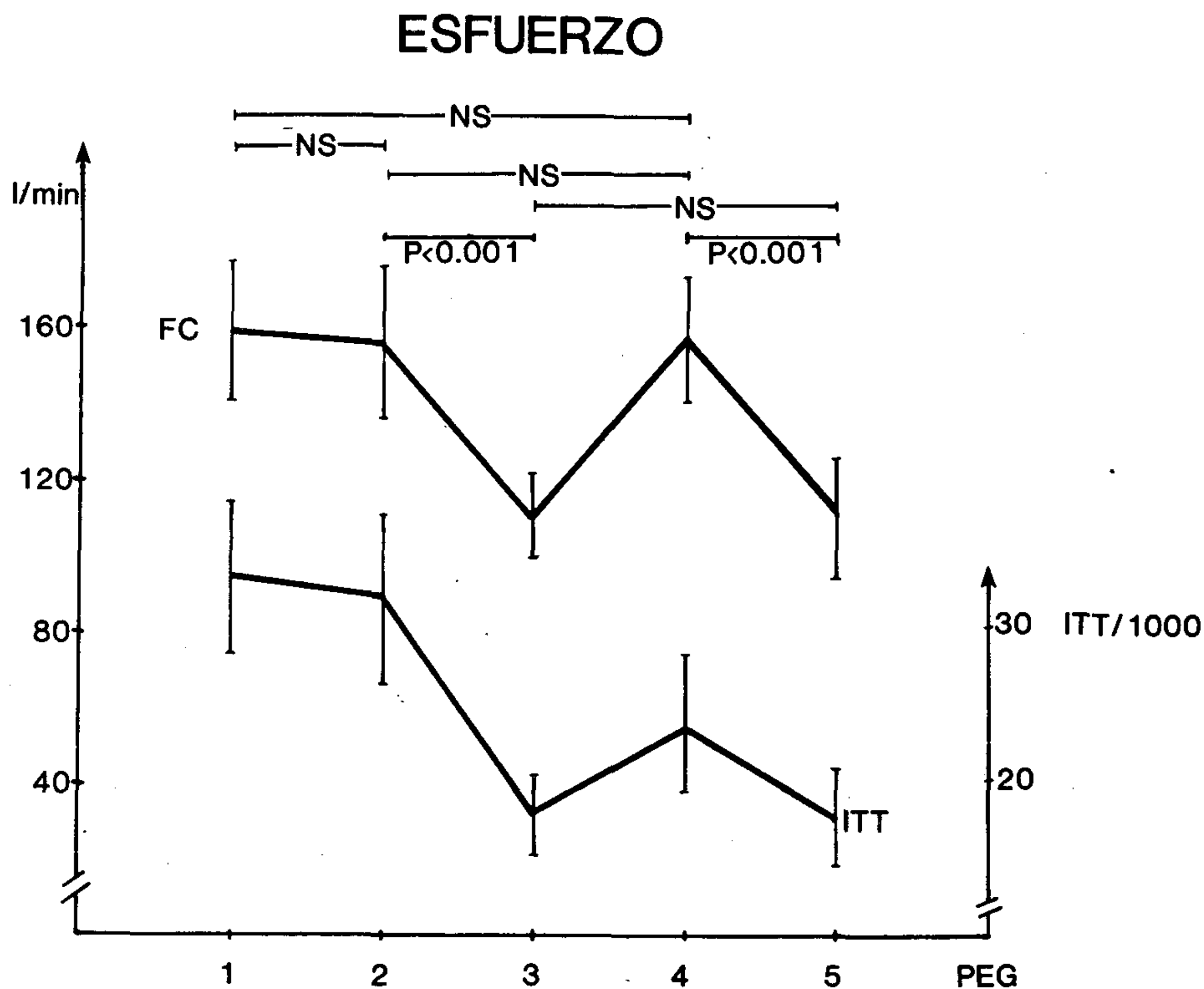


Fig. 4. FC e ITT previo al esfuerzo. NS: no significativo. Valores expresados como medias y 1 DS.

