

Alberto Unzueta Montoya, Alberto Unzueta Jr,* Guillermo Ordóñez Toquero,* Miguel Ángel Villasis Keever,* Javier Cocoletzi López,* Roberto Medina Santillán***

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue el de comparar la eficacia y seguridad del bisoprolol (B), un nuevo betabloqueador cardioselectivo (desprovisto de actividad simpaticomimética intrínseca) y del metoprolol (M) asociados a hidroclorotiazida (HCTZ) en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) leve a moderada. En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo fueron evaluados 62 pacientes (47 mujeres y 15 hombres), con edades entre 20 y 70 años (media 52.5 ± 10.4). Después de un periodo de lavado y una fase de placebo de 2 semanas cada uno, los enfermos fueron asignados recibir B (10 mg) más 6.25 mg de HCTZ o M (100 mg) más 6.25 mg de HCTZ, durante 4 semanas. Al término de este periodo, aquellos enfermos en los cuales no se había reducido la presión arterial diastólica (PAD) por abajo de 90 mmHg la dosis del betabloqueador fue duplicada. Después de ocho semanas de tratamiento, la disminución promedio en la presión arterial sistólica (PAS) y PAD en relación a los valores basales fueron: 31.8 mmHg/21.2 mmHg y 28.0 mmHg/20.6 mmHg para B/HCTZ y M/HCTZ, respectivamente ($p < 0.0001$). No se encontraron modificaciones significativas en los parámetros de laboratorio, al concluir el estudio en ninguno de los dos grupos. La disminución de la presión arterial (PA) con B/HCTZ se encuentra relacionada con un perfil de eventos adversos y cambios metabólicos semejante a los observados con otras drogas.

SUMMARY

COMPARATIVE STUDY BETWEEN BISOPROLOL AND METOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE AS ANTI-HYPERTENSIVE THERAPY.

The main objective of this research was to compare the efficacy and security of bisoprolol (B), a new cardioselective beta-blocker, that does not have intrinsic sympathomimetic activity, and metoprolol associated to hydrochlorothiazide (HCTZ), in the treatment of patients with mild to moderate hypertension. Sixty-two hypertensive patients (47 females and 15 males) aged 20 to 70 years (mean 52.5 ± 10.4) were included in a double-blind, placebo controlled and randomized clinical trial. After a two-weeks wash out period and a similar placebo phase, patients were randomly assigned to receive either a once-daily dosing of B (10 mg) with 6.25 mg of HCTZ, or M (100 mg) plus 6.25 mg of HCTZ during four-weeks. If there was no reduction below 90 mmHg at the end of this period, the dosing of either beta-blocker was doubled. After eight weeks of treatment, the mean decreases in systolic/diastolic blood pressures from baseline were 31.8/21.2 and 28.0/20.6 mmHg for B/HCTZ and M/HCTZ, respectively ($p < 0.0001$). There were no clinically significant changes from baseline in laboratory parameters in either group. Reduction in blood pressure with B/HCTZ is associated with adverse events and metabolic changes similar to those observed with other antihypertensive drugs.

RESUME

ETUDE COMPARATIVE ENTRE BISOPROLOL ET METOPROLOL, ASSOCIES A HYDROCHLOROTHIAZIDE DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE

L'objet de cette étude est celui de comparer l'efficacité et la sécurité du bisoprolol (B), un nouvel agent betabloquant cardiosélectif, dépourvu d'activité sympathico-mimétique, et du métoprolol (M), associés à hydrochlorothiazide

**Dr. Alberto Unzueta Montoya, Retorno 62 No. 6 Col. Avante Coyoacán, 04460 México, D.F. Tel. 5677-4692,
Fax. 5679-6039, E mail: aunzuetamontoya@hotmail.com**

*** Hospital de Cardiología, CMN siglo XXI, IMSS.**

**** Escuela Superior de Medicina IPN. Departamento de Posgrado.**

Aceptado: 18 de agosto de 2000.

