

# Artículos originales

## Efectos de la administración de una dosis diaria única de pindolol sobre parámetros ergométricos en los hipertensos

LUIS A. COLLIA  
CESAR DELL'ARCIPRETE  
SALVADOR CARUSO  
FANNY R. MINDLIN de APTECAR  
MOISES APTECAR  
Departamento Cardiovascular,  
Institutos Médicos Antártida,  
Buenos Aires.

*Se intenta en este trabajo evaluar los efectos de una dosis diaria única de pindolol 15 mg sobre parámetros ergométricos en pacientes portadores de hipertensión arterial. Veinte pacientes hipertensos moderados y no complicados fueron sometidos a dos pruebas ergométricas (PEG), separadas por un período de wash-out. Una vez demostrada la repetibilidad de éstas, los enfermos fueron sometidos a 20 días de tratamiento con droga o placebo, mediante un protocolo doble ciego randomizado, seguido por cross-over; al cabo de ambas etapas fue realizada una nueva PEG. Las pruebas se practicaron sobre cicloergómetro, con etapas de 200 kgm; en todos los casos, la primera prueba fue detenida por agotamiento o por haber llegado a cifras límites de presión arterial (260 mmHg sistólica, 150 mmHg diastólica). En las pruebas siguientes, se utilizó el mismo protocolo e igual grado de esfuerzo. Fueron estudiados la frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y doble producto (DP), basales y máximos, así como un índice de eficiencia miocárdica (IEM), que correlaciona carga máxima alcanzada con el consumo de oxígeno (expresado por el DP) y la superficie corporal. Fueron comparados los resultados de la primera y segunda PEG, droga y placebo, y la significación estadística de las diferencias fue determinada por el método de la t de Student y el análisis de varianza. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la primera y segunda PEG, ni entre éstas y el placebo, en ninguno de los parámetros estudiados. Las comparaciones entre droga y placebo indicaron diferencias significativas para la FC y PAS basales ( $P < 0,05$  para ambas) y, especialmente, entre FC, PAS, DP máximos ( $P < 0,0005$ ) y PAD máxima ( $P < 0,005$ ). La variación porcentual más importante se registró a nivel del IEM, que aumentó un 54% con el esfuerzo, bajo tratamiento con pindolol ( $P < 0,0005$ ). Concluimos que la administración del pindolol, en una sola dosis de 15 mg diarios, reduce significativamente la PAS y FC basales, y aún más llamativamente la PAS, PAD, FC y DP máximos, en el 80% de los pacientes; el aumento proporcionalmente todavía mayor del índice propuesto, parece indicar un franco aumento de la "eficiencia" del corazón, de acuerdo con el significado que se le pretende atribuir a esta ecuación.*

Dirección postal:  
Rivadavia 4980  
Buenos Aires  
Argentina

El comportamiento de la presión arterial durante el esfuerzo en pacientes hipertensos ha sido reiteradamente estudiado, tanto para

evaluar las modificaciones hemodinámicas con el ejercicio,<sup>1,2,3,4,5</sup> como para apreciar los eventuales cambios bajo efectos de diversos tratamientos.<sup>6,7,8</sup> Intentamos en este trabajo aplicar este procedimiento para evaluar el efecto de una dosis diaria única de pindolol sobre la presión arterial y algunos otros parámetros ergométricos.

## MATERIAL Y METODOS

Fueron considerados candidatos para ser incluidos en el estudio los pacientes con cifras tensio-nales reiteradamente elevadas, los que presentaban valores superiores a 160 mmHg de máxima ó 90 mmHg de mínima en la determinación basal previa a la ergometría, o los que manifestaron durante la prueba un comportamiento superior a las cifras normales para nuestro laboratorio.<sup>9</sup> A estos posibles candidatos les fue suspendida toda medicación durante 15 días, al cabo de los cuales la prueba ergométrica (PEG) fue repetida con igual diseño que la primera vez; solamente los sujetos que no mostraron diferencias hemodinámicas significativas fueron incluidos, constituyendo un grupo de estudio de 20 pacientes. Estos 20 enfermos, hipertensos leves o moderados, sin complicaciones clínicas significativas (Tabla 1), tenían edades comprendidas entre los 43 y los 68 años ( $52,5 \pm 6,3$  años,  $\bar{X} \pm DS$ ); 17 de ellos eran hombres y 3 mujeres; no tenían alteraciones significativas en los datos habituales de laboratorio; 7 pacien-

Tabla 1  
Población en estudio

Cantidad de pacientes: 20 (17 hombres y 3 mujeres)	
Edad: $52,5 \pm 6,3$ años	Tiempo de evolución: 4,2 años
Fondo de ojo: N=7; Grupo I=8; Grupo II=3; Grupo III=2	
Rx: 7 con agrandamiento ventricular izquierdo	
ECG: 9 con hipertrofia y/o sobrecarga ventricular izquierda 3 secuelas de infarto	
Urea: $33,7 \pm 10,3$ mg%	Ac. úrico: $4,8 \pm 1,0$ mg%
Glucemia: $94,3 \pm 16,8$ mg%	Lípidos: $751,1 \pm 112,5$ mg%
Colesterol: $239,1 \pm 42,3$ mg%	Orina: Normales 19/20

tes mostraban agrandamiento ventricular izquierdo en la radiografía, 9 tenían sobrecarga ventricular izquierda en el ECG, y 3, secuelas de infarto de miocardio. A estos 20 enfermos les fueron administrados, de manera doble ciego y con una secuencia randomizada, 15 mg de pindolol o placebo, bajo forma de un comprimido diario, ingerido todas las mañanas. Veinte días después se repitió la ergometría y los enfermos fueron sometidos a *cross-over* durante otros 20 días, seguidos por la última evaluación ergométrica; durante todo este tiempo, los pacientes se abstuvieron de tomar toda otra medicación.

Las pruebas se practicaron aproximadamente

Tabla 2  
Parámetros observados durante el estudio

	1a. PEG	2a. PEG	Droga	Placebo	% Diferencia droga-placebo
PAS basal	$162 \pm 18,5$	$161 \pm 16,3$	$148,7 \pm 20,1^*$	$157 \pm 24,5$	- 5,3
PAS máxima	$236 \pm 25,2$	$243,5 \pm 19,5$	$201,7 \pm 32,3^\#$	$232 \pm 23,8$	-13,1
PAD basal	$98,2 \pm 8,3$	$97,2 \pm 7,5$	$94,2 \pm 10,6$	$94,2 \pm 8,7$	0
PAD máxima	$124 \pm 13,6$	$128 \pm 13,2$	$107,5 \pm 14,1^\square$	$118,7 \pm 15,1$	- 9,4
FC basal	$77,9 \pm 14,8$	$78,4 \pm 14,6$	$72,4 \pm 11,6^*$	$77,1 \pm 10,5$	- 6,1
FC máxima	$142,3 \pm 26,3$	$145,2 \pm 19,3$	$116,8 \pm 21,5^\#$	$141,7 \pm 19,3$	-17,6
DP basal	$12600 \pm 2556$	$12632 \pm 2571$	$10747 \pm 2414$	$12192 \pm 2644$	-11,8
DP máxima	$33668 \pm 7827$	$35177 \pm 5087$	$23928 \pm 7519^\#$	$32279 \pm 6288$	-27,4
I.E.M.	$0,95 \pm 0,29$	$0,88 \pm 0,23$	$1,54 \pm 0,51^\#$	$1,00 \pm 0,28$	+54