30 mg. Se consideró que el incremento de la misma produce un escaso efecto betabloqueante y antihipertensivo adicional.<sup>29</sup>

No obstante realizarse las PEG entre dos y tres horas después de administrada la medicación y siendo en ese lapso cuando la concentración plasmática de la misma alcanza su nivel más elevado,<sup>30</sup> está demostrado que el efecto antihipertensivo y betabloqueante de la droga no guarda relación con la concentración sérica de la misma.<sup>30, 31</sup>

La medicación fue suministrada durante un tiempo suficientemente prolongado para alcanzar un máximo efecto antihipertensivo.<sup>15</sup>

El hecho de que no existieran diferencias entre las variables analizadas en la PEG inicial, libre de medicación antihipertensiva, como en las realizadas durante los períodos placebo, no sólo indica la repetibilidad de la PEG en estos pacientes, sino también la ausencia del efecto del placebo. La similitud entre la segunda y cuarta PEG indica un retorno al estado inicial luego de

15 días de la suspensión de la medicación. Por otro lado, la repetibilidad de las variables analizadas entre la tercera y quinta PEG (realizadas con medicación), es indicadora de una nueva situación estable conseguida con el betabloqueador.

Al comparar las PEG primera, segunda y cuarta con las PEG tercera y quinta, se observó una significativa disminución de la PAS, PAD y FC tanto en reposo, esfuerzo y postesfuerzo. La significativa disminución del ITT es indicadora de la disminución del consumo de oxígeno miocárdico.

En nuestro grupo de pacientes no observamos una disminución de la capacidad de trabajo y los pacientes alcanzaron la misma carga inicial con una disminución tanto de la PAS, PAD y FC. A diferencia de otros autores que observaron una disminución de la capacidad de trabajo sin significativos cambios de la PAS.<sup>17</sup>

Se concluye que el maleato de timolol es un fármaco útil para el tratamiento de pacientes

