

Los betabloqueantes en el tratamiento de la hipertensión arterial

J.M. Pascual* / E. Alegría**

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es, sin ninguna duda, uno de los principales problemas médicos con los que nos encontramos en la actualidad. Uno de los motivos fundamentales es la elevada incidencia que presenta en las sociedades occidentales, ya que se calcula la padecen de un 10 a un 15 % de los norteamericanos adultos⁴⁰.

La escasa sintomatología en una fase precoz de la enfermedad, no ayuda en absoluto a la prevención de las complicaciones sistémicas de la misma. Además, los actuales esquemas terapéuticos intentan mantener un control máximo de las cifras tensionales diastólicas, estacionándolas, a ser posible, entre 90 y 110 mmHg, ya que consideraciones estadísticas revelan que un varón de 35 años con una tensión arterial de 150/100 mmHg sin tratarse verá acortada su vida en 17 años a causa de la enfermedad¹⁶.

A pesar de estudios completos en estos pacientes, a pocos podemos etiquetarles de HTA secundaria y proponerles un plan terapéutico etiológico más apropiado para su enfermedad de base. Dichos pacientes deben corregir su proceso causal, médica o quirúrgicamente (hiperaldosteronismo, hipertensión vasculo-renal, pielonefritis, etc).

Sin embargo, la mayor parte de las hipertensiones son esenciales y deben ser tratadas, lo mismo que una gran parte de secundarias, con una serie de fármacos que, si bien usamos en muchos casos de modo empírico, nos permiten llevar un control aceptable de las cifras tensionales en la mayoría de los hipertensos.

Por otro lado, se conoce desde antiguo el importante control que el sistema nervioso simpático ejerce sobre el sistema cardiovascular. Ya Langley en 1905²² estudió los efectos circulatorios de las catecolaminas, siendo Ahlquist en 1948¹ quien sistematizó dichos estudios y propuso la teoría, hoy ampliamente aceptada, de los dos tipos de receptores adrenérgicos, alfa y beta. A partir de sus trabajos no tardaron en descubrirse numerosas sustancias que estimulaban y bloqueaban ambos tipos de

receptores, siendo Powell y Slater²⁹ quienes descubrieron el primer betabloqueador, el dicloroisoproterenol, y Black y cols⁵ el primero utilizable clínicamente, el propranolol, que todavía se usa ampliamente y con el cual se confrontan todos los demás.

Inicialmente, los betabloqueadores se usaron en la angina de pecho y en las arritmias. Su utilización en la hipertensión arranca del descubrimiento de Prichard de su fuerte y sorprendente efecto hipotensor³⁰, pero se ha desarrollado solamente en los últimos años, cuando se ha reconocido la importancia del sistema renina-angiotensina en la génesis de la hipertensión²⁵.

En el presente trabajo estudiamos la utilidad clínica de los medicamentos betabloqueadores en el tratamiento médico de la hipertensión arterial. Para una mejor comprensión de dicho efecto, hacemos previamente un somero recuerdo de la regulación fisiológica de la presión arterial y la acción de los betabloqueadores sobre dicho mecanismo.

Aspectos fisiológicos

La presión arterial es una constante mantenida por los sistemas homeostáticos del organismo en límites bastante estrechos, pues la perfusión tisular depende en buena parte de su adecuada regulación.

Para entender fácilmente el mecanismo regulador de la presión arterial, aunque sea una simplificación quizá excesiva, podemos partir de la ley fundamental que regula la circulación de cualquier fluido a través de tubos:

$$P = F \times R$$

en la que:

P = Presión que ejerce el líquido en los vasos

F = Flujo o caudal de líquido en determinado tiempo

R = Resistencia que ofrecen los vasos a la circulación del líquido.

Aplicándola a la circulación sanguínea, tendremos la ley fundamental de la hemodinámica:

$$PA = GC \times RVS$$

en la que:

PA = Presión arterial

* Departamento de Medicina Interna. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid.

** Colaborador Clínico. Departamento Cardiovascular y Torácico. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

GC = Gasto cardíaco o volumen/minuto
 RVS = Resistencia vascular sistémica.

