

Recibido: 16 de febrero de 1983. Aprobado: 20 de agosto de 1983.

Dra. Gladys Sastre de la Peña Hospital
"General Calixto García" Avenida de la
Universidad Vedado. Ciudad de La Habana.

HOSPITAL DOCENTE "CMDTE. MANUEL FAJARDO"

Medicamentos antihiperhensivos

Por los Dres.:

GERARDO DUARTE GONZALEZ* y ROBERTO LARREA FABRA**

Duarte González, G.; R. Larrea Fabra. *Medicamentos antihiperhensivos*. Rev Cub Med 23: 5, 1984.

Presentamos una revisión de la base farmacológica de la terapéutica antihiperhensiva actual. Se clasificaron las drogas antihiperhensivas de acuerdo con su mecanismo de acción en seis grupos. Se hizo una valoración de cada grupo; sus propiedades farmacológicas comunes, indicaciones, contraindicaciones y efectos indeseables. Los medicamentos más representativos de cada grupo fueron individualizados.

INTRODUCCION

La hipertensión arterial es un estado patológico de elevada morbi- mortalidad a nivel mundial, y no hay duda que un adecuado control de la misma disminuye la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, las cuales ocupan la primera y tercera causa de muerte respectivamente.

* Profesor auxiliar de Medicina Interna. Hospital docente Cmdte. Manuel Fajardo .

** Especialista de I grado en medicina interna. Hospital docente" Cmdte Manuel Fajardo"

Con el objetivo de perfeccionar las medidas terapéuticas y conocimiento sobre los medicamentos antihipertensivos, hemos confeccionado este trabajo.

Clasificación

Los medicamentos antihipertensivos se clasifican de la siguiente forma:^{1,2}

I. Bloqueadores del sistema nervioso simpático

A) Drogas que alteran la actividad del simpático a nivel del SNC (alfa 2 agonista a nivel del tallo cerebral).

- Clonidina (Catapres).
- Alfa-metildopa (Dopegyt).
- Lofexidina.

Aún en investigación: guanfacina, guanabenz y tiaminidine. (Estas drogas son útiles en la IRC pues no disminuyen el flujo renal).

B) Drogas bloqueadoras ganglionares:

- Hexametonio.
- Pentolinio.
- Mecamilamina.
- Trlmetafán (Arfonad).

C) Drogas que actúan en las terminaciones de los nervios simpáticos posganglionares (periféricos):

- Reserpina (tiene también acción central).
- Guanetidina.
- Pargilina (inhibidor de la monoaminoxidasa, al parecer creando un neurotransmisor falso).

D) Drogas bloqueadoras o antagonistas de los receptores adrenérgicos:

1. Bloqueadores beta:

No selectivos:

- Propranolol.
- Pindolol.
- Otros.

Selectivos (Beta 1):

- Atenolol (Tenormín).
- Metoprolol (Selokén).
- Acetubol.

2. Bloqueadores alfa:

No selectivos:

- Fentolamina (Regitina).
- Fenoxibenzamina.
- Tolazolina.
- Dihidroergocriptina.

Selectivos (Alfa 1):

- Prazosina (Minipress).
- Indoramina.

3. Bloqueador beta no selectivo y alfa 1 selectivo:

- Labetalol.

II. Drogas de efecto vasodilatador

- Hidralazina.
- Minoxidilo.
- Nitroprusiato de sodio.
- Diazóxido.
- Nifedipina y verapamil (anticálcicos de acción hipotensora vasodilatadora).

III. Drogas que interfieren el mecanismo de renina angiotensina aldosterona

A) Inhibidores de la enzima convertidora:

- Captopril (SQ 14 225).
- Teprotide (SQ 20 881).
- MK 421.

B) Atagonistas competitivos de los receptores de la angiotensina II:

- Saralasin.

IV. Diuréticos

- Tiacidas.
- Clortalidona.
- Espironolactona (Aldactone A).
- Furosemida.
- Acido etacrinico.