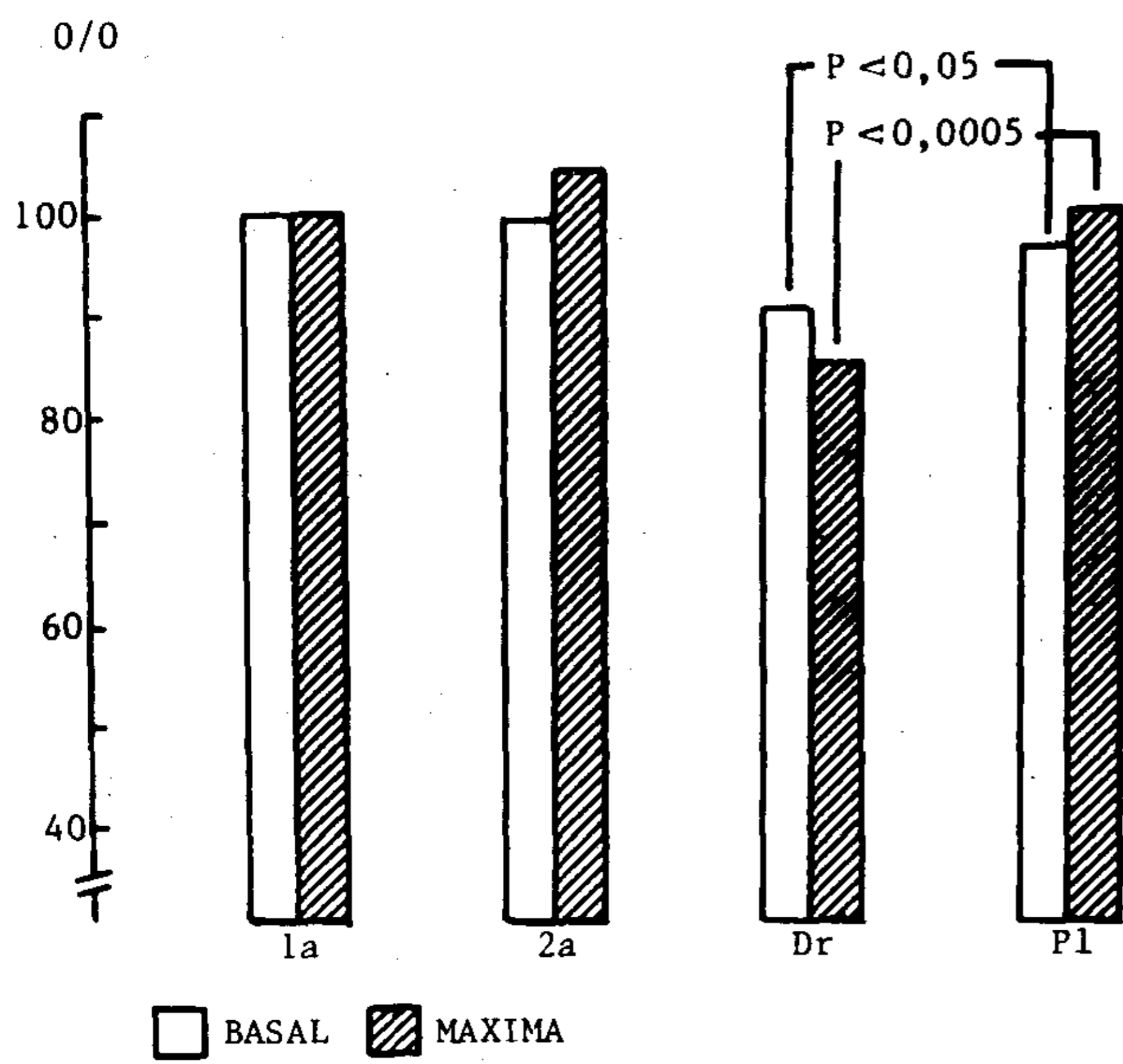


Fig. 1. Modificaciones de la PAS durante el estudio. 1a: = primera PEG; 2a: = segunda PEG; Dr = droga; Pl = placebo.

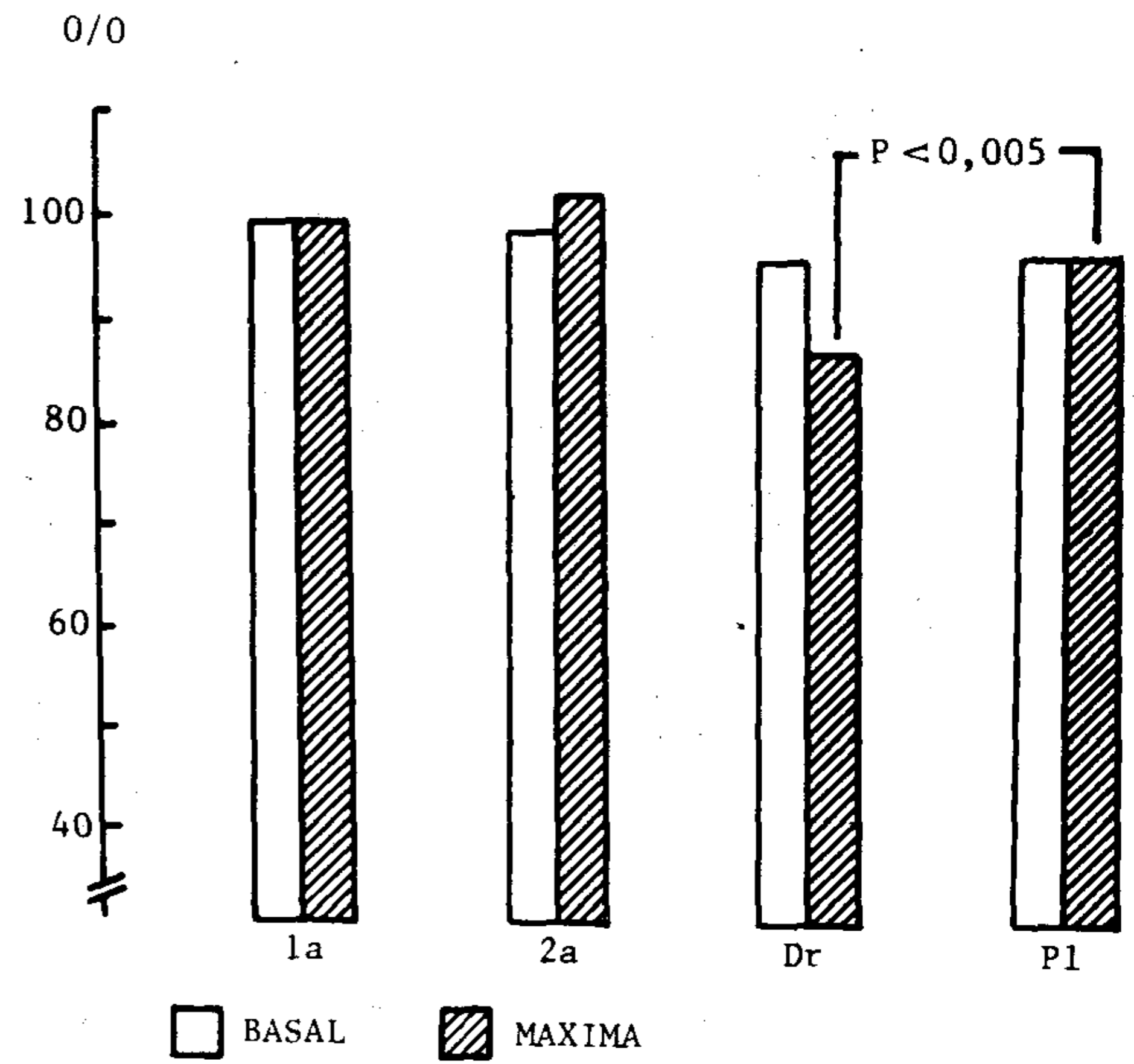


Fig. 2. Modificaciones de la PAD durante el estudio. Abreviaturas como en la Fig. 1.