Como vemos, la presión arterial depende fundamentalmente de dos factores, el gasto cardíaco o volumen-minuto y la resistencia periférica, ejercida casi exclusivamente por las arteriolas y vasos precapilares. Por tanto, la constancia de la presión arterial, la amortiguación de sus variaciones y su adaptación a las diversas situaciones normales y patológicas se hará regulando dichos dos factores, por lo que podemos clasificar los sistemas reguladores de la presión arterial en:

a. *Sistemas que regulan el gasto cardíaco:*

– Corazón: Volumen sistólico o volumen/latido
 Frecuencia cardíaca

– Vasos de capacidad (venas)

b. *Sistemas que regulan la resistencia periférica:*

– Riñón

– Sistema nervioso vegetativo.

Por su especial importancia, conviene detenerse brevemente en estos dos últimos.

El papel regulador del riñón sobre la resistencia periférica se basa fundamentalmente en la producción de una sustancia, la *renina*, en cualquier situación isquémica del riñón, y principalmente en casos de hipotensión. La renina a su vez actúa sobre el angiotensinógeno del plasma, producido por el hígado, y lo transforma en angiotensina, sustancia con fuerte poder vasopresor y, por tanto, hipertensivo.

El sistema nervioso vegetativo, principalmente el simpático, es capaz de provocar una potente vasoconstricción, acción mediada por la noradrenalina, neurotransmisor químico de dicho sistema. En la figura 1 esquematizamos las vías nerviosas principales del sistema simpático que tienen importancia en la regulación de la presión arterial².

Farmacología de los betabloqueadores

El organismo se comunica con su ambiente por medio del sistema nervioso somático, captando información de él y respondiendo a ella a través de los sistemas sensorial y motor respectivamente. El sistema nervioso vegetativo o autónomo se encarga de regular las funciones vitales involuntarias (respiración, acción cardíaca, digestión, metabolismo, etc). Dicho sistema se compone de dos partes, el *simpático* y el *parasimpático*, que en la mayoría de órganos tienen un efecto opuesto, consiguiendo así la regulación en el doble sentido.

Ciñéndonos al sistema simpático, su transmisión nerviosa a nivel de las fibras postganglionares se realiza a través de la *noradrenalina*, por lo que al sistema simpático se le llama también *adrenérgico*.

La acción del sistema adrenérgico sobre los distintos órganos sobre los que actúa se realiza estimulando los receptores que éstos poseen y que son, según Ahlquist¹, de dos tipos, alfa y beta. De estos últimos se han descrito a su vez otros dos, beta-1 y beta-2.

Los medicamentos que actúan sobre el sistema adrenérgico son, según esto, de cuatro tipos, pues, además de actuar sobre los receptores alfa o beta, pueden hacerlo en sentido positivo (estimulantes alfa o beta) o negativo (bloqueantes alfa o beta). Para entender los efectos de cada uno de estos grupos de medicamentos bastará observar la tabla I, en que esquematizamos las acciones alfa y beta-adrenérgicas.

La farmacocinética de los betabloqueantes solamente es bien conocida en lo que se refiere al propranolol, que a continuación resumiremos. Desde que se comenzó a utilizar, se observó que para alcanzar un mismo efecto, las dosis necesarias por vía oral eran entre seis y diez veces mayores que las empleadas por vía intravenosa. Ello ocurre a pesar de la absorción completa por el intestino²⁸ y es debido a que el hígado lo metaboliza, causando un aclaramiento del orden del 90 % del fármaco que le llega por circulación portal³³.

La principal característica biológica que determina la disponibilidad periférica es el flujo hepático, factor que puede variar con el tratamiento, ya que el propranolol provoca una disminución del gasto cardíaco²⁶. Es asimismo bien conocida la capacidad inductora enzimática de algunas drogas, en especial el fenobarbital, debiendo aumentar las dosis cuando se emplean conjuntamente⁷.