(HCTZ) dans le traitement de l'hypertension artérielle (HTA) légère ou modérée. Il s'agit d'une étude double-aveugle, aléatoire, contrôlée avec placebo, réalisée chez 62 malades (47 femmes et 15 hommes), âgés entre 20 et 70 ans (52.5 ± 10.4, en moyenne). Après une période de lavage et une phase de placebo, de 2 semaines chacune, les malades ont reçu B (10 mg) plus 6.25 mg de HCTZ ou M (100 mg) plus 6.25 mg de HCTZ, pendant 4 semaines. A la fin de cette période, chez les malades qui avaient montré une baisse de la pression artérielle diastolique (PDA) à moins de 90 mmHg, la dose de l'agent betabloquant a été doublé. Après huit semaines de traitement, la réduction de la pression artérielle systolique (PAS) et de celle diastolique (PAD), par rapport aux valeurs basales, était en moyenne: 31.8 mmHg/21.2 mmHg et 28.0 mmHg/20.6 mmHg avec B/HCTZ et M/HCTZ, respectivement ($p < 0.0001$). On n'a pas observé de modifications significatives des paramètres de laboratoire, à la fin de l'étude, dans les deux groupes. La baisse de la pression artérielle (PA) due à B/HCTZ paraît être en rapport avec une série de facteurs défavorables et avec des changements métaboliques semblables à ceux qu'on observe avec d'autre médicaments.

Palabras Clave: Hipertensión arterial leve a moderada. Bisoprolol/hidroclorotiazida. Metoprolol/hidroclorotiazida.
Key words: Mild to moderate hypertension. Bisoprolol/hydrochlorothiazide. Metoprolol/hydrochlorothiazide.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial sistémica, ha mostrado un patrón de comportamiento epidemiológico con una tendencia ascendente, reflejado en un aumento progresivo en la demanda de atención médica por padecimientos cronicodegenerativos como resultado de la transición demográfica y epidemiológica. Se ha estimando una prevalencia de 15 a 20% en la población adulta.¹ Constituye uno de los principales factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, incrementándose cuando menos al doble en pacientes con presión arterial diastólica por arriba de 90 mmHg.^{2,3}

La incidencia de HTA aumenta con la edad, predominando en individuos del sexo masculino y de bajo nivel socioeconómico;³ su comportamiento varía del paciente joven al anciano. Entre los 25 y 34 años de edad el riesgo de eventos cardiovasculares es menor del 1%, elevándose a 30% en sujetos de la séptima y octava décadas de la vida.⁴ En 1991 el Sistema Nacional de salud reportó 263,531 casos de HTA con una tasa de 308.69 casos por cada 100,000 habitantes; siendo el grupo más afectado el de 45 a 64 años. La causa de mortalidad de acuerdo al motivo de egreso fue de 1,101 defunciones, con una tasa de 232.6 por 100,000 egresos,⁵ y recientemente la encuesta Nacional de enfermedades crónicas⁶ estimó una prevalencia de HTA de 26.6% de acuerdo con las definiciones del Join Committee on hypertension of Estados Unidos.³

Diferentes estudios clínicos²⁻⁴ han demostrado el beneficio de la terapéutica antihipertensiva en

la incidencia de la enfermedad vascular cerebral y otros episodios relacionados con la elevación de las cifras tensionales. Una revisión de 14 estudios controlados y aleatorizados, en los que se utilizaron betablockadores y diuréticos y que englobaron a más de 37,000 individuos, con un seguimiento promedio de 5 años, demostró que un descenso de la PAD de sólo 5-6 mmHg disminuyó la incidencia de accidentes cerebrovasculares en un 42%.⁴ La mayor parte de los estudios incluidos en este metaanálisis no fueron capaces de demostrar los beneficios esperados en cuanto a la prevención de la enfermedad arterial coronaria y sus complicaciones, lo que sugiere, entre otras cosas, la posibilidad de que los efectos metabólicos adversos de los fármacos pudieran repercutir desfavorablemente sobre la cardiopatía isquémica, anulando los beneficios de la reducción tensional; por otro lado, ha quedado bien establecido la importancia de las medidas no farmacológicas en el manejo de la HTA.^{7,8} La aparición de nuevas drogas antihipertensivas ha permitido la revaloración en el tratamiento farmacológico de esta entidad. En la actualidad se dispone de una amplia gama de fármacos, aunque algunos de ellos tienen efectos secundarios severos, lo cual los lleva al desuso. Por lo anterior, la investigación clínica de la farmacoterapia de la HTA continúa. Se ha recomendado³ la asociación a dosis bajas de un betablockador con un diurético tiazídico como tratamiento inicial de la HTA.