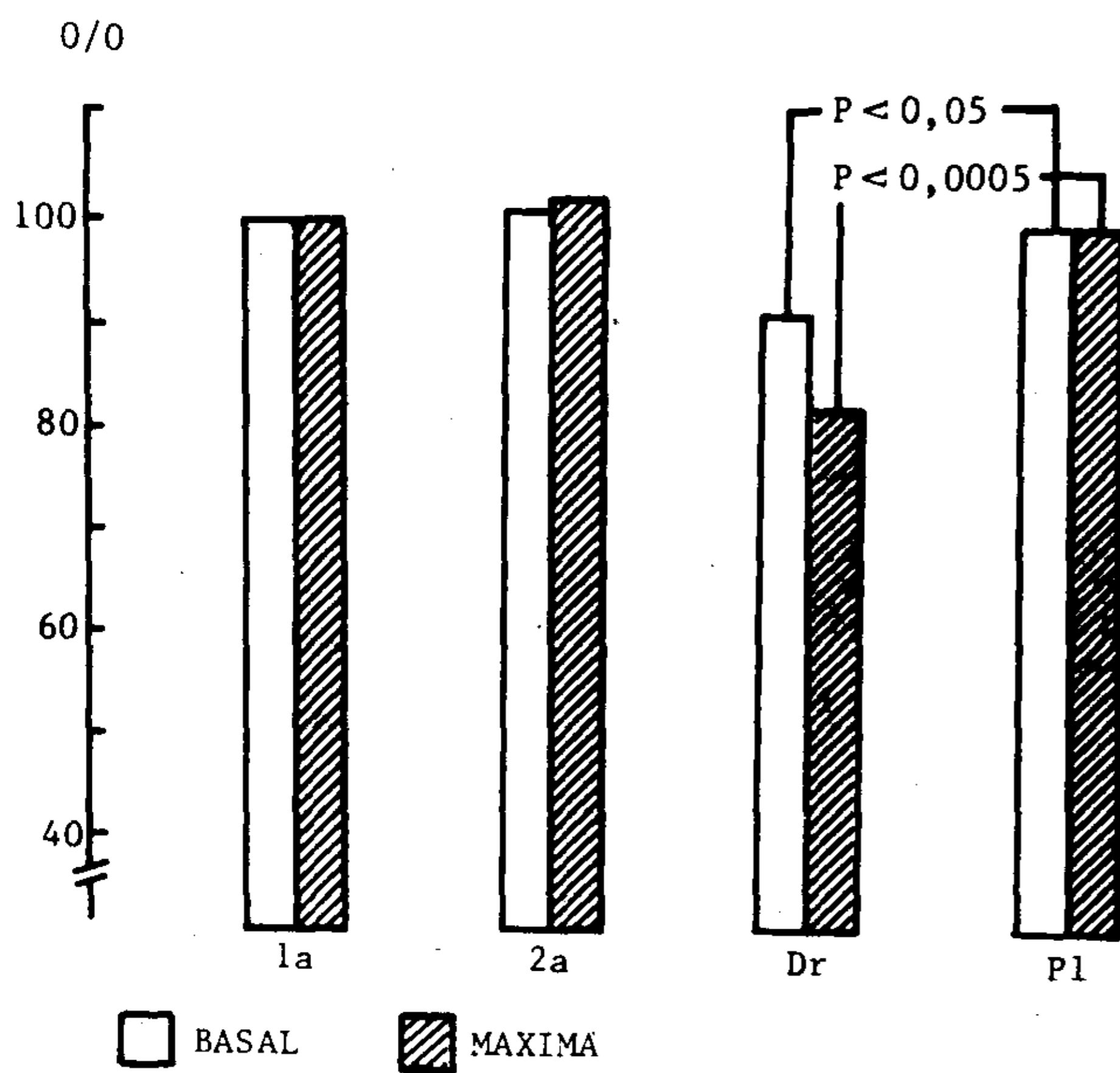


Fig. 3. Variaciones porcentuales de la FC durante el estudio. Abreviaturas como en la Fig. 1.

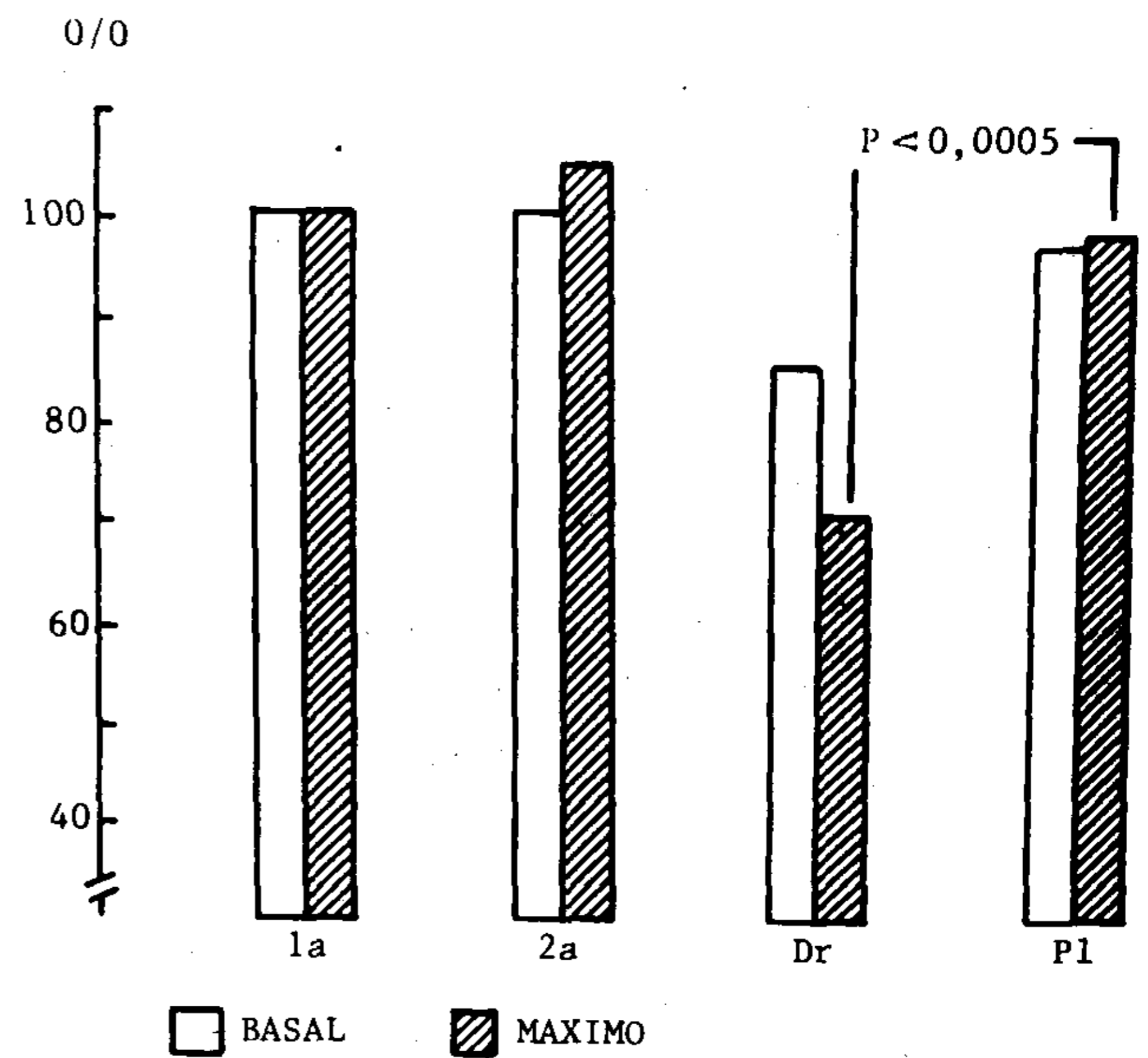


Fig. 4. Variaciones porcentuales del DP durante el estudio. Abreviaturas como en la Fig. 1.