Administrando crónicamente el fármaco, ocurre un fenómeno de saturación del aclaramiento hepático, aumentando entonces las concentraciones plasmáticas más proporcionalmente a las dosis administradas por vía oral. Aún en estas condiciones, la desaturación hepática sigue siendo muy importante, del orden del 50 al 80 %²⁷. La vida media del fármaco es corta, entre tres y seis horas. Es bien conocida por la experiencia clínica la disparidad de dosis que es necesario administrar a diversos pacientes, oscilando entre 40 y 2.000 mg diarios. Considerando que las acciones del fármaco se deban al bloqueo beta-adrenérgico, se han usado varios sistemas para intentar correlacionar las concentraciones plasmáticas del propranolol con el grado de dicho bloqueo. La respuesta a la infusión de isoproterenol¹² y la taquicardia inducida por el ejercicio⁴¹ han sido los más usados, habiéndose encontrado una correlación entre este último y el logaritmo de la concentración plasmática de la droga¹². No existe, pues, una correlación estrictamente lineal.

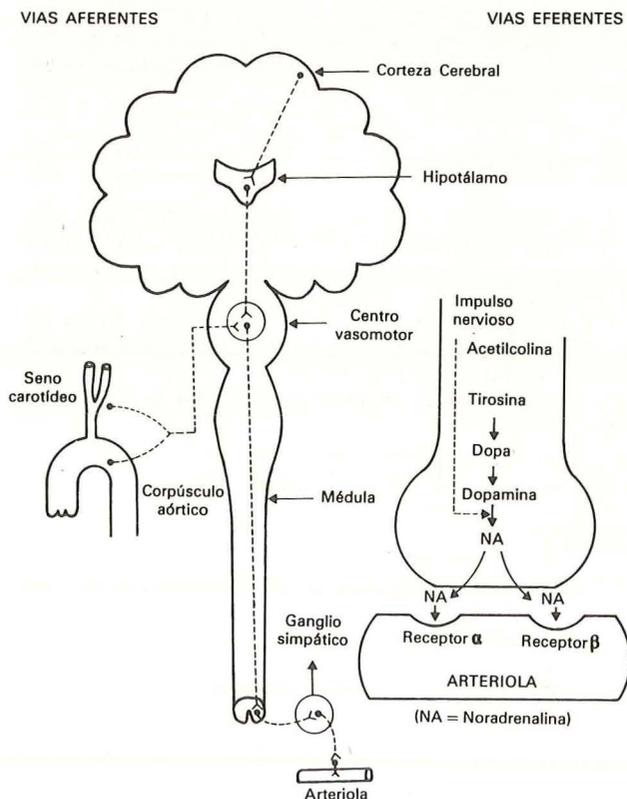


Fig. 1. Regulación de la presión arterial por medio del sistema nervioso simpático.

Tabla I. ESQUEMA DE LAS ACCIONES ALFA Y BETA ADRENERGICAS

Organos	Acciones		
	Alfa	Beta-1	Beta-2
1. Corazón		Inotropismo positivo Taquicardia Aumento excitabilidad Aumento consumo O ₂	
2. Vasos			
- Periféricos	- VC arteriolas - VC venas	-	VD arteriolas VD venas
- Coronarios	-	-	VD (++)
- Musculares	VC (+)	-	VD (++++)
- Cerebrales	VC (+)	-	VD (+)
- Mesentéricos	VC (+++)	-	VD (+)
- Renales	VC (+++)	-	-
- Cutáneos	VC (+++)	-	VD (+)
- Pulmonares	VC (+)	-	-
3. Bronquios	-	-	Relajación
4. Intestino	-	Relajación	-
5. Utero	Contracción	-	Relajación
6. Músculo	-	-	Contracción
7. Vejiga	-	Relajación	-
8. Dilatador del iris	Contracción	-	-
9. Metabolismo	Glucogenolisis hepática Liberación hepática de K	Lipolisis	Glucogenolisis muscular

VC: Vasoconstricción.
VD: Vasodilatación.
+: Intensidad de la acción.

El máximo efecto se consigue con concentraciones de alrededor de 100 ng/ml cuando se administra el fármaco crónicamente⁶. Hay que resaltar que estas concentraciones se alcanzan con dosis moderadas.