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE LOS MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS

Bloqueadores del sistema nervioso simpático

A) Drogas que alteran la actividad del simpático a nivel del SNC³¹

Este grupo, en general, posee importantes efectos colaterales que a menudo limitan su utilización clínica, ejemplo: somnolencia, sedación, xerostomía, constipación, impotencia, hipertensión de rebote.

El Dopegyt produce, además, diarreas, congestión nasal, miocarditis, hepatotoxicidad, retención de líquidos y aumento de peso, anemia hemolítica Coombs positiva y fiebre. Actúan por efecto alfa 2 agonista a nivel central, inhibiendo el centro vasomotor del bulbo, lo que disminuye la actividad simpática refleja, la resistencia periférica y la tensión arterial.

Se ha sugerido que los receptores alfa 2 están situados en el área del núcleo del tracto solitario.

La clonidina además disminuye moderadamente la actividad plasmática de renina, al parecer por inhibición inespecífica del sistema nervioso simpático.

- Clonidina, dosis: 0,2 - 1,2 mg/día, en dos tomas (tabs. 0,1 y 0,2 mg).
- Dopegyt, dosis: 0,5 - 3 g/día, 2-4 veces/día (tabs. 250 mg).

Actualmente se están ensayando en clínica otros antihipertensivos depresores centrales del sistema simpático más recientes y con menos efectos secundarios, como la guanfacina, y el guanabenz.⁸⁻¹⁰

B) Drogas bloqueadoras ganglionares²⁵⁷

Medicamentos poco usados en la actualidad por sus efectos secundarios al bloquear tanto el sistema nervioso simpático como el parasimpático,

con excepción del Arfonad, que se utiliza en las urgencias hipertensivas, fundamentalmente en las crisis de descompensación cardíacas y en el aneurisma disecante de la aorta.

Estas drogas bloquean la transmisión en los ganglios autónomos al evitar que la acetilcolina actúe en sus sitios receptores posinápticos. Efectos secundarios: hipotensión ortostática, disminución del gasto cardíaco, constipación, íleo paralítico, retención urinaria, xerostomía y mi- driasis.

Arfonad, dosis: 500 mg en 500 ml de dextrosa al 5% a regular goteo acorde con la tensión arterial. Bulbos de 250 mg.

C) Drogas que actúan en las terminaciones de los nervios simpáticos pos- ganglionares (periféricas).²⁵⁷⁻¹¹

La reserpina evita la unión de la dopamina y la noradrenalina en los gránulos de reserva, de forma que las catecolaminas no protegidas son destruidas por la monoaminoxidasa, agotando la noradrenalina en la terminación nerviosa. La reserpina también agota las catecolaminas y sero- toninas cerebrales.

La guanetidina (Sanotensín) produce agotamiento parcial de las reservas de noradrenalina e impide la recaptación de noradrenalina por la neurona. Tiene además un efecto vasodilatador.

La Pargilina, al parecer, crea un neurotransmisor falso.

- Reserpina: 0,25 mg/día. Efectos secundarios: depresión, acidez, congestión nasal, impotencia, diarrea.
- Guanetidina: 10-60 mg/día (tabs. 10 mg). Preferentemente en dosis única nocturna. Efectos secundarios: hipotensión ortostática, diarrea, eyaculación retrógrada, bradicardia excesiva al concomitar con digoxina. Los antidepresivos tricíclicos y las fenotiazinas pueden evitar
 - o invertir la acción del medicamento.

En pacientes con edad avanzada, medicamentos como la clonidina alfa metildopa, reserpina y guanetidina, que pueden provocar hipotensión ortostática, deben ser utilizados con cautela.

D) Drogas bloqueadoras o antagonistas de los receptores adrenérgi- cos.^{2,11-20}

Los receptores adrenérgicos pueden ser alfa y beta y pueden estar situados a nivel central como a nivel periférico.