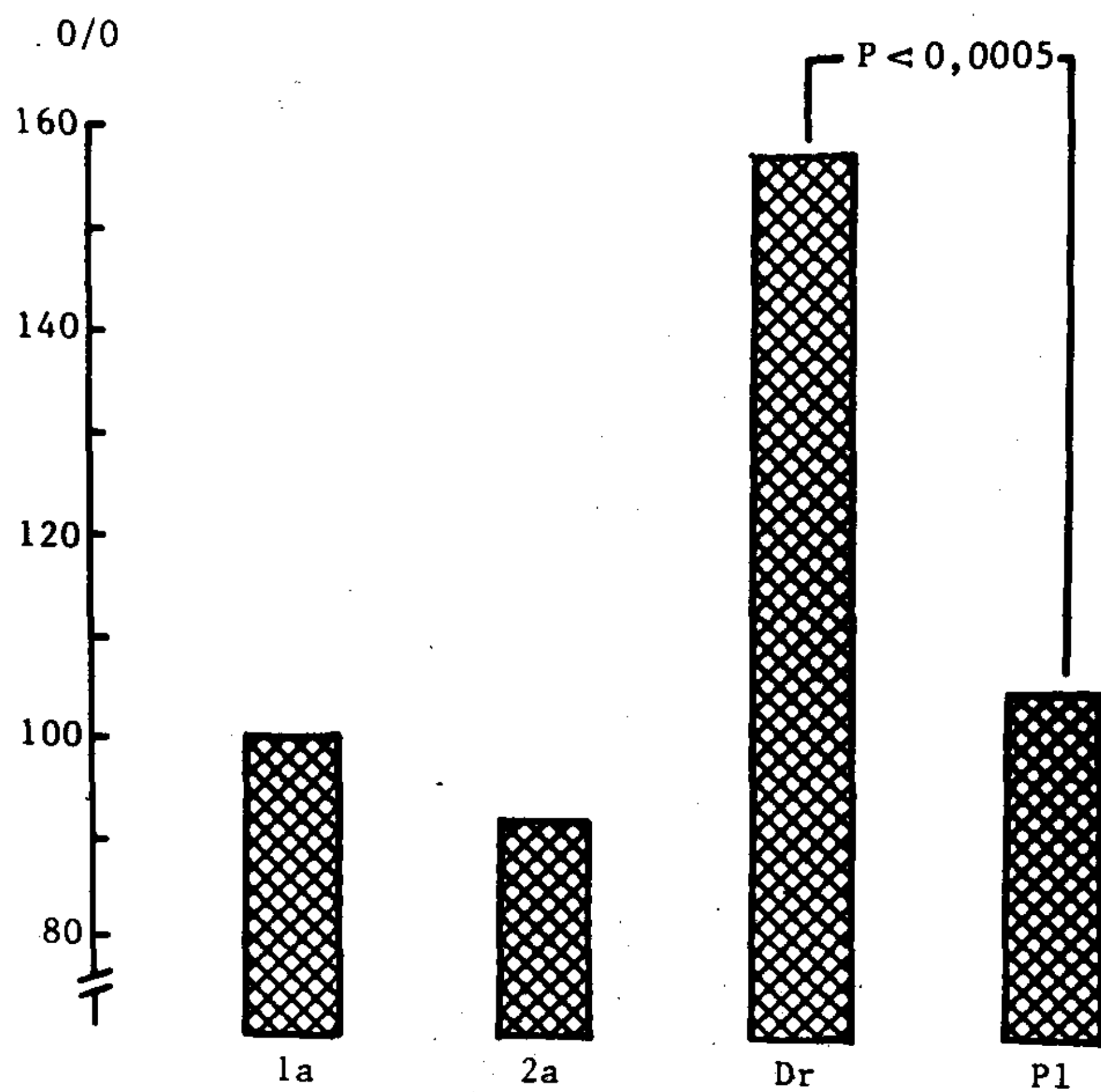


Fig. 5. Variaciones porcentuales del IEM durante el estudio. Abreviaturas como en la Fig. 1.

2 a 3 horas después de la ingesta del último comprimido de la serie, sobre cicloergómetro, con nuestro protocolo escaleriforme continuo habitual,<sup>10</sup> con incrementos de 200 kgm por etapas de 3'; las pruebas iniciales eran detenidas por agotamiento o por llegar a cifras tensionales consideradas peligrosas [250-260 mmHg de presión sistólica (PAS) ó 150 mmHg de diastólica (PAD)], y el nivel de esfuerzo alcanzado era utilizado como *end-point* en las ergometrías siguientes (tan sólo en dos ocasiones, durante el período de tratamiento, se superaron los niveles de carga prefijados, y también en dos oportunidades, durante el período de placebo, la PEG debió ser suspendida, una vez por angor y la otra por descenso importante del ST). Ello explica la existencia de diferencias mínimas, y desde luego no significativas, en la carga máxima alcanzada (primera PEG,  $575 \pm 162,6$  kgm; segunda PEG,  $55 \pm 206,4$ ; droga,  $630 \pm 103,1$ , y placebo,  $595 \pm 135,6$ ). Una vez completado el estudio y abierta la clave, fueron estudiados los siguientes parámetros: frecuencia cardíaca (FC) basal y máxima alcanzada durante el ejercicio; presión arterial sistólica basal y máxima; presión arterial diastólica basal y máxima; doble producto (DP) (FC x PAS) basal

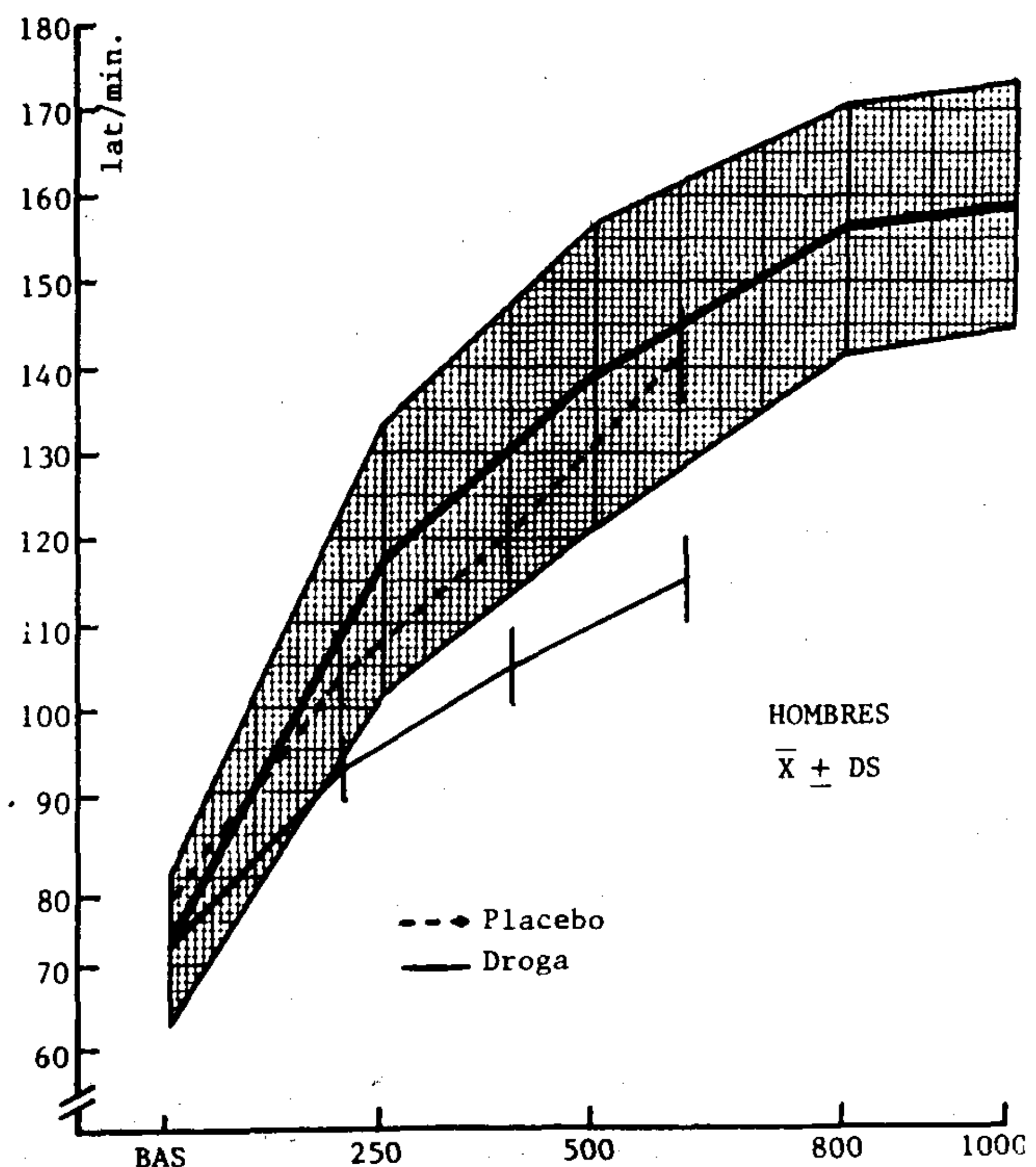


Fig. 6. Comparación de la FC en el curso de la PEG, bajo efectos de droga y placebo, con valores normales para hombres de la misma edad.

y máximo; y, finalmente, un índice descrito previamente,<sup>11</sup> que correlaciona la carga máxima alcanzada con el doble producto y la superficie corporal, según la fórmula:

$$\frac{\text{KGM}}{\text{FC} \times \text{PAS}^{10-2}} / \text{superficie corporal en m}^2$$

y al que consideramos un exponente de la eficiencia miocárdica (IEM), puesto que trata de expresar la proporción entre la cantidad de trabajo realizado y el oxígeno consumido para tal fin.

