

# Artículos originales

## Evaluación del tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial esencial mediante la asociación de nifedipina y diuréticos

HUGO P. BAGLIVO  
MIGUEL DEL RIO  
Hospital Italiano  
de Buenos Aires.

Recibido para su publicación: 11/1982  
Aceptado: 3/1983

*Se evaluaron los efectos a largo plazo de la combinación de nifedipina (20-60 mg/día) más hidrocortiacida (100 mg/semana) en el tratamiento de 35 hipertensos esenciales crónicos de grado moderado. La población se agrupó de acuerdo a que se asociase (grupo 2, 15 pacientes) o no (grupo 1, 14 pacientes) cardiopatía coronaria; fueron descartados 6 pacientes por mala respuesta terapéutica atribuible a incumplimiento (4 casos) o intolerancia a la nifedipina (2 casos). Los estudios se efectuaron antes de comenzar el tratamiento y a los 6 y 18 meses posteriores a su iniciación y consistieron en la medición de la presión arterial, frecuencia cardíaca y varios parámetros hemodinámicos mediante radiocardiografía. No existieron diferencias estadísticamente significativas en las características hemodinámicas de ambos grupos, aunque el grupo 2 tuvo un gasto cardíaco menor y un tiempo circulatorio pulmonar mayor, con cifras menores de presión arterial. A los 6 meses de tratamiento la caída de presión diastólica fue mayor en el grupo 1 (-16,0%) que en el grupo 2 (-10,5%), con aumento del gasto cardíaco del 11,8% y 16,8% respectivamente y significativa disminución de la resistencia vascular periférica (grupo 1: de  $1.975 \pm 264$  a  $1.558 \pm 372$   $\text{din/cm}^{-5}/\text{seg}$ , es decir, -27,3%). No se modificaron la frecuencia cardíaca, el volumen sanguíneo ni el tiempo circulatorio pulmonar. A los 18 meses las variaciones hemodinámicas fueron cualitativamente similares, aunque de menor magnitud, y la presión arterial promedio del grupo 1 (el único sometido a esta segunda evaluación) se normalizó ( $142 \pm 16/82 \pm 8$  mmHg). Los efectos secundarios atribuibles a la nifedipina fueron escasos, siendo los más frecuentes rubor, cefalea y edemas bimaleolares. Se concluye que el tratamiento de este tipo de hipertensión arterial con la combinación de nifedipina e hidrocortiacida resultó eficaz, exento de efectos colaterales perjudiciales y sin taquifilaxia al cabo de 18 meses de seguimiento. Su utilización en hipertensos que asocian una cardiopatía coronaria sería ventajosa por la conocida acción de la nifedipina sobre el espasmo coronario. Ningún paciente del grupo 2 sufrió complicaciones isquémicas en los 6 meses de seguimiento, siendo ésta la única droga con acción antianginosa indicada al 67% de los casos, mientras que en el 33% restante sólo se agregaron 40 mg de propranolol por día.*

Dirección postal:  
Hospital Italiano de Buenos Aires  
Gascón 450  
(1181) Buenos Aires  
Argentina

Aunque la hipertensión arterial esencial es debida a diversas alteraciones en el complejo mecanismo de regulación de la presión

arterial, sistemáticamente hay aumento del tono arteriolar, con elevación de las resistencias vasculares periféricas (RVP).<sup>1,2</sup>

Al comienzo la hipertensión arterial puede cursar con un gasto cardíaco (GC) alto, pero en el transcurso de su evolución éste disminuye en forma paulatina hasta alcanzar valores normales e incluso disminuidos.<sup>3-5</sup>

La terapéutica antihipertensiva incluye habitualmente drogas inhibidoras adrenérgicas, de acción central y periférica, diuréticos, betabloqueadores y vasodilatadores.

Las drogas vasodilatadoras disminuyen los valores aumentados de la presión arterial al descender la resistencia vascular periférica. Pero este efecto beneficioso se acompaña de otros indeseables, tales como retención hidrosalina y taquicardia.<sup>7-8</sup> Por ello la elección de un fármaco de este tipo debería recaer en aquel que tenga esos efectos secundarios en menor proporción.

Con dicha finalidad fue utilizada una droga vasodilatadora antagonista del calcio —4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5 decarboximetoxi-1,4 dihidroxipiridina— (nifedipina) en el tratamiento a largo plazo de pacientes con hipertensión arterial esencial crónica de grado moderado.

## MATERIAL Y METODO

Se incluyeron en este estudio 35 pacientes con hipertensión arterial esencial crónica de grado moderado. En 14 la hipertensión arterial fue su única patología (grupo 1). En 15 casos (grupo 2) estuvo asociada con enfermedad coronaria (angor crónico estable funcional II) y 4 de ellos con infarto de miocardio antiguo. En los 11 restantes existieron evidencias clínicas y ergométricas diagnósticas de insuficiencia coronaria. En 5 de esos casos se efectuó, además, un estudio de perfusión miocárdica con talio 201 durante esfuerzo y reposo que fue positivo para isquemia miocárdica. Hubo 4 pacientes diabéticos en el grupo 1 y 3 en el grupo 2. Todos controlaban su enfermedad con régimen dietético e hipoglucemiantes orales.

Dos pacientes no considerados en este trabajo debieron suspender la medicación por intolerancia a la nifedipina.

El grupo 1 estuvo integrado por 9 hombres

y 6 mujeres; su edad media fue de  $50,1 \pm 13,7$  años. El grupo 2 comprendió 12 hombres y 3 mujeres, cuya edad promedio fue de  $59,1 \pm 8,1$  años, no observándose diferencia estadísticamente significativa con el grupo anterior.