Cuando se estimulan los receptores alfa o se bloquean los beta a nivel del SNC (tallo cerebral), la tensión arterial disminuye.

Los receptores alfa-periféricos se subclasifican en alfa 1 y alfa 2. Los receptores alfa 1- adrenérgicos periféricos están situados a nivel del efector

(postsinápticos) ejemplo: en el músculo liso vascular. Los receptores alfa 2-adrenérgicos periféricos (presinápticos) están situados en las terminaciones adrenérgicas. Todos los antagonistas alfa periféricos, disminuyen la tensión arterial.

Los receptores beta-adrenérgicos se subdividen en: beta 1 y beta 2. Los beta 1 están situados en el músculo cardíaco y adiposo, y regulan la frecuencia cardíaca, su fuerza contráctil, la relajación del músculo liso intestinal y la lipólisis, mientras que los receptores beta 2 situados en el músculo liso producen relajación del músculo liso bronquial, vascular, uterino y glucogenólisis. Las drogas beta-bloqueadoras, para la mayoría de los investigadores y clínicos, constituyen los mejores medicamentos hipotensores, pues son efectivos, pueden utilizarse 1-2 veces al día, son seguros con pocos efectos secundarios; no producen hipotensión postural ni impotencia y ejercen efectos beneficiosos en enfermedades que frecuentemente se asocian a la hipertensión arterial.

Los medicamentos betabloqueadores se han clasificado en:

No selectivos: como el propranolol y el pindolol, que bloquean tanto los beta 1 como los beta 2.

Selectivos: como el atenolol, metoprolol y acebutol, que bloquean con mayor selectividad los receptores beta 1 cardíacos con poco efecto manifiesto sobre los beta 2 del músculo liso arteriolar y bronquial con menor incidencia de broncoconstricción y de espasmo arteriolar periférico. Son drogas cardiodepresoras al ser inotroponegativas y bradicardizantes.

Estas drogas tienen efecto sinérgicos con los diuréticos, metildopa, vasodilatadores y alfa-bloqueadores, no así con la clonidina.

1. Bloqueadores beta-adrenérgicos:

a) No selectivos

— propranolol: 160-480 nig/día (tabs. 40 mg).

Efectos secundarios: pesadilla, insomnio, vértigo, alucinaciones, disminución del HDL colesterol. Actúa debido a un efecto cardiodepresor, inhibición de la secreción de renina y quizás un efecto en el SNC.

Contraindicado en la insuficiencia cardíaca, la enfermedad obstructiva pulmonar, bradicardias severas, bloqueo AV avanzado, DM insulino-dependientes.

— Pindolol (Visken): 10-20 mg/día en una sola dosis.

La combinación con clopamide (pindolol 10 mg y clopamide 5 mg) o Viskaldix ha dado muy buenos resultados terapéuticos. Efectos secundarios similares al anterior, aunque suelen aumentar en vez de disminuir la HDL colesterol.

b) Selectivos

— Atenolol (Tenormín): 100-200 mg/día una vez al día.

Efectos secundarios ligeros: fundamentalmente síntomas del SNC, como: insomnio, depresión, cansancio, vértigos, cefalea amnesia.

Metoprolol: 100-200 mg/día o más. 2-3 v/día. Efectos secundarios idénticos al atenolol.

El acetubol es otro beta-bloqueador selectivo que tiene una moderada acción diurética.

El efecto hemodinámico principal de los beta-bloqueadores cardioselectivos es la caída del gasto (out-put) cardíaco.

2. Bloqueadores alfa-adrenérgicos:

a) No selectivos

Pocos usados en el tratamiento actual de la hipertensión arterial. La regitina se utiliza preferentemente, en los casos de crisis hipertensivas por feocromocitona. Otro ejemplo de este grupo es la tolazolina.

b) Selectivos

Sus efectos hemodinámicos recuerdan los del nitroprusiato, pues la hipotensión inducida se acompaña de una vasodilatación arterial y venosa con disminución de la precarga y poscarga del corazón. Ejemplo: prazosina (Minipres) cápsulas de 1, 2 y 5 mg; 1 mg 3 v/día y se va aumentando la dosis paulatinamente sin pasar de 20 mg/día. Efectos secundarios: no son frecuentes ni severos: taquicardia, a veces al inicio hipotensión postural y síncope.