Por último, fueron comparados entre sí los resultados obtenidos en la primera y segunda PEG, entre éstos y los del placebo, y entre droga y placebo, utilizando el método de la *t* de Student para datos apareados y el análisis de varianza, según los casos.

## RESULTADOS

Nuestros resultados indican que no hubo diferencias significativas entre la primera y segunda PEG, ni entre éstas y el placebo, en ninguno de

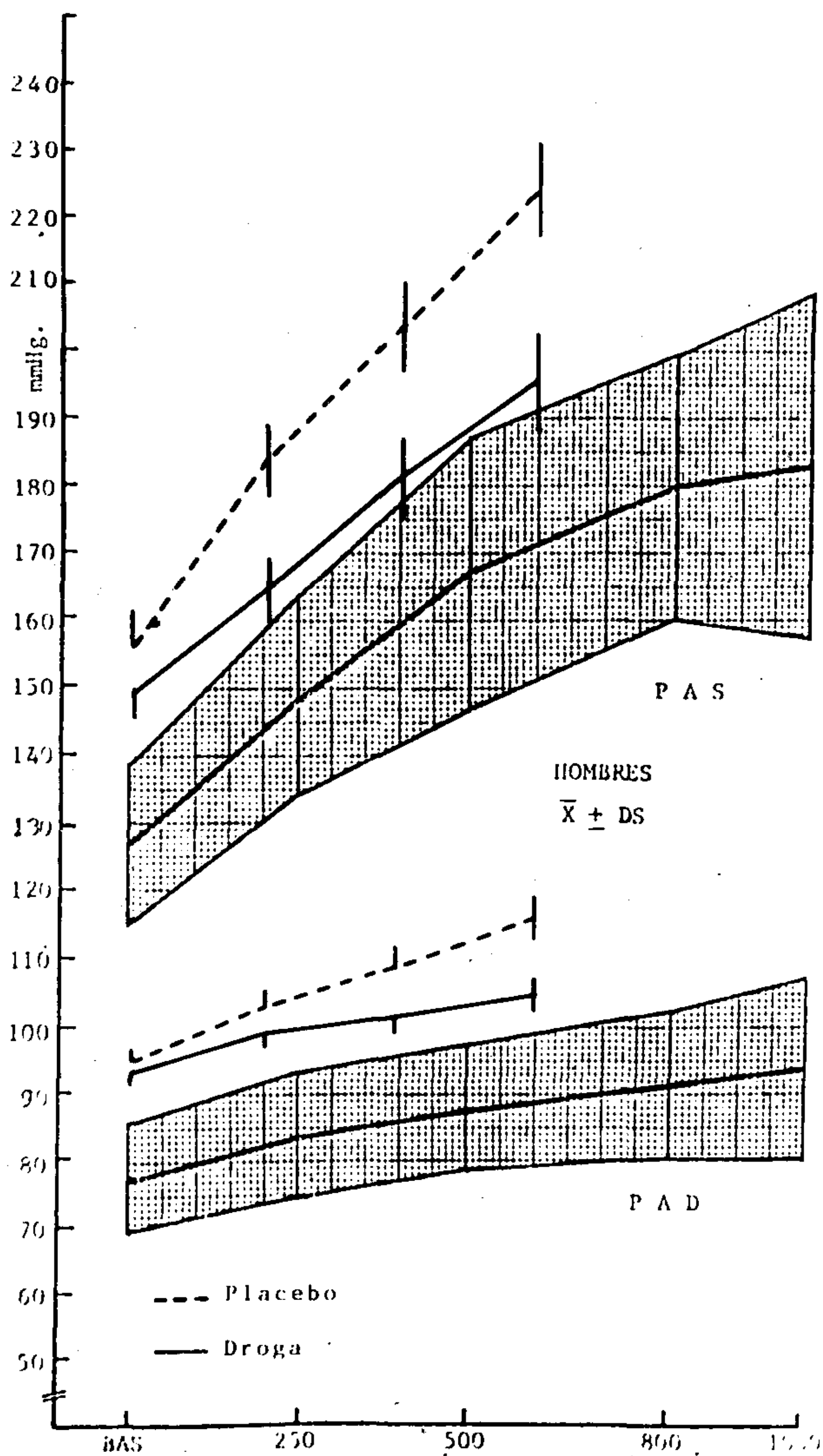


Fig. 7. Comparación de la PAS y PAD en el curso de la PEG, bajo droga y placebo, con valores normales para hombres de la misma edad.

los parámetros estudiados, salvo para la PAD basal, que fue ligeramente menor con el placebo que en las pruebas iniciales (Tabla 2). Por otra parte, la comparación entre droga y placebo, que figura en la misma tabla, indica un descenso significativo de la PAS basal con el pindolol, y, sobre todo, de la PAS máxima alcanzada (Fig. 1); no hubo diferencias en la PAD basal, pero sí en la PAD máxima durante el esfuerzo (Fig. 2). Del mismo modo, la FC basal fue significativamente menor con la droga, y la diferencia se

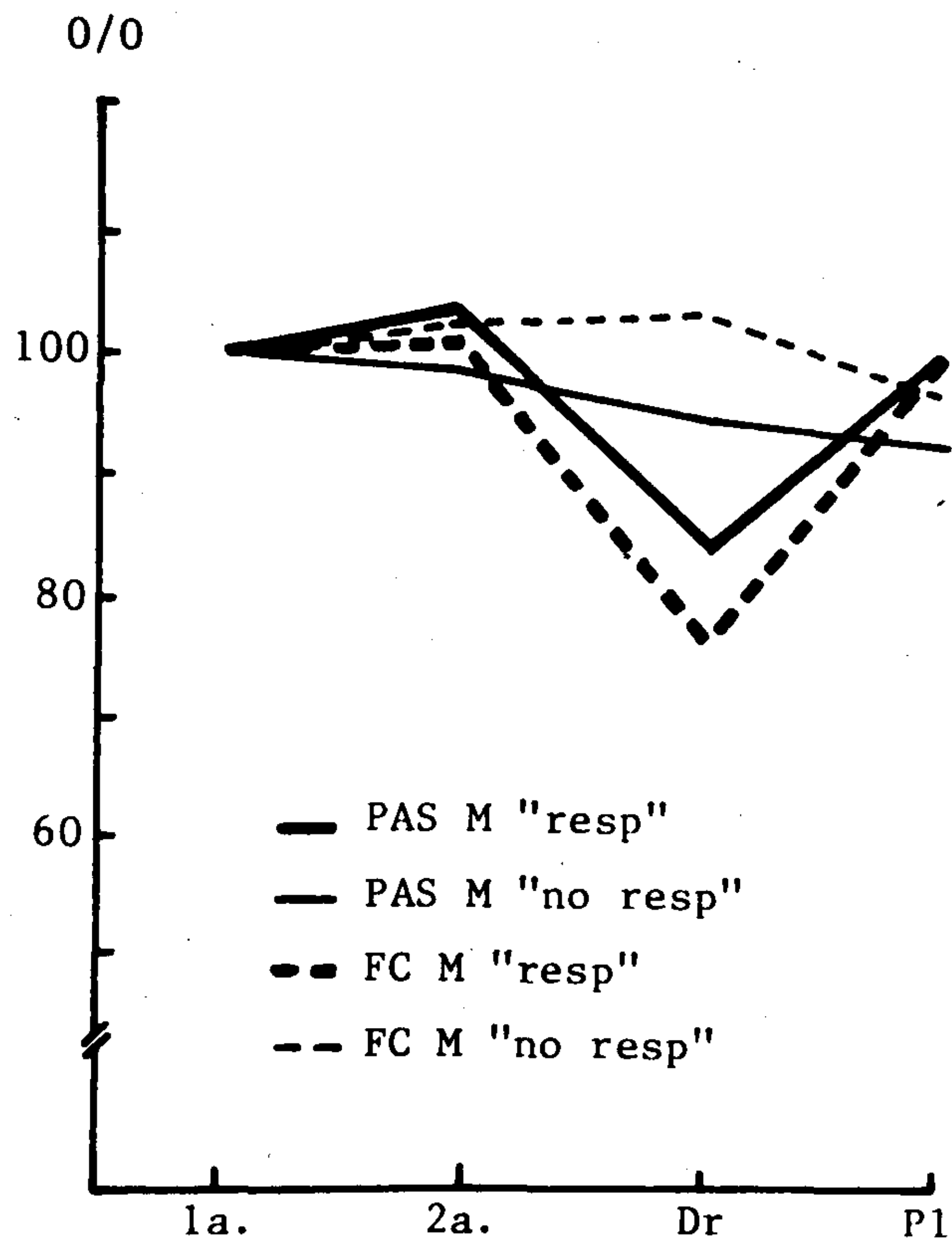


Fig. 8. Comportamiento de la PAS y FC máximas en los *responders* y *non-responders* (en %). Abreviaturas como en la Fig. 1.