El hemifumarato de bisoprolol, es un antagonista beta 1 adrenérgico selectivo, desprovisto de actividad simpaticomimética intrínseca y con una estabilización de membrana poco relevante;⁹ po-

Tabla I.
Propiedades farmacológicas y farmacodinámicas del bisoprolol y metoprolol.^{9,10,12,13}

	Bisoprolol	Metoprolol
Selectividad beta-1	++	+
ASMI	0	0
AEM	0	0
Potencia de bloqueo Beta-1 (Propranolol = 1.0)	10	1
Biodisponibilidad	90%	50%
Unión a proteínas	30%	8-12%
Vida media de eliminación (horas)	12	4-6
Vía de eliminación	50% renal 50% hepática moderada	hepática
Liposolubilidad		moderada

ASMI. actividad simpático mimético intrínseca A.E.M. actividad estabilizadora de membrana
0: sin efecto; +: efecto ligero; ++: efecto fuerte.

see propiedades lipofílicas y es muy hidrosoluble en medios neutros y básicos.^{9,10} El B tiene un tiempo de semieliminación plasmática de 10 a 12 horas, una biodisponibilidad de 90% y sus efectos perduran por 24 horas.^{9,11} Las propiedades farmacológicas y farmacodinámicas del B y del M, se describen en la *Tabla I*.

En diferentes estudios,^{11,12-15} se ha demostrado que el B es igual o más efectivo que los calcio antagonistas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y otros betabloqueadores en el tratamiento de la HTA esencial leve a moderada.

El propósito de este estudio fue el de comparar la eficacia y seguridad del B y del M asociados a dosis bajas de un diurético tiazídico como terapia antihipertensiva, y ofrecer una nueva opción en el manejo de este grupo de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

En un estudio doble ciego, aleatorizado, longitudinal, controlado con placebo, titulado a dosis respuesta y comparativo, fueron estudiados 62 pacientes durante 8 semanas. Se incluyeron enfermos de ambos sexos, 47 mujeres (75.8%) y 15 hombres (24.2%), con edad promedio de 52.5 años ± 10.4 e HTA no lábil, en estadios I y II (presión arterial diastólica entre 90 y 114 mmHg). La HTA esencial se diagnosticó por exclusión de causas secundarias y por medio de los criterios clínicos convencionales. Todos los pacientes firmaron su consentimiento informado antes de iniciar el estudio.

Se excluyeron los pacientes con cualquier forma de HTA secundaria, insuficiencia cardíaca, bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado, bradicardia severa, enfermos asmáticos o con severa enfermedad pulmonar obstructiva crónica, PAS mayor de 200 mmHg o PAD superior a 115 mmHg, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, trastornos gastrointestinales que modificaran la absorción de las drogas, hiperuricemia o ataque agudo de gota, mujeres embarazadas o en edad fértil, sin un método anticonceptivo adecuado y aquellos pacientes que no pudieran discontinuar el uso de fármacos antihipertensivos previamente establecidos.

Inicialmente los enfermos ingresaron a un periodo de lavado y una fase de placebo de dos semanas cada uno, al término de los cuales los pacientes con PAD entre 95 y 114 mmHg, eran elegibles para ingresar al tratamiento doble ciego. Una vez incluidos en el estudio, los pacientes fueron aleatorizados a recibir 10 mg de B más 6.25 mg de HCTZ ó 100 mg de M más 6.25 mg de HCTZ cada 24 horas (09:00 Hrs. a.m. ± 1), durante 4 semanas. Si al final de este periodo la PAD permanecía igual o por arriba de 90 mmHg se duplicaba la dosis (B 20 mg más 6.25 mg de HCTZ ó 200 mg de M más 6.25 mg de HCTZ) durante 4 semanas más.