Los pacientes fueron evaluados mediante controles periódicos de la presión arterial en posición decúbito dorsal, con reposo previo de 5 minutos y en ambiente templado. En cada caso, se efectuaron tres mediciones con intervalos de una hora durante la mañana, promediando los resultados. Se consideraron valores normales de presión arterial los publicados por el Comité de Hipertensión Arterial de la Sociedad Argentina de Cardiología en el año 1980.

También se efectuaron mediciones periódicas de parámetros hemodinámicos tales como el gasto cardíaco (GC), descarga sistólica (DS), tiempo medio circulatorio pulmonar y volemia (VS) mediante curva de dilución con radioisótopos (radiocardiograma). La RVP fue obtenida en forma indirecta mediante la fórmula:  $RVP = PAM/GC$ , siendo PAM: presión arterial media. Sus valores se expresaron en dinas/cm<sup>-5</sup>/seg, aplicándole el factor 80. La PAM se calculó a partir de la ecuación  $PAM = 1/3 (PAS - PAD) + PAD$ , siendo PAS: presión arterial sistólica, y PAD: presión arterial diastólica.

El radiocardiograma se obtuvo inyectando por una vena del pliegue del codo el radioisótopo (In113m) en dosis de 1 mc. Este isótopo forma un compuesto con la transferrina plasmática del paciente. El primer pasaje del nucleído por las cavidades cardíacas es detectado por un cristal de centelleo adecuadamente blindado con plomo que se ubica sobre el precordio del paciente, y que es sensible a la radiación gamma emitida por el indicador radioactivo. Las señales generadas por la activación del cristal son integradas electrónicamente y se expresan gráficamente a través de una curva de actividad-tiempo.

El cálculo del GC se efectuó en base a la ecuación de Stewart-Hamilton:  $GC = 60 I/S_0^t \int c(t) dt$ , donde I representa la cantidad de indicador inyectado al paciente en cuentas/minuto y la integral  $S_0^t$  corresponde al área radiocardi-

gráfica. Se obtuvo simultáneamente una derivación electrocardiográfica para medir frecuencia cardíaca y poder calcular la descarga sistólica ( $DS = GC/FC$ ).

La medición del tiempo medio circulatorio pulmonar se hizo de acuerdo con el método de Donato y colaboradores.<sup>6</sup> Se efectuó la corrección correspondiente al decaimiento físico del nucleído durante el tiempo que insumió cada estudio, ya que este radioisótopo es de vida media corta. Todos los resultados obtenidos fueron expresados en relación con la superficie corporal del paciente a fin de permitir su homologación.

El volumen sanguíneo fue calculado de acuerdo con la ecuación  $VS = I/c$ , siendo  $c$  la concentración de radioactividad en 1 ml de sangre obtenida a los 10 minutos de efectuar la inyección de  $In^{113m}$ , mediante la extracción de sangre de una vena distinta de la utilizada para la inyección.

Los estudios iniciales fueron efectuados luego de un período de lavado de las drogas que el paciente estuviera tomando hasta el momento de ser incorporado al estudio, durante un lapso de una a tres semanas, de acuerdo con el tipo de medicación utilizada previamente.

Luego de efectuado el estudio de control se prescribió a los pacientes nifedipina en dosis de 10 mg/día y el diurético (hidroclorotiacida) en dosis de 100 mg semanales repartidos en dos tomas. La dosis de nifedipina fue incrementada de a 10 mg cada semana hasta llegar a un efecto óptimo o bien hasta la aparición de efectos cola-

terales. Las dosis útiles oscilaron entre 20 y 60 mg/día.

Todos los pacientes cumplieron, además, un régimen hiposódico moderado (2 g de sal diarios). Una vez que la presión arterial se estabilizó en un valor adecuado los pacientes fueron seguidos clínicamente por un lapso no inferior a 6 meses, repitiéndose la evaluación hemodinámica mediante radiocardiografía a los 6 y 18 meses de comenzado el tratamiento.

Se estudió la significación estadística de los resultados obtenidos mediante el test  $t$  de Student para muestras apareadas.

Cuando la frecuencia cardíaca basal era igual o mayor a 80 latidos/minuto se asoció propranolol en dosis no mayores a 40 mg/día. Esto ocurrió en 3 (21%) pacientes del grupo 1 y en 5 (33%) del grupo 2.

## RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran las características hemodinámicas de los grupos 1 y 2 antes de comenzar el tratamiento. No existen diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos en casi ninguno de los parámetros estudiados, aunque el grupo 2 tendría un mayor compromiso cardiocirculatorio, a juzgar por el menor gasto cardíaco, mayor tiempo medio circulatorio pulmonar, pese a operar con valores de presión menores que los del grupo 1.

En las Figs. 1 a 4 se observa el efecto del tratamiento durante los primeros 6 meses en ambos grupos y al cabo de 18 meses en el gru-

Tabla 1

Valores promedio y desvíos estándar de los parámetros hemodinámicos en los grupos estudiados en condiciones de control

	EDAD (Años)	FC (lat/min)	PAS (mm de Hg)	PAD (mm de Hg)	PAM (mm de HG)	IC (ml/min/m <sup>2</sup> )	IDS (ml/lat/m <sup>2</sup> )	RVP (din/cm <sup>-5</sup> /seg)	TMCP (seg)	VS (ml)
GRUPO 1	50,1 ±13,7	73 ± 7	181 ± 21	106 ± 12	131 ± 14	3.448 ± 285	48 ± 6	1.976 ± 264	4,94 ±1,04	3.203 ± 501
GRUPO 2	59,1 ± 8,1	70 ± 8	163* ± 6	97 ± 4	114 ± 4	2.952 ± 870	43 ±14	2.006 ± 336	5,36 ±0,82	3.401 ± 422

Referencias: \*  $P < 0,05$ . FC: Frecuencia cardíaca. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. PAM: Presión arterial media. IC: Índice cardíaco. IDS: Índice de descarga sistólica. RVP: Resistencia vascular periférica. TMCP: Tiempo medio circulatorio pulmonar.