incrementó, tal como era de suponer, durante el esfuerzo (Fig. 3). El DP basal, si bien inferior con el pindolol, no llegó a una diferencia estadísticamente significativa, por la gran dispersión de los valores; sí lo hizo, en cambio, durante el ejercicio (Fig. 4). La diferencia porcentual más notable se observó en el IEM, comportamiento también previsible, ya que, al mantenerse prácticamente estable la carga, por el diseño del trabajo, y disminuir ambos factores del denominador, la resultante debe ser, evidentemente, mayor (Fig. 5). Es probable que este cociente hubiera aumentado aún más significativamente si se hubiera llevado el esfuerzo a cargas mayores que las fijadas por el protocolo.

En la Tabla 3 se describe el comportamiento de la FC, PAS y PAD en el curso del desarrollo de la prueba, bajo efectos de droga y placebo. Se puede observar, como ya se ha señalado, que los valores de FC y PAS son menores para droga



**Tabla 3**  
Modificaciones de la FC, PAS y PAD durante el desarrollo de la PEG, bajo efectos de droga y placebo

	Basal	1a. Carga	2a. Carga	3a. Carga
<i>Placebo</i>				
FC	77,1±10,5	104,7±15,3	120,1±19,2	141,2±21,3
PAS	157,0±24,5	184,7±22,9	205,5±29,6	225,3±30,3
PAD	94,2± 8,7	103,2±13,0	110,0±14,8	117,9±14,9
<i>Droga</i>				
FC	72,4±10,5	92,2±14,0	107,6±19,0	114,0±21,5
PAS	148,7±20,1	164,5±30,7	182,0±20,8	196,3±33,2
PAD	94,2±10,6	100,2±11,1	102,7±12,7	106,3±13,4

Valores expresados como  $\bar{X} \pm DS$

ya a partir de la medición basal, y que tanto ellos, como las cifras de la PAD, son inferiores en los pacientes tratados respecto de los testigos a todo lo largo del protocolo; las diferencias entre droga y placebo se van acentuando a medida que se progresa en las etapas sucesivas.

En las figuras 6 y 7 se muestran estos datos proyectados contra las curvas consideradas como normales para nuestro laboratorio,<sup>9</sup> mostrando en cada caso los valores obtenidos para placebo y droga; es evidente que la PAS prácticamente se normaliza con el tratamiento.

Queremos señalar, por otra parte, que no todos los pacientes se comportan de igual manera en su respuesta al pindolol. Si bien los promedios indican claramente un efecto beta-bloqueante, el análisis individual muestra que

4 de los 20 pacientes no acusaron efecto alguno con el esquema terapéutico aplicado; si restamos estos *non-responders* de los datos totales, observamos que en los *responders* el efecto de la droga es más evidente (Tabla 4, Fig. 8), provocando una disminución de la PAS máxima alcanzada de prácticamente 40 mmHg en la relación droga-placebo (-16,8%), así como una menor FC máxima, con una diferencia que alcanza a 33 latidos por minuto (-23,4%).

Finalmente, destacamos que los pacientes no tuvieron complicaciones durante el período del estudio, ni manifestaron efectos secundarios dignos de mención.

#### DISCUSION

La aparición de los beta-bloqueantes en la escena de la terapéutica cardiovascular constituyó uno de los avances más importantes de los últimos tiempos, principalmente en el terreno de la angina de pecho, hipertensión arterial y arritmias. La rápida multiplicación de nuevos productos farmacológicos en este grupo, las particularidades de cada uno de ellos, y la existencia de efectos secundarios, hacen necesaria, sin embargo, una adecuación de la droga elegida para cada caso individual.<sup>12,13</sup>

El pindolol, en tal sentido, presenta algunas características interesantes.<sup>14</sup> Es, miligramo por miligramo, el más potente de los beta-bloqueantes;<sup>15</sup> posee, de todas las drogas antibeta-adrenérgicas, la más pronunciada actividad simpático-mimética intrínseca,<sup>16,17</sup> lo cual lo hace particularmente indicado en los pacientes portadores de espasmos bronquiales o bradi-

**Tabla 4**  
Comportamiento de la PAS y FC máximas en los "responders" y "non-responders"

	1a. PEG	2a. PEG	Droga	Placebo	% Diferencia droga-placebo
PAS máxima <i>responders</i>	233,7±26,2	243,7±18,8	194,4±23,9	233,7±20,7	-16,8
PAS máxima <i>non-responders</i>	245,0±20,8	242,5±25,0	231,2±48,1	225,0±36,9	+ 2,75
FC máxima <i>responders</i>	142,7±27,0	145,5±19,0	109,5±15,1	143,0±19,7	-23,4
FC máxima <i>non-responders</i>	140,5±27,2	144,2±23,4	146,0±18,6	136,5±18,6	+ 6,90

Valores expresados como  $\bar{X} \pm DS$ .

cardias,<sup>18,19</sup> a pesar de no poseer cardioselectividad.<sup>14</sup> Su efecto beneficioso en el tratamiento de la hipertensión arterial ha sido demostrado en numerosas publicaciones, tanto a nivel de experiencias clínicas<sup>20,21,22</sup> como en ensayos basados en el comportamiento de la presión arterial durante el esfuerzo.<sup>23,24,25,26,27,28</sup> Por otra parte, sus especiales características farmacocinéticas (prolongada biodisponibilidad, menor degradación en el primer pasaje hepático, eliminación balanceada por vía hepática y renal<sup>29,30,31</sup>), han permitido su administración en una sola dosis diaria, sin desmedro de la eficacia del efecto hipotensor,<sup>32,33,34,35</sup> pero con la consiguiente ventaja de una mejor adherencia del paciente al esquema terapéutico.<sup>36</sup>

Estas consideraciones son las que nos han motivado también para controlar el comportamiento de la presión arterial durante el esfuerzo, en un grupo de hipertensos moderados y no complicados, sometidos a un tratamiento crónico con una dosis diaria única de 15 mg de pindolol,

mediante un protocolo doble ciego randomizado, con *cross-over*. Se ha puesto especial cuidado en seleccionar un grupo de pacientes con una adecuada repetibilidad de los parámetros basales y máximos durante la PEG, lo cual se demostró no sólo por la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre las pruebas previas a la randomización, sino también mediante la similitud de aquéllas con los resultados del ensayo bajo placebo (Tabla 2); por otra parte, la repetibilidad de los datos ergométricos en pruebas sucesivas, en ausencia de cambios clínicos intercurrentes, ya ha sido señalada.<sup>37</sup>

Tal como ha sido expuesto en la sección resultados (Tabla 2, Figs. 1 a 4), nuestros datos confirman, una vez más, la significativa disminución de los valores basales de PAS y FC bajo tratamiento; la diferencia se hace más evidente con el esfuerzo, alcanzando valores de significación estadística más elevados para la FC, PAS y DP ( $P < 0,0005$ ), pero también satisfactorios para la PAD ( $P < 0,005$ ). Esta tendencia a