Los enfermos fueron evaluados clínicamente al empezar la fase de placebo, al inicio del tratamiento activo y a las 4 y 8 semanas, con un examen físico completo que incluía registro de la frecuencia cardíaca, PAS, PAD (en posiciones de decúbito y senta-

do) y un interrogatorio sobre posibles eventos adversos. La medición de la PA fue realizada de acuerdo a los procedimientos recomendados por la Sociedad Americana de Hipertensión,¹⁶ empleando un esfigmomanómetro mercurial, y después de 10 minutos de reposo. Se utilizó la fase V de la escala de Korotkoff para determinar las cifras de PAD. La PA fue medida 24 horas después de la última dosis administrada del medicamento. La adhesión al tratamiento se verificó por el conteo de tabletas que el paciente regresaba en cada visita. Al inicio de la fase de placebo y al concluir el estudio los enfermos fueron valorados con electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones, telerradiografía del tórax y exámenes de laboratorio que incluyeron biometría hemática completa, química sanguínea, electrolitos séricos, perfil de lípidos, transaminasas (ALT y AST) y examen general de orina. Las muestras fueron obtenidas después de 12 horas de ayuno.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los pacientes fueron descritos por grupo de tratamiento para todos los enfermos por protocolo y para el análisis de intención de tratar y seguridad. Se realizó un análisis de las variables al inicio del tratamiento, comparando ambos grupos para determinar si eran semejantes antes de haber comenzado el estudio. El otro momento de la contrastación se efectuó al final del mismo. Para la evaluación de las variables categóricas se empleó chi cuadrada y para muestras independientes la prueba exacta de Fisher y la t de Student. Para valorar la respuesta a los fármacos se utilizó el análisis de varianza (ANOVA). Aún cuando el análisis fue de tipo exploratorio, en todos los casos se consideró que existieron diferencias significativas cuando el valor de p fue igual o menor de 0.05.

RESULTADOS

De los 62 pacientes que ingresaron al periodo doble ciego, 31 fueron asignados a B/HCTZ y 31 a M/HCTZ. No existieron diferencias significativas en las características clínicas y demográficas (a excepción de los enfermos con diabetes mellitus) de las variables analizadas; las cuales se describen en la *Tabla II*.

El control de PA fue satisfactorio con ambos medicamentos al concluir el periodo de tratamien-

to. La reducción promedio de la PAS/PAD fue de 31.8 mmHg/21.2 mmHg y 28.0 mmHg/20.6 mmHg para B/HCTZ y M/HCTZ respectivamente ($p < 0.0001$). La *Tabla III* resume los hallazgos obtenidos en los dos grupos estudiados.

Ambas drogas disminuyeron de manera significativa la frecuencia cardiaca, siendo más ostensible en el grupo B/HCTZ ($p < 0.01$), no advirtiéndose en ninguno de los enfermos repercusión hemodinámica. Tres enfermos del grupo M/HCTZ ameritaron incremento de la dosis y en uno del grupo B/HCTZ se duplicó la dosis.

En el grupo B/HCTZ, cuatro pacientes no terminaron el estudio, dos por intercurrencia de una enfermedad adyacente y dos por abandono del mismo. Los 31 enfermos aleatorizados al grupo M/HCTZ concluyeron el estudio ($p = 0.19$). Los efectos secundarios relacionados con los fármacos fueron: somnolencia, cefalea, pirosis y mareo, se presentaron en el 6.4% del grupo de B/HCTZ y en 3.2% en el grupo M/HCTZ ($p = 0.06$).

No se encontraron desviaciones bioquímicas significativas de los diferentes exámenes de laboratorio; si bien, existió una discreta elevación de los triglicéridos en ambos grupos ($p = 0.68$). Los resultados de los valores de laboratorio obtenidos se describen en la *Tabla IV*. La eficacia de los fármacos evaluada por los investigadores fue de 96% para los dos grupos.

DISCUSIÓN

Las recomendaciones recientes para el tratamiento de la HTA leve a moderada incluyen la combinación a dosis bajas de un betabloqueador y un diurético tiazídico como una opción de primera elección,³ en ausencia de contraindicaciones específicas y trastornos metabólicos, que puedan sugerir la conveniencia de iniciar el tratamiento con otro fármaco hipotensor.