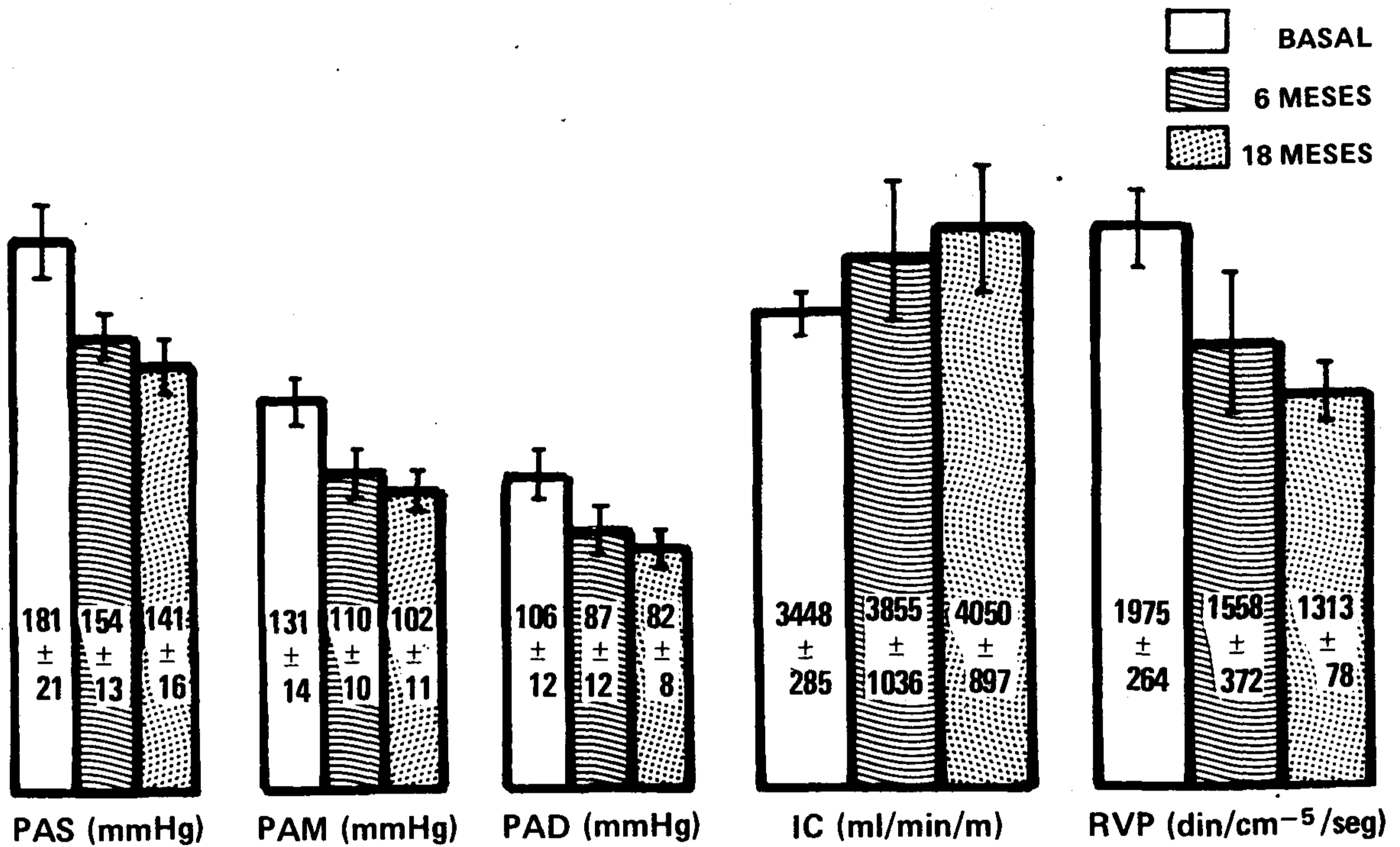


Fig. 1

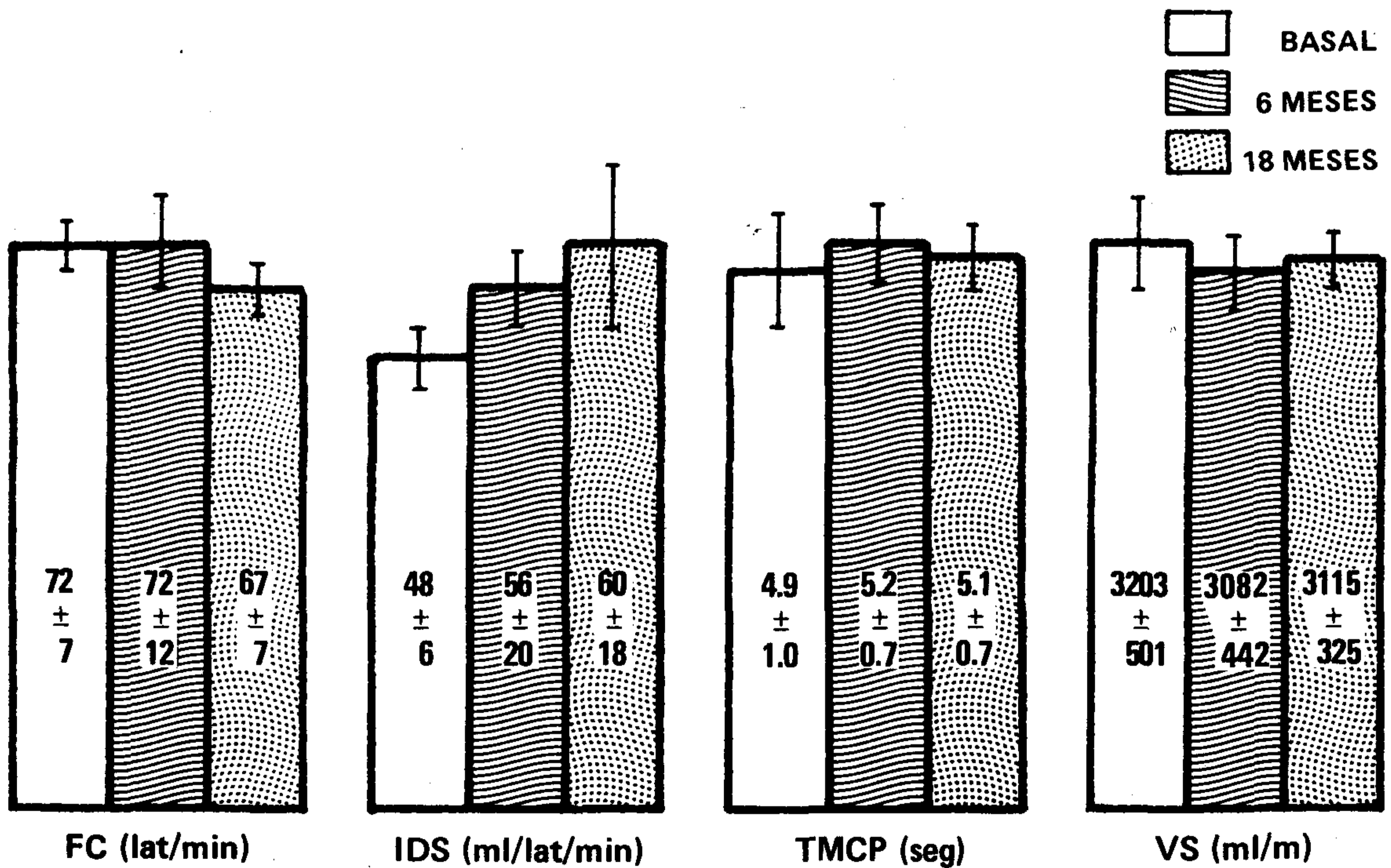


Fig. 2

Figs. 1 y 2. Evolución de los parámetros hemodinámicos del grupo 1 seguidos durante 18 meses. Las abreviaturas son similares a las utilizadas en la Tabla 1.