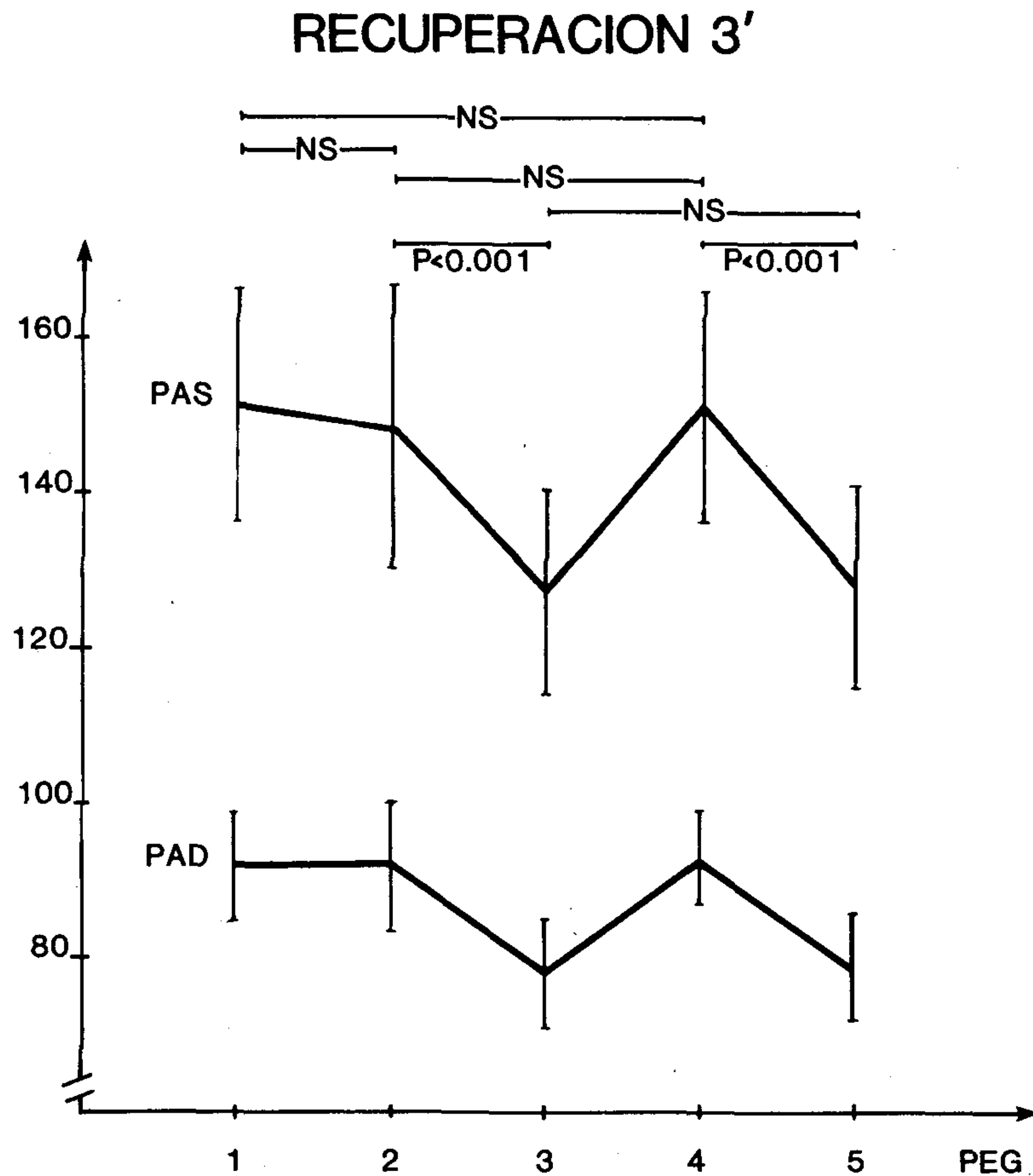


Fig. 5. PAS y PAD a los 3 minutos de la recuperación postesfuerzo. NS: no significativo. Valores expresados como medias y 1 DS.

con hipertensión arterial, ya que produciría un significativo descenso tanto de la PAD como de la PAS en reposo y durante el esfuerzo.

#### ANTIHYPERTENSIVE EFFECT OF TIMOLOL DURING REST AND EXERCISE TESTING

In order to evaluate the antihypertensive effect of maleato of timolol during exercise, 20 mild hypertensive patients were selected, who showed an abnormal rise of diastolic blood pressure (DBP) along two consecutive exercise tests and without any antihypertensive drug therapy. These patients received daily doses of 10 to 30 mg of maleato of timolol, during 30 days, after which a third exercise test was performed. Then they were administered placebo during 15 days and the fourth test was performed to

evaluate a probable residual effect of the drug therapy. Immediately afterwards the drug therapy was administered again during another period of 30 days; this study ended with a fifth exercise test. The analyzed variables were heart rate (HR), SBP, DBP and TTI. The results denoted that the values found in tests performed with a drug therapy were significantly lower ( $p < 0,001$ ) than the values found in HR, SBP, DBP and TTI, having been taken during rest as well as during exercise. The results were as follows: 1) there were no significant differences in the analyzed variables in the exercise tests performed without a drug therapy and with placebo; 2) the fact that the basal exercise test and the one performed at the end of placebo therapy are almost similar, is not only an evidence of the absence of placebo effect, but