Tabla 5  
Comparación de nuestros resultados con los datos bibliográficos

Referencias bibliográficas	n	Ensayo	Dosis mg	PAS		PAD		% Responders
				mmHG	%	mmHG	%	
Rosenthal y colaboradores <sup>20</sup>	7.062	Clínico	15-60 x 1	+27	-15	-12	-12	79
Roland <sup>21</sup>	21	Clínico	5-15 x 3	-46	-24	-21	-17	-
Jacobellis y colaboradores <sup>22</sup>	30	Clínico	5 x 3	-	- 9	-	-13	-
Gyntelberg y colaboradores <sup>23</sup>	30	Ergométrico	2,5-5 x 3	-22	-12	-10	- 8	-
Wolff <sup>24</sup>	8	Ergométrico	10 x 3	-24	-13	-13	-12	-
Atterhog y colaboradores <sup>25</sup>	15	Ergométrico	5-15 x 3	-47	-30	-24	-21	-
Debru y colaboradores <sup>26</sup>	20	Ergométrico	5-15 x 3	-46	-19	- 5	- 5	80
Atterhog y colaboradores <sup>27</sup>	10	Ergométrico	10-20 x 2	-47	-30	-24	-21	-
Adema y colaboradores <sup>28</sup>	19	Ergométrico	10 x 1	-40	-19	- 9	- 8	-
Abetel y colaboradores <sup>32</sup>	61	Clínico	15 x 1	-30	-	-10	-	77
Barraine <sup>33</sup>	30	Clínico	15 x 1	-48	-25	-18	-16	83
Safar y colaboradores <sup>34</sup>	20	Clínico	15 x 1	-36	-26	-28	-26	-
Thomas y colaboradores <sup>35</sup>	20	Clínico	15 x 1	-29	-15	-17	-15	-
<b>Promedio</b>				-38	-20	-16	-15	79,75
Este trabajo	20	Ergométrico	15 x 1	-30	-13	-11	- 9	80
Este trabajo ( <i>responders</i> )	16	Ergométrico	15 x 1	-44	-17	-	-	



aumentar la respuesta a la droga a medida que aumenta el esfuerzo, se observa también en la evolución de las cifras tensionales a lo largo del protocolo utilizado (Tabla 3), que muestra mayores diferencias entre droga y placebo a medida que aumentan las cargas y, por ende, el nivel de la PAS. Una conducta similar es señalada también en la observación clínica de un gran número de pacientes (estudio multicéntrico de Rosenthal y colaboradores sobre 7.062 enfermos<sup>38</sup>), en los cuales el efecto hipotensor del pindolol es tanto más importante cuanto más elevada se encuentra la presión arterial antes del tratamiento.

La comparación de nuestros resultados con los de la literatura es difícil, puesto que existen notorias diferencias entre los tipos de ensayo (agudos y crónicos), dosis y esquemas de administración empleados (tomas únicas o distribuidas a lo largo del día, 10 a 60 mg en las 24 horas), evaluación clínica o ergométrica, etc. Sin embargo, tomando el promedio de modificaciones referidas en la bibliografía (Tabla 5), observamos valores de disminución de la PAS de  $-37,8$  mmHg ( $-20,1\%$ ), y de la PAD de  $-16,3$  mmHg ( $-14,8\%$ ) bajo tratamiento con pindolol, cifras no demasiado diferentes de las nuestras:  $-30,3$  mmHg ( $-13,1\%$ ) y  $-11,2$  mmHg ( $-9,4\%$ ), respectivamente. Esta similitud se acentúa aún más si tomamos en cuenta solamente los *responders* (tal como se hizo en varios de los trabajos consultados), en cuyo caso la disminución de la PAS máxima alcanzada bajo efecto de la droga llega a  $-44,3$  mmHg ( $-16,6\%$ ). Señalamos, de paso, la notable concordancia de nuestra proporción de *non-responders* con las de la literatura (Tabla 5), que es, en ambos casos, de 80%.

Tal vez la duda mayor en cuanto a la interpretación de nuestros resultados (y de muchos de los publicados) puede referirse a la relación temporal de la prueba ergométrica respecto del momento de ingestión de la droga, dificultad que se presenta a menudo en los ensayos terapéuticos, pues obliga a optar entre fragmentar los grupos, efectuando las pruebas a distintas distancias de la última toma de medicamento, con la consiguiente dispersión de resultados, o a decidirse por un plazo determinado, más

o menos constante. En nuestro caso, hemos optado por este último criterio, similar al de Atterhog y colaboradores,<sup>27</sup> basados en las referencias bibliográficas respecto de la duración del efecto del pindolol, que es mayor que la de su aparente biodisponibilidad,<sup>30,31,32,39</sup> hecho también señalado entre nosotros para el propranolol por Schurman y colaboradores.<sup>40</sup> En especial para el pindolol, Aellig ha demostrado, a través de pruebas ergométricas seriadas, una evidente duración del efecto beta-bloqueante de por lo menos 24 horas, mayor que la del alprenolol<sup>31</sup> y propranolol.<sup>41</sup> Por otra parte, se ha sugerido también que el tratamiento prolongado con beta-bloqueantes reduce la actividad del sistema simpático de manera estable, lo cual diferenciaría los efectos crónicos de los agudos.<sup>42</sup>

Digamos, para terminar, que las modificaciones del índice de eficiencia miocárdica, en esta experiencia, resultan lógicas y concordantes con la concepción teórica acerca de la posibilidad de realizar el mismo trabajo (carga máxima) con un menor consumo de oxígeno, ya que el denominador de la fórmula *—doble producto—* sufre la disminución de sus dos términos bajo el efecto beta-bloqueante (descenso de la FC y de la PAS). Este comportamiento, cuya base fisiopatológica no entramos a discutir, es similar al de otros beta-bloqueantes<sup>43</sup> y al efecto entrenamiento,<sup>11</sup> y podría haber sido aún más demostrativo de no haber sido limitado, en este caso, por el protocolo utilizado, que reproducía las cargas observadas en las pruebas previas a la randomización; éstas, a su vez, fueron detenidas a menudo debido al ascenso exagerado de la PAS o PAD, que llegaban a cifras consideradas limitantes, antes de que el paciente alcanzara la etapa de agotamiento, es decir, antes de su capacidad funcional máxima.

#### EFFECTS OF ADMINISTRATION OF A SINGLE DAILY DOSE OF PINDOLOL ON STRESS-TESTING PARAMETERS IN HYPERTENSIVE PATIENTS

*The purpose of this study is to assess the effects of a single daily dose of a beta-blocker (pindolol 15 mg) on stress-testing parameters in hypertensive patients; 20 moderate, non-complicated*



hypertensive patients were submitted to 2 stress-tests, separated by a period of wash-out. Once repetibility was assured, the patients were randomized for a double-blind protocol with the drug or placebo; after 20 days of treatment, a cross-over took place for another 20 days; at the end of each period, a new stress-test was done. The tests were performed on a bicycle ergometer, with progressive 200 kgm stages, 3' each-one. The first test was stopped either for exhaustion or for having reached dangerous blood pressure values (260 systolic, 150 diastolic), and the same pattern was followed in the next tests, with the same maximal load. The systolic and diastolic blood pressures, heart rate and double product (heart rate  $\times$  systolic blood pressure) were registered for the first and second tests, the drug and placebo tests; we studied also an index of myocardial efficiency, that correlates maximal work load (in kgm) with oxygen consumption (represented by the double product), and body surface area (in  $m^2$ ). Statistical significance of the obtained data was assessed by the Student's *t* test and analysis of variance. No statistically significant difference was observed between the first and second test, nor between them and placebo; in none of the parameters (Table 2). On the contrary, there was a significant difference between the drug and placebo series, for the basal values of heart rate and systolic blood pressure ( $P < 0.05$ ), and specially for the heart rate, systolic blood pressure and double product at maximal work load attained ( $P < 0.0005$ ); the difference for the maximal diastolic blood pressure was also significant ( $P < 0.005$ ). The most important variation was observed for the myocardial efficiency index, which increased by 54% after treatment with pindolol ( $P < 0.0005$ ). We conclude that the administration of a single daily dose of 15 mg of pindolol, lowers significantly basal heart rate and systolic blood pressure values, and specially, the systolic and diastolic blood pressures, heart rate and double product at maximal work load; on the other hand, the important change of the proposed index suggests an increase in heart efficiency, even taking into account the crudeness of the method.