Se conoce un metabolito activo del propranolol, el 4-hidroxiopropranolol, que aparece únicamente con la administración oral del fármaco, que es la única usada en la terapia antihipertensiva. Su vida media es muy corta y por ello se le concede poca participación en las acciones farmacológicas²⁷.

Más del 90 % del propranolol circula unido a las proteínas plasmáticas¹⁴; de ahí que pequeñas variaciones en el grado de unión puedan modificar considerablemente la cantidad de fármaco libre y por consiguiente activo. La insuficiencia renal no altera la vida media del fármaco, pudiéndose utilizar las mismas dosis que en sujetos normales³⁸. Por el contrario, las lesiones hepáticas pueden prolongar ostensiblemente la vida media del mismo, siendo más elevada cuanto mayor sea la hipertensión portal y las anastomosis porto-sistemáticas, alcanzando en las derivaciones quirúrgicas porto-cava una vida media de 35 horas³³.

En la tabla II esquematizamos las características farmacocinéticas más resaltables del propranolol, y en la tabla III los efectos secundarios y contraindicaciones de los betabloqueantes.

Utilidad de los betabloqueadores en la hipertensión arterial

Desde que fue descrito por Prichard³⁰ el efecto hipotensor del pronetolol y se empezaron a utilizar empíricamente los betabloqueadores en la hipertensión, se

Tabla II. PRINCIPALES CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS DEL PROPRANOLOL.

1. Absorción intestinal completa.
2. Aclaramiento hepático del 90 % en administración oral.
3. Metabolismo y eliminación hepáticos.
4. Vida media de alrededor de 6 horas.
5. No precisa modificación de la dosis en la insuficiencia renal.

Tabla III. EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS BETABLOQUEADORES

- **Mayores:** Descompensación o desencadenamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.
Hipotensión grave.
Bradicardias y bloqueos aurículo-ventriculares.
Broncospasmo.
- **Menores:** Hipoglucemia.
Insomnio.
Trastornos gastrointestinales.
Hipotensión ortostática.

CONTRAINDICACIONES

- Insuficiencia cardíaca.
- Infarto de miocardio (relativa).
- Enfermedades broncopulmonares obstructivas.
- Bloqueos aurículo-ventriculares y trastornos bradicárdicos del ritmo cardíaco.
- Diabetes descompensada.
- Estados hipotensivos.
- Embarazo.
- Enfermedad de Raynaud.

comenzaron los estudios para averiguar su mecanismo de acción, que hoy por hoy todavía sigue siendo objeto de discusión. Conviene hacer notar que el más estudiado y conocido es el propanolol, siendo arriesgado extrapolar conclusiones terapéuticas al resto, aunque muchos de los mecanismos sean similares²⁰.

Cualquiera que haya utilizado betabloqueadores se dará inmediatamente cuenta de dos hechos sorprendentes. El primero es que las dosis necesarias para el tratamiento de la hipertensión son dos o tres veces mayores que las que tienen efecto antianginoso³⁴. El segundo es que su efecto antihipertensor no guarda una exacta relación dosis-respuesta³¹. Esto haría pensar que el efecto antihipertensor es independiente del efecto betabloqueador, y así lo creen algunos autores¹⁷. Sin embargo, hay una correlación estrecha entre la actividad betabloqueadora y antihipertensora en la mayoría de medicamentos³. Además hay un argumento no despreciable, y es el caso del isómero dextro del propanolol, que no tiene efecto betabloqueador ni antihipertensor³⁹.