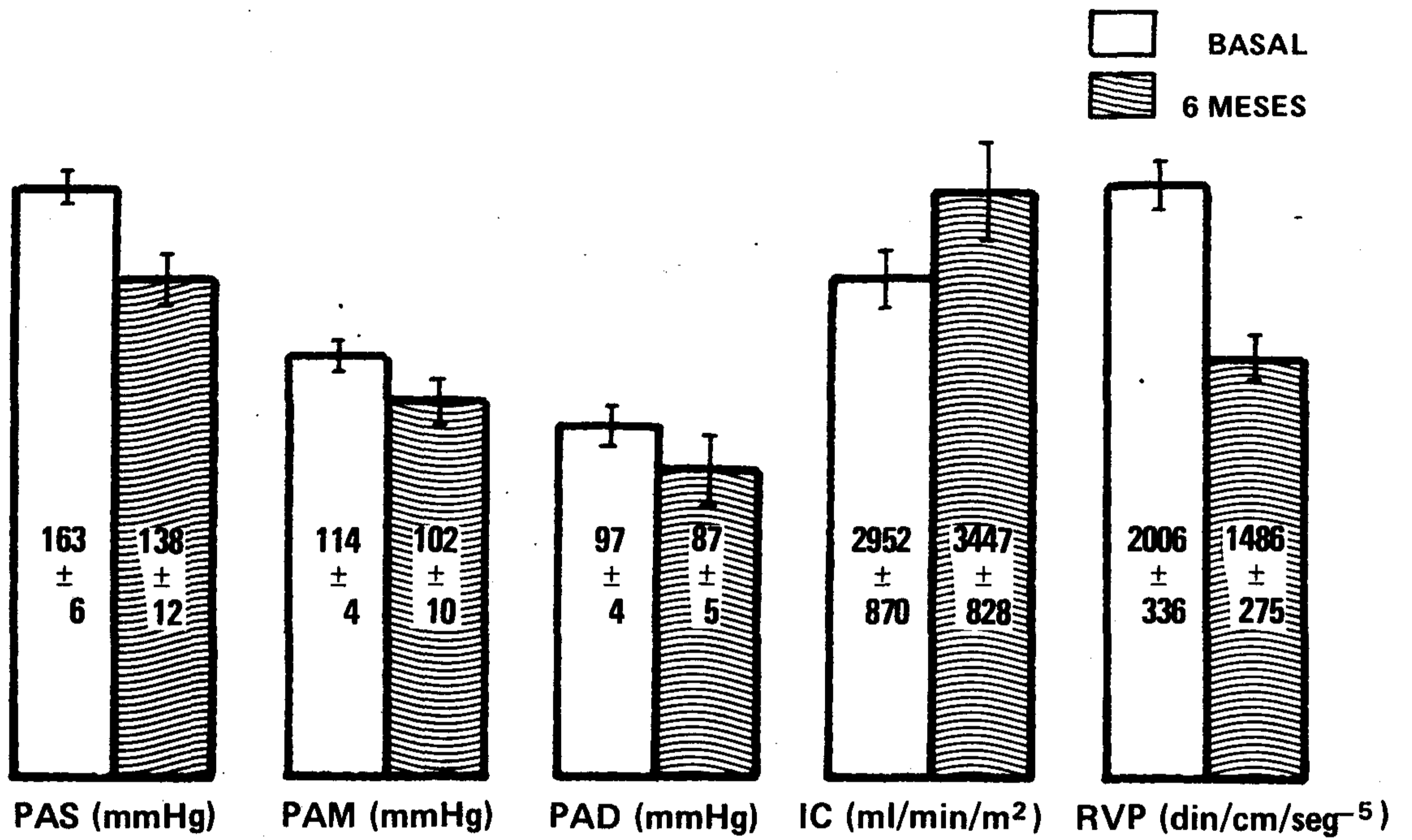


Fig. 3

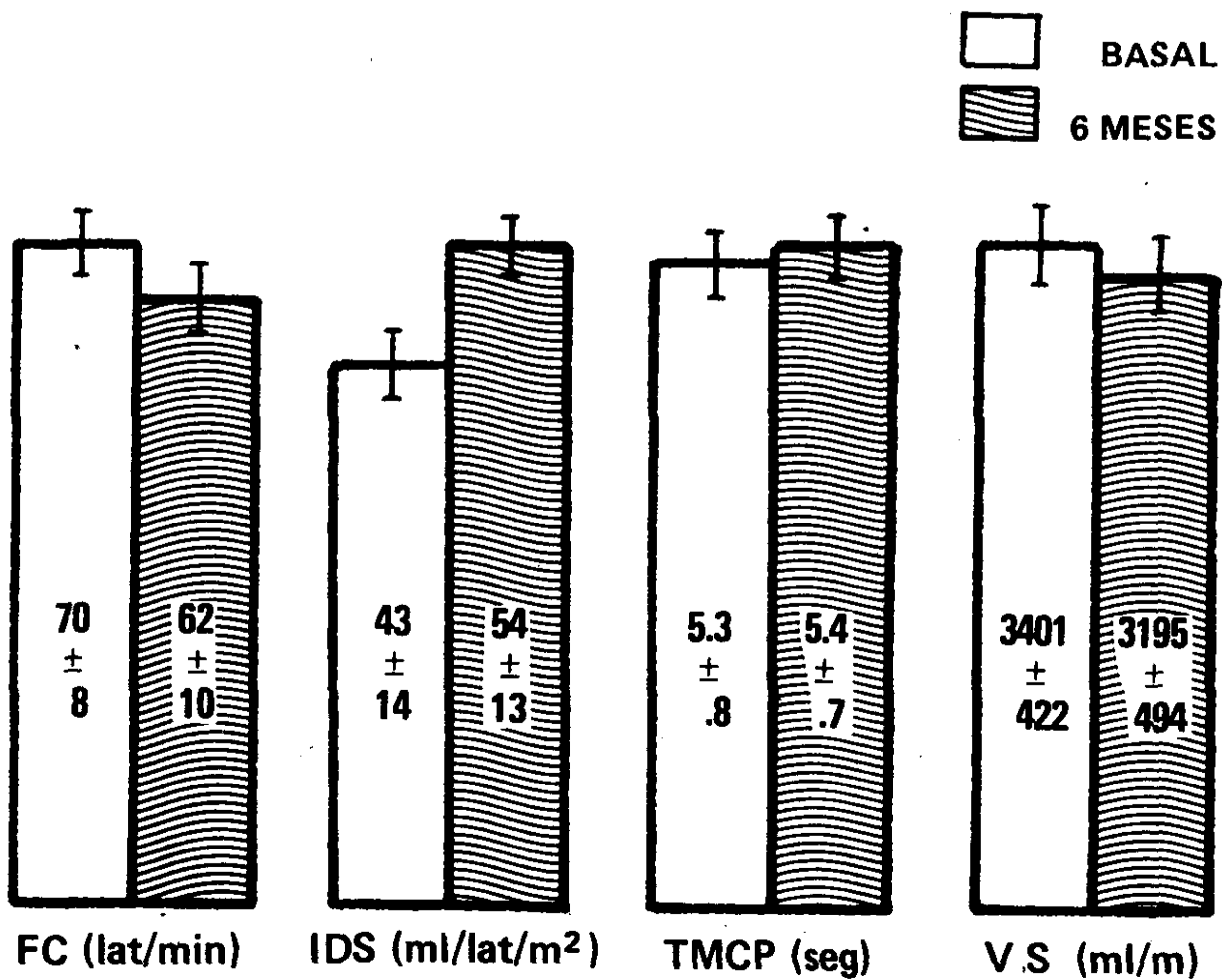


Fig. 4

Figs. 3 y 4. Evolución de los parámetros hemodinámicos del grupo 2 seguidos durante 6 meses. Las abreviaturas son similares a las utilizadas en la Tabla 1.

po 1. Se comparan los valores previos al tratamiento con los obtenidos al cabo de 6 meses en cada uno de los grupos. Expresados porcentualmente, los descensos de la presión arterial diastólica y media fueron mayores en el grupo 1 (-16% y -17,9% respectivamente) en comparación con el grupo 2 (-10,5% y -13,4% respectivamente), lo que evidencia que la asociación medicamentosa utilizada tiene mayor efecto a mayores niveles de presión arterial.