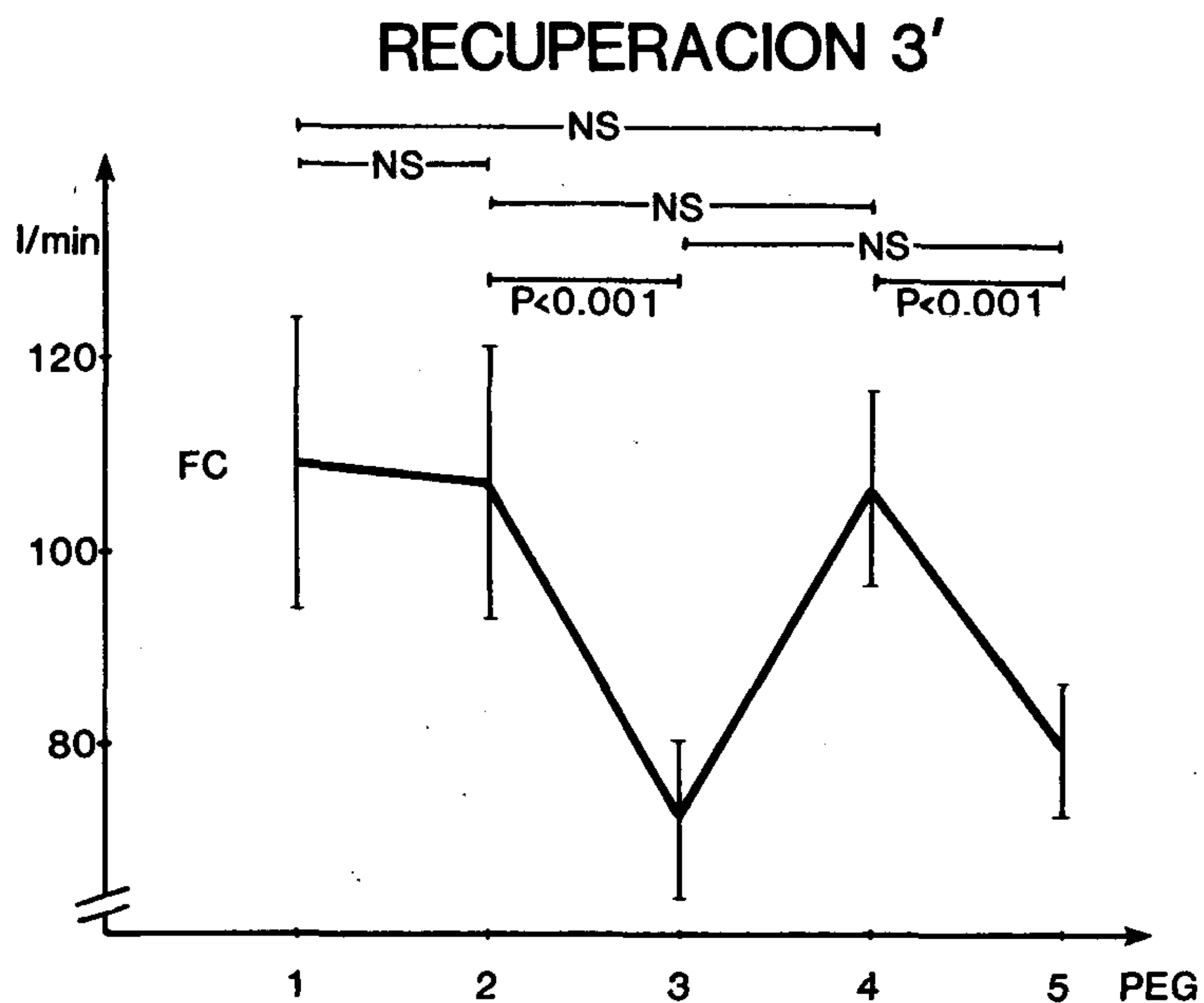


Fig. 6: FC a los 3 minutos de la recuperación postesfuerzo. NS: no significativo. Valores expresados como medias y 1 DS.

also an evidence of the reversibility of the initial condition, once the active therapy has finished; 3) during timolol therapy, a significant decrease of the HR, SBP, DBP and TTI was observed, during rest as well as during effort; 4) significant differences of the variables during the exercise test performed with drug therapy shows the reproducibility of the gradual exercise test performed with an antihypertensive therapy.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Prichard BNC, Guillam PMS: Use propranolol in treatment of hypertension. *Br Med J* 2: 725, 1964.
2. Prichard BNC, Guillam PMS: Treatment of hypertension with propranolol. *Br Med J* 1: 7, 1969.
3. Zacharias FJ, Cowen KJ: Controlled trial of propranolol in hypertension. *Br Med J* 1: 471, 1970.
4. Lund-Johansen P, Ohm OJ: Hemodynamic long-term effect of preceptor blocking agents in hypertension, a comparison between alprenolol, atenolol, metoprolol and timolol. *Clin Sci Mol Med* 51 (Suppl 3): 4815-4835, 1976.
5. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Propranolol in the treatment of essential hypertension. *JAMA* 237: 2303-2310, 1974.
6. Colliá L, Dell'Arciprete C, Caruso S, Mindlin de Aptecar F, Aptecar M: Efectos de la administración de una dosis diaria única de pindolol sobre parámetros ergométricos en hipertensos. *Rev Arg Cardiol* 50: 12-21, 1982.
7. Brea S, Cavarra O, Marcó E, Ravera M, Morelli O, Moledo L, Sánchez R: Acción del maleato de timolol asociado a dieta hiposódica y saluréticos en el tratamiento de la hipertensión esencial, relacionado con la actividad renínica plasmática. *Rev Arg Cardiol* 46: 253, 1978.
8. Wilcose RG: Randomized study of six beta blockers and a thiazide diuretic in essential hypertension. *Br Med J* 2: 383-385, 1978.
9. Oparil S: Multiclinic double blind evaluation of timolol combined with hydrochlorothiazide in essential hypertension. *Curr Ther Res* 27: 527-537, 1980.
10. Greenblatt DJ, Koch Weser J: Adverse reactions to propranolol in hospitalized medical patients, a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Am Heart J* 86: 478-484, 1973.
11. Zacharias FJ, Cowen KJ, Vickers J, Wall BG: Propranolol in hypertension, a study of long-term therapy 1964-1970. *Am Heart J* 83: 755-761, 1972.
12. Berglund G, Anderson O, Hamsson L, Olander R: Propranolol given twice daily in hypertension. *Acta Med Scand* 194: 513-515, 1973.
13. Wilkinson PR, Dixon N, Hunter KR: Twice daily propranolol treatment for hypertension. *J Intern Med Res* 2: 220-223, 1974.
14. Pawlowski CJ: Treatment of essential hypertension with a new beta-blocking drug, timolol, experience with b.i.d. dosage regimen. *Curr Ther Res* 22: 846-1979.
15. Rofman B, Kulaga S, Gabriel M, Thiyarajan B, Nancarrow JA, Abrams WB: Multiclinic evaluation of timolol in the treatment of mild to moderate essential hypertension. *Hypertension* 2: 643-648, 1980.
16. Guevara J, Sukerman M, Velasco M: A randomized double blind study of timolol in patients with essential hypertension. *Curr Ther Res* 18: 534-538, 1975.
17. Harris FJ, Tonkin M, Pratt C, De María A, Amsterdam EA, Mason DT: Short and long-term therapy of mild essential