El mecanismo de la acción hipotensora, como ya dijimos al principio, todavía se discute. Las hipótesis que se barajan como más probables son las tres siguientes:

- a. Disminución del gasto cardíaco, debido a depresión de la contractilidad miocárdica y disminución del retorno venoso³¹. Esto es absolutamente cierto para el propanolol y pindolol, pero no para otros como el alprenolol, el timolol o el oxprenolol¹⁵, lo que indicaría que este mecanismo, aunque cierto, no sería el único.
- b. Acción anti-renina. Desde la publicación por parte de Laragh y cols^{23,24} de la clasificación de las hipertensiones esenciales según que la actividad de la renina plasmática fuera alta, normal o baja, han cambiado muchos de nuestros conceptos sobre esta enfermedad. A partir de entonces, se está dando mucha importancia al efecto inhibidor de la liberación de renina que los betabloqueadores tienen. Este efecto lo confirma a diario la clínica, pues se sabe que solamente responden al tratamiento con betabloqueadores las hipertensiones con renina alta o normal, pero no las que cursan con cifras bajas de renina⁸. El mecanismo íntimo se desconoce, pero no es improbable que sea del tipo del antagonismo de la acción vasoconstrictora de la renina a nivel periférico¹⁰, o a un bloqueo de los receptores beta renales que regulan la liberación de renina¹¹.
- c. Un posible tercer mecanismo de acción sería, aunque todavía es muy discutido, una acción directa sobre el sistema nervioso central, bloqueando la actividad del centro vasomotor³⁶. Esta suposición se basa en el hecho comprobado de que con dosis moderadas (hasta 400 mg/día) de propanolol se alcanzan concentraciones plasmáticas capaces de inhibir la secreción de renina frente a diversos estímulos, pero en ocasiones son necesarias dosis mucho mayores para producir efecto hipotensor. Este hecho se ha intentado explicar por acción, no bien conocida, sobre los centros cerebrales que regulan los mecanismos de vasoconstricción. Esta suposición la apoya la observación de que la inyección de propanolol en los ventrículos cerebrales tiene un efecto hipotensor. Recientemente se ha señalado, además, que los hipertensos con valores de renina altos tienen una actividad simpática aumentada¹³ y curiosamente estos pacientes son los que mejor responden al tratamiento

con betabloqueantes. Un mecanismo de acción similar se cree que lo poseen otras drogas como la clonidina³².

En lo que se refiere a su *eficacia hipotensora*, numerosos estudios indican que a los 2-3 días hay una brusca caída de la presión arterial (15-20 % en la sistólica y 10-15 % en la diastólica)¹⁹, que luego se hace más ligera hasta las 2-3 semanas, en que el efecto es máximo y no aumenta aunque se aumente la dosis. De todos modos, podemos considerar a los betabloqueantes como buenos hipotensores. Por sus propiedades anti-renina son de mayor utilidad en el grupo de hipertensos con valores de renina altos, siendo importante destacar que este grupo presenta estadísticamente un mayor número de complicaciones sistémicas cardíacas y cerebrales⁹.

Un hecho importante es que los betabloqueadores no se recomiendan como monoterapia en la hipertensión, pues producen respuestas clínicas satisfactorias solamente en el 30 % de casos, mientras que su eficacia alcanza el 80 % si se usan asociados⁴².

La asociación más empleada ha sido la de un betabloqueador y un diurético, que produce una respuesta clínica satisfactoria en manos de casi todos los autores. La asociación del betabloqueante con un vasodilatador, además de ser muy efectiva, tiene dos ventajas teóricas, una la de que sus respectivos efectos secundarios se contrarrestan, y otra la de que, al actuar unos sobre el gasto cardíaco y otros sobre la resistencia periférica, el punto de ataque es doble y se evitan las respuestas compensadoras, que en el caso de la reducción del gasto cardíaco por betabloqueadores sería un aumento de la resistencia periférica, lo cual sería evitado por los vasodilatadores, y viceversa¹⁸.

Según todo esto, pues, parece que la asociación considerada óptima sería la de un betabloqueador con un diurético y un vasodilatador²¹, empezando quizá con los dos primeros y añadiendo más tarde el tercero. También se han asociado con éxito los betabloqueadores con la metildopa y la guanetidina.