La indoramina tiene la misma acción y manifestaciones secundarias que la prazosina.

3. Bloqueador beta no selectivo y alfa 1 selectivo:

- Labetalol. Actividad similar a la del propranolol y la prazosina juntos, además de una acción periférica similar a la guanetidina. 400-1 200 mg/día. Efectos secundarios: hipotensión postural, impotencia, broncospasmo. Util en hipertensos esenciales severos, en el feo- cromocitoma y en las crisis por supresión de clonidina (esquema 1).

Drogas de efecto vasodilatado^{617>u}

En general son de uso parenteral y se utilizan en las urgencias hipertensivas. Ejemplo:

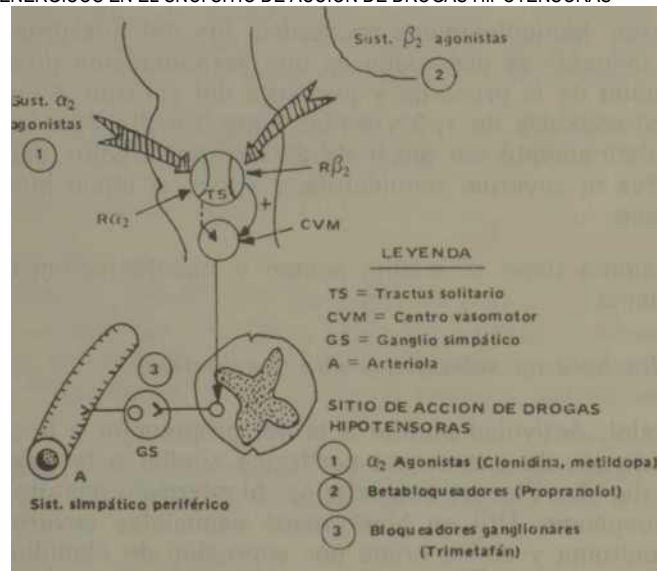
Hidralazina: 10-50 mg 2-4 v/día. (tabs 50 mg, bulbos de 2 mi, 20 mg). Vías oral, EV, IM. Relaja el tono vascular.

Reacciones secundarias: taquicardia, cefalea, ansiedad, angina, palpitaciones, mareos, depresión.

- Nitroprusiato de sodio. Es la droga más potente y eficaz en el tratamiento de las urgencias hipertensivas, por vasodilatación periférica directa (arteriolar y venosa); 1,5 mg/kg en dextrosa al 5 %, a pasar de 1-3 horas/Su efecto comienza en pocos segundos y desaparece de 1-10 minutos. Envases de 50 mg de polvo.
- Diazóxido. Es un derivado de la benzotiadiazina, estrechamente relacionada con los diuréticos tiazídicos. Produce relajación directa del músculo liso de las arteriolas; 5 mg/kg EV de 10-20 minutos, con efecto hipotensor máximo en pocos minutos. La inyección rápida EV es importante para saturar la capacidad de fijación de las proteínas del plasma y aumentar la concentración de la droga libre circulante.

Esquema 1

RECEPTORES ADRENERGICOS EN EL SNC. SITIO DE ACCION DE DROGAS HIPOTENSORAS



- Drogas anticálcicas (nifedipina y verapamil).²¹⁻²⁴ Su acción hipotensora es vasodilatadora.
- Nifedipina: 10 mg c/6 horas. En crisis hipertensivas una dosis sublingual de 10 mg puede ser útil. Al parecer el mecanismo de acción es

la reducción de la resistencia vascular periférica, por disminución del tono vascular dependiente del calcio.