- hypertension with timolol. *Clin Pharmacol Ther* 765-772, 1981.
18. Jennings G, Bobik A, Kogner P: Influence of intrinsic sympathomimetic activity of beta adrenoceptor blockers on the heart rate and blood pressure responses to graded exercise. *Br J Clin Pharmacol* 12: 355-362, 1981.
  19. Vendsalm A: Studies on adrenaline and noradrenaline in human plasma. *Acta Physiol Scand* 49 (Suppl): 173, 1960.
  20. Davis CTM, Few J, Foster FG, Sargent AJ: Plasma catecholamine concentration during dynamic exercise involving different muscle groups. *European Journ of Applied Physiol* 32: 195-206, 1974.
  21. Bavergard BS, Shepard JT: Regulation of the circulation during exercise in man. *Physiological Reviews* 47: 178-213, 1967.
  22. Conradson TB, Stenberg J, Sanmerstidt R: Influence of beta-adrenergic blocking agents on submaximal and maximal working capacity in healthy subjets. *Eur J Clin Invest* 4: 370, 1974.
  23. Day JL: Metabolic consequences of adrenergic blockade, a review. *Metabolism* 24: 987-996, 1975.
  24. Scriabne A, Torchian ML, Stauroski JM, Luden CT, Minker DH, Stone CA: Some cardiovascular effects of timolol, a new beta-adrenergic blocking agent. *Arch Int Pharmacol Ther* 205: 76-93, 1973.
  25. Frishman WH: Beta-adrenoceptor antagonist, new drugs and new indications. *N Engl J Med* 305: 500-506, 1981.
  26. Lohmoller C, Frohlich ED: A comparison of timolol and propranolol in essential hypertension. *Am Heart J* 89: 437-442, 1975.
  27. Achong MR, Piafsky RM, Ogilvie RI: Comparison of cardiac effects of timolol and propranolol. *Clin Pharmacol Therap* 18: 278-286, 1975.
  28. Achong MR, Piafsky RM, Ogilvie RI: Duration of cardiac effects of timolol and propranolol. *Clin Pharmacol Therap* 23: 152-157, 1976.
  29. Colliá L, Marcó E, Cetro R, Sánchez R, Moledo L: Comportamiento de la presión arterial diastólica durante la prueba de esfuerzo graduado en pacientes hipertensos lábiles y leves fijos. *Rev Arg Cardiol* 49: 247-251, 1981.
  30. Geza S, Kiowski W, Julius S: Antihypertensive and beta adrenoceptor antagonist action of timolol. *Clin Pharmacol Ther* 23: 152-157, 1978.
  31. Tocco DJ, Duncan AEW, de Luna FA, Hucker HB, Gruber VF, Vandenhewel WJA: Physiological disposition and metabolism of timolol in man and laboratory animals. *Drug Metabolism Disp* 3: 361-370, 1975.
  32. Waal HJ: Hypertensive action of propranolol. *Clin Pharmacol Ther* 7: 588-598, 1969.