Parece indicado, pues, seguir tratando las HTA moderadas con un diurético y discreta restricción salina, y si es necesario se debe añadir otro fármaco como alfametildopa, hidralazina, propanolol o reserpina. Sin embargo, la coexistencia de determinadas alteraciones puede convertir a los betabloqueantes en fármacos de elección. Entre estos casos citaremos:

- a. Pacientes con angor e HTA, pues es bien conocida la eficacia de los betabloqueantes en el tratamiento del angor. Es importante insistir en que no debe retirarse la droga bruscamente, ya que puede desencadenar insuficiencia coronaria³⁵.
- b. Pacientes con arritmias, ya que los betabloqueantes tienen efecto sobre las arritmias supraventriculares, las ventriculares y las inducidas por drogas.
- c. Pacientes en los que la hipotensión ortostática puede ser peligrosa, ya que los betabloqueantes no la provocan.
- d. Pacientes que tomen antidepresivos tricíclicos, ya que neutralizan el efecto de otros hipotensores clásicos (guanetidina).
- e. Pacientes con hipertensión hiperdinámica y con hiperuricemia.

A nuestro juicio, el éxito fulgurante que han tenido los betabloqueadores en la terapéutica de la hipertensión se debe a tres *propiedades* que no posee ningún otro antihipertensivo, y que son:

- a. Su acción no disminuye con el tiempo, sino que su eficacia permanece prácticamente estacionaria por muy largo que sea el tratamiento⁴.
- b. Su tolerancia es excepcionalmente buena si se la compara con el resto de medicaciones antihipertensivas, pues no producen sedación ni somnolencia (clonidina, metildopa) ni hipotensión ortostática (simpaticolíticos, gangliopléjicos), taquicardia ni cefalea (vasodilatadores) ni trastornos depresivos (reserpina).
- c. Parece, aunque todavía no es seguro, que los beta-bloqueadores pueden disminuir las complicaciones coronarias de la hipertensión, cosa que no había conseguido hasta ahora ningún otro medicamento³⁷.

Como resumen final, creemos de interés enumerar en la tabla IV las dosis antihipertensivas de los betabloqueadores de uso más común en España.

volumen plasmático, se produce secundariamente una hiperreninemia, y por lo tanto deben administrarse siempre, independientemente del estado de la renina plasmática. No están indicados en las crisis hipertensivas.

7. Los beta-bloqueantes deben administrarse siempre asociados a diuréticos y a vasodilatadores periféricos, preferentemente hidralazina, siendo así efectivos en el 80 % de los pacientes.

8. Los beta-bloqueantes hay que administrarlos cuatro veces al día. Las dosis habituales para el tratamiento de la hipertensión son de dos a tres veces superiores a las utilizadas para el tratamiento del angor o arritmias.

9. Es conveniente el comenzar con bajas dosis (las equivalentes a 40 mg diarios de propanolol) e ir las aumentando hasta alcanzar el efecto adecuado, habitualmente entre 120 y 400 mg diarios. No deben suspenderse bruscamente pues pueden desencadenar angor o crisis hipertensivas.

Tabla IV. USO CLINICO DE LOS BETABLOQUEADORES EN LA HIPERTENSION

Medicamento	Nombre comercial	Presentación	Dosificación (oral)	Dosis equivalente
Propanolol	Sumial	1 comp. = 10 ó 40 mg	80-400 mg/día	160 mg
Alprenolol	Aptina	1 comp. = 50 mg	100-600 mg/día	450 mg
Pindolol	Viskén	1 comp. = 5 mg	10-50 mg/día	25 mg
Oxprenolol	Trasicor	1 comp. = 80 mg	160-480 mg/día	200 mg
Timolol	Blocadrén	1 comp. = 10 mg	30-120 mg/día	60 mg

Conclusiones

De todo lo anteriormente expuesto podemos extraer una serie de conclusiones que pasamos a enumerar:

1. La hipertensión arterial es una enfermedad que debe explorarse en cualquier paciente a cualquier edad y que, una vez diagnosticada, debe de tratarse de por vida, ya que está demostrado que si el tratamiento es correcto disminuye notablemente el riesgo vital y de sus complicaciones.

2. Tanto el médico como el paciente deben esforzarse en obtener cifras tensionales adecuadas, siempre inferiores a 150/90 mmHg, y no en limitarse a rebajar la TA previa.