A los 18 meses de tratamiento los pacientes del grupo 1 tuvieron una presión arterial promedio de  $142 \pm 16 / 82 \pm 8$  ( $102 \pm 11$ ) mmHg. Si bien los valores de presión continuaron descendiendo, los mismos no son estadísticamente significativos con respecto a los valores del seguimiento a 6 meses.

El índice cardíaco (IC) aumentó en el grupo 1 de  $3.448 \pm 285$  a  $3.855 \pm 1.036$  ml/min/m<sup>2</sup> a los 6 meses, y llegó a  $4.050 \pm 897$  ml/min/m<sup>2</sup> a los 18 meses. Esto constituye un incremento del 11,8% y 17,4% respectivamente en relación con el valor control, aunque estadísticamente estas diferencias no fueron significativas ( $p < 0,20$  y  $p < 0,10$ , respectivamente).

En el grupo 2 el IC aumentó de  $2.952 \pm 870$  a  $3.447 \pm 828$  ml/min/m<sup>2</sup> a los 6 meses, lo que corresponde a un incremento del 16,8% ( $p = 0,10$ ).

La frecuencia cardíaca basal fue de  $73 \pm 7$  latidos/minuto, no se modificó a los 6 meses ( $73 \pm 12$  lat/min) y a los 18 meses fue de  $67 \pm 7$  lat/min. Este leve descenso, estadísticamente no significativo, es atribuible al efecto bradicadizante del propranolol administrado en 3 casos. En el grupo 2 la frecuencia cardíaca control fue de  $76 \pm 9$  lat/min y luego de 6 meses de tratamiento bajó a  $67 \pm 10$  lat/min, sin que existiese diferencia estadísticamente significativa en relación con el valor anterior.

El TMCP tuvo escasas variaciones en el grupo 1 (control:  $4,94 \pm 1,04$  seg;  $5,17 \pm 0,72$  a los 6 meses y  $5,10 \pm 0,68$  seg a los 18 meses). En el grupo 2 ocurrió un hecho similar (control:  $5,36 \pm 0,82$  seg; a los 6 meses:  $5,43 \pm 0,73$  seg). En ambos grupos hubo, pues, una leve disminución de la velocidad de circulación pulmonar.

La RVP disminuyó significativamente en ambos grupos a los 6 meses ( $p < 0,02$ ). Los valores del grupo 1 fueron  $1.975 \pm 264$  y  $1.558 \pm 372$

din/cm<sup>-5</sup>/seg, respectivamente. A los 18 meses los valores siguieron descendiendo, aunque no en forma significativa en relación con el de los 6 meses ( $1.313 \pm 78$  din/cm<sup>-5</sup>/seg). Porcentualmente la disminución fue del 20,3% a los 6 meses y del 30,1% a los 18 meses, siempre en relación con el valor control.

El VS no sufrió variaciones significativas en ningún grupo durante todo el tiempo del seguimiento.

### *Efectos colaterales*

Los efectos colaterales observados y que se describen a continuación estuvieron relacionados con la nifedipina, ya que fue la droga fundamental del tratamiento. Los más frecuentes fueron: rubor en cara y extremidades, acompañado a veces de eritemas cutáneos y cefalea pulsátil. Estos síntomas se observaron en 10 pacientes, generalmente al comienzo del tratamiento, y en ningún caso fue necesario interrumpirlo (excepto los dos casos antes mencionados que fueron excluidos del trabajo), ya que los mismos fueron controlados disminuyendo la dosis inicial, durante los primeros 4 a 7 días de tratamiento. Por este motivo, luego de observar en los primeros 8 pacientes estudiados la frecuencia de esta complicación, se decidió comenzar en todos los casos con dosis mínimas (10 mg/día), que fueron incrementadas progresivamente.

Otro efecto secundario de relativa frecuencia (5/29 pacientes) fue la aparición de edemas bimaleolares, lo que se observó luego de 5-6 meses de tratamiento y se consiguió disminuir francamente aumentando la dosis del mismo diurético, mencionado anteriormente, en una toma más por semana en forma permanente.

En 3 pacientes aparecieron manifestaciones gastrointestinales (sensación de plenitud gástrica y ardor epigástrico), lo que se evitó administrando la nifedipina por vía sublingual. Un caso exacerbó temporariamente sus crisis hemorroidales.

### DISCUSION

Considerando que la hipertensión arterial cursa siempre con un aumento de la resistencia vascular periférica por incremento del tono arteriolar, estaría justificada aquella terapéutica que utilice

drogas con efecto vasodilatador. Sin embargo, estas drogas provocan, como efecto indeseable, por una parte estimulación del sistema simpático (taquicardia y activación del sistema renina-angiotensina) y por otra retención hidrosalina<sup>7,8</sup> por acción directa sobre el riñón e indirecta a través de la activación del ya mencionado sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Dadas las características de los pacientes considerados en este trabajo, no nos referiremos a los vasodilatadores de efecto agudo, tales como el nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, fentolamina, trimetafan y diazóxido.

Los vasodilatadores empleados en el tratamiento crónico de la hipertensión arterial pueden ejercer su acción a nivel arteriolar venoso o mixto. Entre los que actúan a nivel arteriolar consideramos que la hidralazina tiene su mejor indicación en el tratamiento de la hipertensión arterial de grado severo, siempre asociada a betabloqueadores y diuréticos.