## BIBLIOGRAFIA

1. Astrand I: Blood pressure during physical work in a group of 221 women and men, 48-63 years old. *Acta Med Scand* 178: 41, 1965.
2. Sonnerstedt R: Hemodynamic response to exercise in patients with arterial hypertension. *Acta Med Scand* 180 (Suppl): 458, 1966.
3. Lund-Johansen P: Hemodynamics in early essential hypertension. *Acta Med Scand* (Suppl), 482, 1967.
4. Levy AM, Tabakin BS, Hanson JS: Hemodynamic responses to graded treadmill exercise in young untreated labile hypertensive patients. *Circulation* 35: 1063, 1967.
5. Amery A, Julius S, Leigh S, Whitlock LS, Conway J: Influence of hypertension on the hemodynamic response to exercise. *Circulation* 36: 231, 1967.
6. Bruce RA, Eady-Cole R, Bennett LJ, Kusumi F: Divergent effects of antihypertensive therapy on cardiovascular responses and left ventricular function during upright exercise. *Am J Cardiol* 30: 768, 1972.
7. Lee WR, Fox LM, Slotkoff LM: Effects of antihypertensive therapy on cardiovascular response to exercise. *Am J Cardiol* 44: 325, 1979.
8. Lund-Johansen P: Hemodynamic effects of antihypertensive agents. In: Freis ED (ed): *Treatment of hypertension*, chap 4, p 61. MTP Press, Lancaster, 1978.
9. Mindlin de Aptecar FR, Aptecar M, Vázquez A, Dell'Arciprete C: Respuesta cardiovascular al esfuerzo en el hombre sano. Estudio sistemático de las variables fisiológicas. *Rev Arg Cardiol* 49 (Supl): 1, 1981.
10. Mindlin de Aptecar FR, Canossa MA, Arenoso H, Otero y Garzón CA, Aptecar M: Correlación clínica, electrocardiográfica y ergométrica en 2.000 pacientes. *Rev Arg Cardiol* 45: 379, 1977.
11. Vázquez A, Mindlin de Aptecar FR, Aptecar M: Evaluación de la eficiencia miocárdica mediante un índice ergométrico. *Rev Arg Cardiol* 49: 22, 1981.
12. Frishman W, Silverman R: Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 3. Comparative clinical experiences and new therapeutic applications. *Am Heart J* 98: 119, 1979.
13. Frishman W, Silverman R, Strom J, Elkayam U, Sonnenblick E: Clinical pharmacology of new beta-adrenergic blocking drugs. Part 4. Adverse effects. Choosing a beta-adrenoreceptor blocker. *Am Heart J* 98: 256, 1979.
14. Frishman W, Kostis J, Strom J, Hossler M, Elkayam U, Goldner S, Silverman R, Davis R, Weinstein J, Sonnenblick E: Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 6. A comparison of pindolol and propranolol in treatment of patients with angina pectoris. The role of intrinsic sympathomimetic activity. *Am Heart J* 98: 526, 1979.
15. Frishman W: Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 1. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. *Am Heart J* 97: 663, 1979.
16. Barrett AM, Carter J: Comparative chronotropic activity of beta-adrenoceptive antagonists. *Brit J Pharmacol* 40: 373, 1970.
17. Buhler FR, Bertel O, Lutold B: Simplified and age-stratified antihypertensive therapy based on beta-blockers. *Cardiovasc Med* 3: 135, 1978.
18. Frushman W, Davis R, Strom J, Elkayam U, Stampfer M, Ribner H, Weinstein J, Sonnenblick E: Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 5. Pindolol (LB-46) therapy for supraventricular arrhythmias: a viable alternative to propranolol in patients with bron-

- chospasms. *Am Heart J* 98: 393, 1979.
19. Beumer HM, Hardonk HJ: The effects of beta-adrenergic blockers on bronchial asthma. *Med Klin* 66: 1804, 1971.
  20. Rosenthal J, Kaiser H, Hammerschmidt D, Welzer D: Tratamiento de la hipertensión con un bloqueador beta en la práctica médica. *Med Welt* 28: 1969, 1977.
  21. Roland M: Le pindolol, un  $\beta$ -bloqueur, dans le traitement de l'hypertension artérielle. *Ars Med* 33: 945, 1978.
  22. Jacobellis CF, Borgia C, Matteoli S, Strazi GC, Puletti M: L'effetto ipotensivo del pindolol. *Clinica (Bologna)* 33: 165, 1979.
  23. Gyntelberg F, Persson I, Frische L, Ulrich J: The effect of pindolol, a beta-receptor blocking agent, on heart rate and blood pressure during sub-maximal and maximal exercise. *Europ J Clin Pharmacol* 20: 228, 1972.
  24. Dufey K, Kronig B, Fries G, Gunke M, Wlatter U, Wolff HP: Beeinflussung des Blutdruckprofils Hochdruckkranker durch Pindolol. *Dtsch-Med Wschr* 100: 1726, 1975.
  25. Atterhog JH, Duner H, Pernow B: Experience with Visken in the treatment of hypertension. In: Bobayan EA, Olbinskaya LI, Shagako NK (eds): *Modern approaches to the treatment of hypertension*, p 89. S Karger, Basilea, 1976.
  26. Debru JL, Mikler F, Grubier M, Cau G, Muller JM, Mallion JM: Etude au repos et à l'effort de l'action du pindolol sur une serie de sujets hypertendus. *Ann Cardiol Angeiol* 25: 393, 1976.
  27. Atterhog JH, Duner H, Pernow B: Hemodynamic effect of long-term treatment with pindolol in essential hypertension, with special reference to the resistance and capacitance vessels of the forearm. *Acta Med Scand* 202: 517, 1977.
  28. Buzzi A, Franchella JE, Masuda J, Difabio B, Adema M, Canaveris G: Modificaciones de la presión arterial en reposo y durante el esfuerzo en pacientes hipertensos, determinados por la administración de pindolol. *Sem Méd* 157: 142, 1980.
  29. Lavene D, Weiss YA, Safar ME, Loria Y, Agorus N, Georges D, Milliez PL: Pharmacokinetics and hepatic extraction rates of pindolol in hypertensive patients with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 17: 501, 1977.
  30. Meier J: Pindolol: una comparación farmacocinética con otros agentes bloqueadores de los receptores beta. *Curr Med Res Opin* 4 (Suppl 5): 33, 1977.
  31. Aellig WH: Activity and duration of action of pindolol and alprenolol compared in healthy volunteers. *Europ J Clin Pharmacol* 14: 305, 1978.
  32. Abetel G, Christeler P, Henry M, Karly M, Kurbel P, Maguenat G, Morandi D, Senardieu SB, Terrier P: Etude multicentrique avec le Viskene 15 mg (pindolol) en prise quotidienne unique. *Rev Med Suisse Rom* 97: 367, 1977.
  33. Barraine R, Bouchez C: Etudes du pindolol 15 mg en prise quotidienne unique dans l'hypertension arterielle. *Nouv Presse Med* 7: 2765, 1978.
  34. Safar M, Weiss Y, Milliez P: Intéret d'une prise orale unique de pindolol. *Nouv Presse Med* 7: 2767, 1978.
  35. Thomas J, Pierredon M, Sankale M: Etude de l'efficacité du pindolol en prise unique journaliere dans l'hypertension artérielle. *Thérapie* 33: 797, 1978.
  36. Porter AMW: Drug defaulting in general practice. *Brit Med J* 1: 218, 1969.
  37. Vázquez A, Guerchicoff S, Kunik H, Drajer S, Díaz F: Reproducibilidad de los parámetros ergométricos en pacientes coronarios incluidos en un programa de condicionamiento físico. *Rev Arg Cardiol* 46: 440, 1978.
  38. Rosenthal J, Kaiser H, Rashig A, Welzel D: Treatment of hypertension with a beta-adrenoceptor blocker. A multicenter trial with pindolol. *Brit J Clin Pract* 33 (6), 1979.
  39. Olszen SB, Varnauskas E: Duration of beta-receptor blockade after administration of LB-46. *Eur J Clin Pharmacol* 5: 214, 1973.
  40. Schurman J, Chiozza M, Frías R, Lerman J, Perosio AM: Duración del efecto residual del propranolol medido a través de la PEG. Reunión Científica de la SAC, 20/X/77.
  41. Aellig WH: Beta-adrenotrope blocking activity and duration of action of pindolol and propranolol in healthy volunteers. *Brit J Clin Pharmacol* 3: 251, 1976.
  42. Raine AEG: Antihypertensive and antiarrhythmic effects of beta-adrenergic blockers in patients on long-term therapy (abstr). *Br Heart J* 40: 436, 1978.
  43. Amsterdam EA, Price JE, Berman D, Hughes JL, Riggs K, De María AN, Miller RR, Mason DT: Exercise testing in the indirect assessment of myocardial oxygen consumption: application for evaluation of mechanisms and therapy of angina pectoris. In: Amsterdam EA, Wilmore JH, De María AN (eds): *Exercise in health and disease*, p 218. York Medical Books, New York, 1977.