3. El hecho de ser un tratamiento crónico exige que los fármacos administrados sean de posología fácil, baratos y con el menor número posible de efectos secundarios.

4. A pesar de la importancia de la actividad de renina plasmática en la HTA, no es necesario determinarla previamente para iniciar un tratamiento adecuado, ya que encarecería notablemente el estudio de los pacientes.

5. El mecanismo de acción de los betabloqueantes como hipotensores parece mediado por 1. disminución del gasto cardíaco, 2. efecto anti-renina, 3. acción directa sobre el SNC y otros aún desconocidos.

6. Los beta-bloqueantes son efectivos en las HTA hiper o normorreninémicas. En las que cursan con reninas bajas y son tratadas con diuréticos, que reducen el

Bibliografía

1. Ahlquist RP. *Study of adrenotropic receptors*. Amer J Physiol. 153, 586, 1948.
2. Alegría E. *Manual de farmacoterapia cardiovascular*. EUNSA. Pamplona. 1977.
3. Bengtsson C. *Comparison between alprenolol and propanolol as antihypertensive agents*. Acta Med Scand 192, 415, 1972.
4. Bengtsson C. *Long-term effect of alprenolol as antihypertensive agent*. Acta Med Scand Suppl 554, 9, 1974.
5. Black JW, Crowter AF, Shanks RG, Smith LH, Dornhorst AC. *New adrenergic beta receptor antagonist*. Lancet 1, 1.080, 1964.
6. Bodem G, Brammell HL, Weil JV, Chidsey CA. *Pharmacodynamic studies of beta-adrenergic antagonism induced in man by propanolol and practolol*. J Clin Invest. 52, 747, 1973.
7. Branch RA, Shand DG, Wilkinson GR, Nies AS. *Increased clearance of antipyrine and d-propranolol after phenobarbital treatment in the monkey: relative contributions of enzyme induction and increased hepatic blood flow*. J Clin Invest. 53, 1.011, 1974.
8. Brunner HR, Baer L, Sealey JE, Ledingham JGG, Laragh JH. *The influence of potassium administration and potassium deprivation on plasma renin in normal and hypertensive subjects*. J Clin Invest. 49, 2.128, 1970.
9. Brunner HR, Laragh JH, Baer L, Newton MA, Goodwin JF, Kalkoff LR, Bard RH y Buhler FR. *Essential hypertension, renin and aldosterone, heart attack and stroke*. N Engl J Med. 286, 441, 1972.
10. Brunner HR, Gavras H, Laragh JH, Keenan R. *Angiotensin-II blockade in man by sar¹-ala⁸-angiotensin II from understanding and treatment of high blood pressure*. Lancet 2, 1.045, 1973.