Verapamil: 160-320 mg/día por vía oral en 2-3 dosis. Igual mecanismo de acción a la nifedipina.

Los principales efectos secundarios de los anticálcicos son: cefaleas, constipación, palpitaciones y disnea ligera.

Drogas que interfieren el mecanismo de renina angiotensina aldosterona^{25,26}

1. Inhibidores de la enzima convertidora:

- Captopril (SQ 14225). Es un nuevo inhibidor oral activo de la enzima convertidora de la angiotensina o kininasa II. Además, evita que la kininasa II intervenga en la degradación de la más potente sustancia vasodilatadora en el sistema kinina-kalicreína, la bradicinina. En pacientes con niveles elevados de renina, su efecto ha sido mejor, aunque no ha existido siempre una correlación positiva al respecto; 25 mg 3 v/día. Incrementar semanalmente hasta 50, 100 ó 150 mg 3 v/día. Reacciones secundarias: rash cutáneo, a veces con fiebre y linfadenopatías, alteraciones del gusto, síndrome nefrótico (1-3%) agranulocitosis (en duda).
- Teprotide y MK - 421, son otros hipotensores de este grupo, este último de alta potencia y larga duración de acción; aún en ensayo clínico y de 4-9 veces más potente que el captopril.

La posible participación del sistema de kinina en la acción antihipertensiva del teprotide y captopril se mantiene en controversia, y tales datos no están aún disponibles para el MK-421.

2. Antagonistas competitivos de los receptores de la angiotensina II:

- Saralasin: Sólo disponible por vía parenteral, por lo que tiene poca importancia en la clínica en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Diuréticos^{5,7,27}

La utilidad de los diuréticos como antihipertensivos evidencian el papel del sodio en la hipertensión arterial. Los diuréticos disminuyen la concentración del sodio, fundamentalmente extracelular, lo que explica el efecto hipotensor inicial de los diuréticos, pero más allá de una semana el descenso tensional depende de la disminución de la resistencia periférica. En este momento el efecto hipotensor de la depleción de sodio tiene probablemente

su principal sitio de acción en el sector intracelular. El aumento del sodio intracelular, quizás por intermedio del aumento de la concentración de calcio intracelular, puede alterar la actividad funcional de ciertas células excitables, como las células musculares lisas arteriolares y las terminaciones nerviosas simpáticas. Al parecer, aquí radica el efecto hipotensor a largo plazo de los diuréticos.

Numerosos estudios corroboran que la asociación de diuréticos a otras drogas hipotensoras, potencializan el efecto hipotensor de las mismas. En el consenso mundial las tiazidas (hidroclorotiazida y clorotiazida) son los diuréticos de elección.

- Diurotiazida (hidroclorotiazida): 50-100 mg/día ((tabs. 50 mg). Inhibe la reabsorción de sodio por los túbulos renales. Reacciones secundarias: hipocloremia, hiponatremia, hipopotasemia, hiperglicemia, hiperuricemia.
- Furosemida (Lasix). Se plantea que a largo plazo puede tener un efecto paradójico de hipertensión arterial por un mecanismo de renina angio- tensina. Diurético potente de acción rápida y corta duración (aproximadamente 4 horas). 40-80 mg/día (tabs. 40 mg, ampulas de 20 y 50 mg). Reacciones secundarias: diarreas transitorias, disminución de la reserva alcalina, leucopenia y trombocitopenias reversibles, hipocloremia e hipopotasemia.
- Clortalidona (Hygrotrón). 50-100 mg/día en una sola dosis por las mañanas. Mantenimiento en días alternos. Inhibe la reabsorción de sodio por los túbulos proximales, efectos duraderos por más de 48 horas. Reacciones secundarias: náuseas y vómitos, debilidad, confusión mental, cefalea, dolores abdominales, urticaria (tabs 100 mg).
- Espironolactona (Aldactone A), 50-200 mg/día en 2 o más dosis (tabs. 25 mg). Sirve de test diagnóstico en el hiperaldosteronismo primario. Inhibe la aldosterona, bloqueando a nivel del túbulo distal la reabsorción de sodio y la excreción de K. Reacciones secundarias: ligera cefalea, confusión mental, erupción eritematosa máculo-papular.