Los que tienen efectos exclusivamente venosos (dinitrato de isosorbide, nitroglicerina) no tienen aplicación en el tratamiento de la hipertensión arterial, aunque pueden ser beneficiosos en aquellos casos en que ésta es un epifenómeno de la isquemia coronaria aguda.

Dentro de los de acción mixta se encuentran el prazosin, que puede utilizarse en la terapéutica de la hipertensión moderada y severa, siempre asociado a un diurético y un betabloqueador. En nuestra experiencia esta droga es taquicardizante y por ello siempre iniciamos su utilización con dosis mínimas. En el tratamiento prolongado hemos observado un incremento de la volemia pese a su asociación con diuréticos, por lo que estos últimos deben administrarse generalmente en forma diaria, y en el lapso de 6 a 12 meses hay una alta incidencia de taquifilaxia, lo que fue ya señalado por otros autores.<sup>9,10</sup>

Dentro de las drogas bloqueadoras de calcio, la nifedipina ejerce su acción más importante a nivel arteriolar periférico con caída de la resistencia vascular y disminución de la postcarga ventricular izquierda. En base a esta acción farmacológica su uso como droga antihipertensiva estaría altamente justificado. Sin embargo su utilización en este sentido es menos difundida

que su empleo en las distintas formas clínicas de la angina de pecho, especialmente la angina variante.<sup>11-13</sup>

En 1976, Aoki y colaboradores<sup>14</sup> comienzan a aplicar esta droga como antihipertensiva y posteriormente Olivari<sup>15</sup> y Guazzi<sup>16</sup> describen sus resultados a corto y largo plazo.

Al establecer un tratamiento antihipertensivo deben considerarse los principales mecanismos cardiocirculatorios en juego. Dentro de los factores cardíacos están los determinantes mayores del consumo de oxígeno miocárdico (frecuencia cardíaca, presión arterial\* y contractilidad).

Los factores periféricos más importantes son: el tono arteriolar y el volumen sanguíneo.

Ya fueron mencionados los efectos indeseables de las drogas vasodilatadoras que provocan taquicardia y aumento del volumen sanguíneo<sup>7,8</sup> y que en casos extremos pueden provocar taquifilaxia.<sup>9,10</sup> Con la finalidad de mantener el equilibrio cardiocirculatorio y obtener reales beneficios de la terapéutica vasodilatadora fueron utilizados como drogas coadyuvantes a la acción de la nifedipina un diurético en dosis moderadas en todos los casos y betabloqueantes, cuando la frecuencia cardíaca superaba los 80 latidos/minuto en reposo.

El resultado del seguimiento de los pacientes con hipertensión arterial esencial (grupo 1) demostró que los efectos del tratamiento eran más acentuados cuando más elevadas eran las cifras de presión arterial control, lo que puede observarse al comparar las cifras de presión arterial en el grupo 1 con las del grupo 2, que eran pacientes que padecían además cardiopatía isquémica crónica (ver Tabla 1).

Este hallazgo es importante porque el efecto del tratamiento tiende a la normalización de la presión arterial sin los riesgos de una hipotensión arterial.

Otro aspecto importante a destacar es que en el 79% de los pacientes con hipertensión arterial aislada y en el 67% de los que asociaban una

---

\* En realidad el factor a considerar es la tensión parietal miocárdica, pero en su lugar utilizamos su equivalente clínico, que es la presión arterial.

cardiopatía isquémica, la nifedipina no fue unida a ninguna droga frenadora de la frecuencia cardíaca, lo que sugiere que este vasodilatador no modifica significativamente aquel parámetro en la mayoría de los casos.

La asociación sistémica de diuréticos en dosis habituales de 100 mg de hidroclorotiacida por semana y la dieta de 2 g diarios de sodio contribuyeron a mantener el VS dentro de valores estables en la mayoría de los casos. Consideramos que la baja dosis de tiacidas que estos pacientes recibieron no puede haber tenido un significativo efecto vasodilatador, tal como postulan algunos autores.<sup>17, 18</sup>

En el seguimiento hasta los 18 meses, efectuado únicamente en los pacientes del grupo 1, no se observó taquifilaxia en ningún caso, debiendo reconocer que se utilizaron dosis de nifedipina que nunca superaron los 60 mg diarios. Solamente en algunos pacientes del grupo 2 fue necesario utilizar dicha dosis; en el grupo 1 nunca fueron necesarios más de 40 mg diarios del fármaco para normalizar la presión arterial.

Con respecto a los pacientes con diabetes, ninguno requirió modificar el tratamiento hipoglucemiante a lo largo de todo el período de seguimiento. De cualquier forma, a nuestro juicio, no puede emitirse una opinión concluyente en cuanto a la inocuidad de la nifedipina sobre esta enfermedad debido al escaso número de pacientes diabéticos que integraron los grupos, la leve o moderada intensidad de la misma y la dosis baja de las drogas utilizadas.

El seguimiento por 6 meses de los pacientes del grupo 2 permitió poner en evidencia la buena evolución de la cardiopatía coronaria, ya que ningún paciente sufrió complicaciones en tal sentido, a pesar de que no se utilizó otra droga antianginosa en el 67% de los casos y en el 33% se administró únicamente 40 mg diarios de propranolol, aunque debe destacarse que todos ellos eran pacientes con angina estable grado II.