11. Buhler FR, Laragh JH, Vaughan ED, Baer L, Brunner HR. *Anti-hypertensive action of propranolol: specific antirenin responses in high and normal renin forms of essential, renal, renovascular and malignant hypertension.* Am J Cardiol. 32, 511, 1973.
12. Coltart DJ, Shand DG. *Plasma propranolol levels in the quantitative assessment of beta-adrenergic blockade in man.* Brit Med J. 3, 721, 1970.
13. Esler M, Julius S, Zweifler A, Randal O, Haburg E, Gardiner H, De Quattro V. *Mild high-renin essential hypertension: a neurogenic human hypertension?* N Engl J Med. 296, 403, 1977.
14. Evans GH, Shand DG. *Disposition of propranolol VI. Independent variation in steady state circulating drug concentration and half-life as a result of plasma drug binding in man.* Clin Pharmacol Ther. 14, 494, 1973.
15. Franciosa JA, Freis ED, Conway J. *Antihypertensive and hemodynamic properties of the new beta adrenergic blocking agent timolol.* Circulation 48, 118, 1973.
16. Frohlich ED. *Hypertension treatment. Why and how?* Ann Intern Med. 78, 717, 1973.
17. Gilfrich HJ, Rahn KH, Schmahl FW. *A comparison of the antihypertensive action of propranolol and the optical isomers of N-isopropyl-p-nitrophenylethanolamine (INPEA).* Pharmacol Clin. 2, 30, 1969.
18. Hansson L, Olander R, Aberg H, Malmcrona R, Westerlund A. *Treatment of hypertension with propranolol and hydralazine.* Acta Med Scand. 190, 531, 1971.
19. Hansson L, Malmcrona R, Olander R, Rosenhall L, Westerlund A, Aberg H, Hood B. *Propranolol in hypertension.* Klin Wschr. 50, 364, 1972.
20. Holland OB, Kaplan NM. *Propranolol in the treatment of hypertension.* N Engl J Med. 294, 930, 1976.
21. Kincaid-Smith P. *Management of severe hypertension.* Amer J Cardiol. 32, 575, 1973.
22. Langley JN. *On reaction of cells and of nerve-endings to certain poisons, chiefly as regards action of striated muscle to nicotine and to curare.* J Physiol. 33, 374, 1905.
23. Laragh JH, Baer L, Brunner HR, Buhler F. *Renin, angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease.* Amer J Med. 52, 633, 1972.
24. Laragh JH. *Vasoconstriction. Volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles.* Amer J Med. 55, 261, 1973.
25. Meyer P. *The role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of high blood pressure.* En "Progress in Cardiology". Editado por Yu PN y Goodwin JF, 189. Lea and Febiger. Philadelphia. 1974.
26. Nies AS, Evans GH, Shand DG. *Regional hemodynamic effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in the unanesthetized primate.* Amer Heart J. 85, 97, 1973.
27. Nies AS, Shand DG. *Clinical pharmacology of propranolol.* Circulation 52, 6, 1975.
28. Paterson JW, Conolly ME, Dollery CT, Hayes A, Cooper RG. *The pharmacodynamics and metabolism of propranolol in man.* Pharmacologia Clínica 2, 127, 1970.
29. Powell CE, Slater IH. *Blocking of inhibitory adrenergic receptors by dichloro analog of isoproterenol.* J Pharmacol Exper Therap. 122, 480, 1958.
30. Prichard BNC. *Hypotensive action of pronethalol.* Brit Med J. 1, 1,227, 1964.
31. Prichard BNC, Shinebourne E, Fleming J, Hamer J. *Haemodynamic studies in hypertensive patients treated by oral propranolol.* Brit Heart J. 32, 236, 1970.
32. Reid IA, MacDonald DM, Pachnis B. *Studies concerning the mechanism of suppression of renin secretion by clonidine.* J Pharmacol Exp Ther. 192, 713, 1975.
33. Shand DG, Rangno RE. *The disposition of propranolol. Elimination during oral absorption in man.* Pharmacology 7, 159, 1972.
34. Simpson FO. *Beta-adrenergic receptor blocking drugs in hypertension.* Curr Ther. 14, 91, 1973.
35. Slome R. *Withdrawal of propranolol and myocardial infarction.* Lancet. 1, 156, 1973.
36. Stern S, Hoffman M, Braun K. *Cardiovascular responses to carotid and vertebral artery infusions of propranolol.* Cardio Res. 5, 425, 1971.
37. Taylor SH, Meeran MK. *Different effects of adrenergic beta-receptor blockade on heart rate response to mental stress, catecholamines and exercise.* Brit Med J. 4, 257, 1973.
38. Thompson FD, Joeke AM, Foulkes DM. *Pharmacodynamics of propranolol in renal failure.* Br Med J. 2, 434, 1972.
39. Waal-Manning HJ. *Lack of effect of d-propranolol on blood pressure and pulse rate in hypertensive patients.* Proc Univ Otago Med Sch. 48, 80, 1970.
40. Wilber JA, Barrow JG. *Hypertension - A community problem.* Amer J Med. 52, 653, 1972.
41. Zacest R, Koch-Weser J. *Relation of propranolol plasma level to beta-blockade during oral therapy.* Pharmacology 7, 178, 1972.
42. Zacharias FJ, Cowen KJ, Prestt J, Vickers J, Wall BG. *Propranolol in hypertension: a study of long-term therapy, 1964-1970.* Amer Heart J. 83, 755, 1972.