Además de los hipotensores ya señalados, en el momento actual están siendo utilizados otros, como:^{28,30}

- Nalodol y Betaxolol (Beta-bloqueadores cardioselectivos).
- Ketanserín (BR-41468). Moderno agente bloqueador de la 5-OH triptamina, en pacientes con hipertensión esencial.
- Prizidilol (SFK 92657).
- Aldoretic (combinación de metildopa, 250 mg, hidroclorotiazida, 25 mg y amiloride, 2,5 mg

- Trasitensín (combinación de oxpronolol, 80 mg y clortalidona, 10 mg).
- Diltiazem (vasodilatador arterial).

SUMMARY

Duarte González, G.; R. Larrea Fabra. *Antihypertensive drugs*. Rev Cub Med 23: 5, 1984.

A review of pharmacologic baseline of present antihypertensive therapy is exposed. According to their mechanism of action, antihypertensive drugs were classified into six groups. To each group an assessment was made: common pharmacologic properties, indications, contraindications and collateral effects. The most representative drugs in each group were individualized.

RÉSUMÉ

Duarte González, G.; R. Larrea Fabra. *Médicaments anti-hypertensifs*. Rev Cub Med 23-5, 1984.

Nous présentons une revue de la base pharmacologique de la thérapeutique antihypertensive actuelle. Les drogues antihypertensives ont été classées d'après son mécanisme d'action. Une évaluation de chaque groupe a été faite: leurs propriétés pharmacologiques communes, indications, contre-indications et effets indésirables. Les médicaments les plus représentatifs de chaque groupe ont été individualisés.

BIBLIOGRAFIA

1. Hipertensión arterial. Informe de un comité de expertos de la OMS. Folleto OMS 1978.
2. Sollet, R.; M. García; G. Duarte y cols.: Papel de los receptores en medicina interna. Simposio, III Congreso Nacional de Medicina Interna, 26-28 de noviembre, 1981. La Habana, Cuba .
3. Permanhem; B. Hókfelt: Prolonged Clonidine treatment: Catecholamines, renin activity and aldosterone following exercise in Hypertensives. Acta Med Scand 209: 253-260, 1981.
4. Hariey, S.; S. Schultz; D. Cheetien et al.: Centrally acting antihypertensive agents: A comparison of Lofexidine with Clonidine. J Clin Pharmacol 21: 65-71, 1981.
5. Guía terapéutica. Segunda edición. Minsap, 1981.
6. Monclua, F.: Multiclinic evaluation of the antihypertensive effect of Methyl dopa, hidroclorotiazida and Amiloride Combination. Clin Ther 3 (3): 168-175, 1980.
7. CecU-Loeb: Hipertensión arterial. Tratado de Medicina Interna. Decimocuarta edición. Tomo II Cap. 12, 1165-1179.
8. Karesoja, M.; H. Takkunen: Guanfacine. A new centrally active antihypertensive agent in long term therapy. Curr Ther Res Clin Exp 29: 60-65, Jan., 1981.
9. C. Jarrín, H.; G. Azanza et al: Dosis bajas de guanfacina en la hipertensión arterial esencial. V Congreso Latinoamericano de Nefrología. La Habana, 23-27 de mayo, 1982.