#### EVALUATION OF LONG-TERM TREATMENT OF ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION WITH NIFEDIPINE ASSOCIATED TO DIURETICS

*Long-term effects of nifedipine (20-60 mg/daily)*

*plus hydrochlorothiazide (100 mg/weekly) for the treatment of 35 patients with chronic moderate essential hypertension were evaluated. Each patient was classified as group 1 (non-complicated essential hypertension, 15 patients) or group 2 (essential hypertension plus coronary heart disease, 14 patients). Six patients were discarded because of bad response put down to unfulfilment (4 patients) or drug intolerance (2 cases). Patients were evaluated before they began treatment and 6 and 18 months after it was initiated, through the measurement of arterial blood pressure, heart rate and some hemodynamic parameters by radiocardiography. Both groups had similar hemodynamic patterns, although group 2 had lower cardiac output and longer mean pulmonary transit time than the other one. After 6 months diastolic blood pressure had a higher drop in group 1 (-16.0%) than group 2 (-10.5%); cardiac output rose by 11.8% and 16.8% in group 1 and 2 respectively and peripheral vascular resistance significantly diminished in both groups (group 1: from  $1975 \pm 264$  to  $1558 \pm 372$  dynes/cm<sup>-5</sup>/sec; group 2: from  $2006 \pm 336$  to  $1486 \pm 275$  dynes/cm<sup>-5</sup>/sec). Heart rate, blood volume and mean pulmonary transit time didn't change. In the 18th. month hemodynamic changes were qualitatively similar although of lesser degree and mean blood pressure of group 1 (the only one where this second evaluation took place) was in the normal range ( $142 \pm 16 / 82 \pm 8$  mmHg). Adverse reactions owing to nifedipine were scarce. The most frequent symptoms were rubor, headache and ankle edema. It is concluded that the association of nifedipine plus hydrochlorothiazide for the treatment of this kind of arterial hypertension was useful, without neither dangerous adverse effects nor tachyphylaxys at the end of 18 months of follow-up. The use of these drugs in hypertensive patients with associated coronary heart disease would be useful since nifedipine has a powerful vasodilator effect against coronary artery spasm. No patient in this series suffered from ischemic events during the six month's follow-up. Nifedipine was the only antianginal drug used in the 67% of those patients, and in the others only 40 mg of propranolol was added daily.*



## BIBLIOGRAFIA

1. Finkielman S, Worcel M, Agrest A: Hemodynamic-patterns in essential hypertension. *Circulation* 31: 356, 1965.
2. Fröhlich ED, Tarazzi RC, Dustan HP: Reexamination of the hemodynamics of hypertension. *Am J Med Sci* 257: 9, 1969.
3. Julius S, Pascual AV, Sannerstedt et al: Relationship between cardiac output and peripheral resistance in borderline hypertension. *Circulation* 43: 382, 1971.
4. Guyton AC, Granger HJ, Coleman AT: Autorregulation of the total systemic circulation and its relation to control of cardiac output and arterial pressure. *Circulation Res* 28 (Suppl 1): I-93, 1971.
5. Birkenhäger WH, Schalekamp S, Krauss H et al: Consecutive hemodynamic patterns in essential hypertension. *Lancet* 1: 560, 1972.
6. Donato L, Gluntini C, Lewis ML et al: Quantitative radiocardiography. *Circulation* 26: 174, 1962.
7. Julius S, Esler M, Randall O et al: Neurogenic maintenance of peripheral resistance in borderline hypertension. *Act. Physiol Lat Am* 24: 425, 1974.
8. Schroeder HA: The effect of L-hydrazinophthalazine in hypertension. *Circulation* 5: 28, 1952.
9. Awan NA, Miller RR, Maxwell KS: Development of systemic vasodilator tolerance to prazosin with chronic use of the agent in ambulatory therapy of severe congestive heart failure (abst). *Amer J Cardiol* 41: 367, 1978.
10. Elkayam U, Lejemtel T, Mathur M et al: Marked early attenuation of hemodynamic of oral prazosin in chronic congestive heart failure (abst). *Amer J Cardiol* 43: 403, 1979.
11. Golberg S, Reichel N, Muller J et al: Nifedipine: a useful new agent for the therapy of variant angina (abst). *Circulation* 57-58: (Suppl 1 II): II-101, 1978.
12. Heupler F, Proudfit W: Nifedipine therapy for refractory arterial spasm. Symposium of nifedipine and calcium flux inhibition in the treatment of coronary arterial spasm and myocardial ischemia. *Amer J Cardiol* 44: 798, 1979.
13. Golberg S, Reichel N, Wilson J et al: Nifedipine in the treatment of Prinzmetal's (Variant) angina. *Amer J Cardiol* 44: 804, 1979.
14. Aoki K, Yoshida T, Kato S et al: Hypotensive action and increased plasma renin activity by Ca<sup>++</sup>-antagonist (Nifedipine) in hypertensive patients. *Jap Heart J* 17: 479, 1976.
15. Olivari MT, Bartorelli C, Polese A et al: Treatment of hipertensión with nifedipine, a calcium antagonist agent. *Circulation* 59: 1056, 1979.
16. Guazzi MD, Fiorentini C, Olivari MT et al: Short and long-term efficacy of a calcium-antagonist agent (nifedipine) combined with methyl dopa in the treatment of severe hypertension. *Circulation* 61: 913, 1980.
17. Tarazi RC, Dustan HP, Fröhlich ED: Long-term thiazide treatment in essential hypertension. *Circulation* 42: 709, 1970.
18. Tobian L: Why do thiazides lower blood pressure in essential hypertension. *Ann Rev Pharmacol* 7: 399, 1967.