10. *Holland, O. B.; C. Fairchild et al.*: Effect of Guanabenz an Hidroclorothiazide on blood pressure and plasma activity renin. *J Clin Pharmacol* 21: 133-139, Apr, 1981.
11. Individualización de la terapéutica con drogas antihipertensivas. *Clínicas Médicas de Norteamérica*. Pp. 1029-1039. Sep., 1974.
12. *M. F. Forette, J.; F. Henry et al.*: Traitement del 'Hypertension arterielle du sujet agé par un betabloquant: L' acébutolol (Fre). *La Nouvelle Presse Médicale* 8 (36): 2881- 2884. 24 sep., 1979.
13. *Olle-Lyngstanm; Lars Ryden*: Metoprolol and Atenolol administered once daily in primary hypertension. *Acta Med Scand* 209: 261-266, 1981.
14. *Gavras, I.; H. Gavras et al.*: Effect of Pindolol on Blood pressure, plasma renin activity and catecholamines in hypertensive patients. *J Clin Pharmacol* 21: 79-83, 1981.
15. *Shand D.*: Individualización de la terapéutica con propranolol. *Clin Med Norteam* 1065-1071, 1974.
16. *Venkata. C.; S. Ram et al.*: Alpha Adrenergic blockade by prazosin in therapy of essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 29 (6): 719-22, Jun, 1981.
17. *C. Jarrín, H.; C. Jaramillo et al.*: Propranolol, pindolol y clortalidona sobre los lípidos plasmáticos en la hipertensión arterial esencial. V Congreso Latinoamericano de Nefrología. La Habana, 23-27 de mayo, 1982.
18. *Lord Games, E.; M. E. Domínguez et al.*: Estudio comparativo del propranolol y el atenolol en un grupo de pacientes hipertensos. III Congreso Nacional de Medicina Interna La Habana, Cuba, 26-28 de noviembre, 1981.
19. *Thulin, T.; N. C. Henningsen et al.*: Clinical and Metabolic effects of Labetalol compared with Atenolol in primary hypertension. *Curr Ther Clin Exp* 30: 194-204, Aug. 1981.
20. *Aderounmu, A.; F. Salako et al.*: Antihypertensive effect of Pindolol alone (Visken) and in combination with Clopamide (Viskaldix) in africans. *Curr Ther Res Clin Exp* 29: 379-386, mar., 1981.
21. *González Gómez, A.; F. Gamio Capestany y cois.*: Eficacia de la nifedipina a dosis única en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. V Congreso Latinoamericano de Nefrología. La Habana, 23-27 de mayo, 1982.
22. *González Gómez, A.; F. Gamio Capestany y cois.*: Anticálcicos en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. V Congreso Latinoamericano de Nefrología, La Habana, 23-27 de mayo, 1982.
23. *Bototo, V.; G. Colo et al.*: Il Verapamil N ell'ipertensione arteriosa del paziente anziano. *Gior Geront* Vol 3 (29): 185-191.
24. *Barbera. N.; M. Buemi et al.*: La nifedipina nell' trattamento dell' ipertensione arteriosa nell anziano. Considerazioni preliminari. *Giorn Geront* Vol 5 (28): 357-364, 1980.
25. *Bengt, E.; Karlberg et al.*: Captopril, an orally active converting enzyme inhibition in the treatment of primary hypertension. *Acta Med Scand* 209: 245-252, 1981.
26. *Kepler, R. et al.*: Anti-hipertensive effect of the new inhibitor of angiotensin conversión enzime: MK 421, *Lancet*, Sept. 12, 1981.

27. *Laragli, J. H.*: Sympsiom on hyportension. Am J Med 52 (1): 3-17, 1972.
28. *Carré, A. G.; M. E. Bertrand et al.*: Betaxolol a new beta bloqueador Cardioselective. Aren Mal Coenr, 75 e annés 1982 No. special 171-175.
29. *Arzilli, F.; E. Bichigao et al.*: Orprenolol and Clorthalidone on Fixed combination in the treatment of mild to moderate hipertensión. Curr Ther Res Clin Exp 29- 66-73 Jan, 1981.
30. *Opie, L. H.*: eta - Blocking agents. Lancet, Pp. 693-698. March 29, 1980.

Recibido: 18 de enero de 1984 Aprobado:
18 de enero de 1984

Dr. *Gerardo Duarte González*
Hospital docente "Cmdte. Manuel Fajardo"
Ciudad de La Habana.