A pesar de que algunos de los nuevos agentes antihipertensivos han mostrado un incremento en la eficacia y la tolerabilidad cuando se le compara con otros fármacos más antiguos, muchos aún se asocian con reacciones adversas, dosis dependiente o bien, no son eficaces en un alto porcentaje de sujetos. Un enfoque alternativo es la utilización de una terapia combinada a dosis bajas con dos antihipertensivos con diferente mecanismo de acción; los efectos secundarios

Tabla II.
Características generales de los pacientes tratados con bisoprolol y metoprolol asociados a hidroclorotiazida.

Variable	Bisoprolol/HCTZ (n = 31)	Metoprolol/HCTZ (n = 31)	p
Edad (años)	54.4 ± 10.3	50.6 ± 10.6	0.16
Peso (kg)	68.4 ± 10.1	71.4 ± 14.5	0.65
Talla (cm)	157.1 ± 9.8	156.8 ± 10.4	0.90
Tiempo HTA (años)	5.1 ± 5.3	6.9 ± 6.7	1.0
	N (%)	N (%)	
Sexo			
Masculino	8 (25.9)	7 (22.5)	0.5
Femenino	23 (74.1)	24 (77.5)	0.5
IM previo	1 (3.2)	1 (3.2)	1.0
Dislipidemia	4 (12.9)	4 (12.9)	1.0
Tabaquismo	1 (3.2)	1 (3.2)	1.0
Diabetes mellitus	0 (0.0)	5 (16.1)	0.05

HTA: hipertensión arterial sistémica

IM: infarto del miocardio

±: desviación estándar

Tabla III.
Modificaciones de la presión arterial producida por bisoprolol y metoprolol asociados a hidroclorotiazida, después de 8 semanas de tratamiento.

	PA inicial mmHg (promedio)		PA 8 semanas de tratamiento mmHg (promedio)	
	sentado	decúbito	sentado	decúbito
PAS	157.0 ± 19.0	155.6 ± 16.1	125.2 ± 12.7*	124.0 ± 12.9*
Bisoprolol/HCTZ				
PAD	103.4 ± 8.1	100.0 ± 9.2	82.2 ± 7.2*	80.6 ± 7.1*
PAS	155.9 ± 14.5	155.1 ± 14.6	127.9 ± 15.3*	125.2 ± 12.8*
Metoprolol/HCTZ				
PAD	102.8 ± 7.0	101.7 ± 8.4	82.2 ± 7.7*	80.3 ± 8.3*

PA: presión arterial

PAS: presión arterial sistólica

PAD: presión arterial diastólica

*: p < 0.0001

±: desviación estándar

potenciales dependientes de la dosis disminuyen, al mismo tiempo que se obtiene un efecto sinérgico y un adecuado control de la presión arterial.^{17,18}

Diferentes estudios controlados con placebo han establecido la eficacia y seguridad de dosis bajas de B/HCTZ en pacientes con HTA esencial leve a moderada.^{11,17,19,20} Prisant y colaboradores,¹⁷ aleatorizaron en un estudio doble ciego a 218 enfermos a recibir una dosis diaria de amlodipina (2.5 a 10 mg), enalapril (5 a 20 mg) y una combinación a dosis bajas de B (2.5 a 10 mg) con 6.25 mg de

HCTZ. Después de 12 semanas de tratamiento, la disminución promedio de la PAS/PAD en relación a las cifras basales fue de 13.4/10.7, 12.8/10.2 y 7.3/6.6 mm de Hg para B/HCTZ, amlodipina y enalapril respectivamente. En otro estudio simple ciego, conducido por Lewin y asociados,¹¹ empleando monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA), 36 pacientes fueron asignados a recibir una dosis diaria de 5 mg de B y 6.25 mg de HCTZ durante 4 semanas. El MAPA al concluir el tratamiento reveló una reducción significativa (p < 0.01) de la PAS/PAD, tanto durante el día

Tabla IV.
Hallazgos en los valores de laboratorio después de 8 semanas de tratamiento.

Variable	Basal		8 Semanas		p
	B/HCTZ	M/HCTZ	B/HCTZ	M/HCTZ	
CT mg/dL	207.2 ± 36.3	199.3 ± 37.8	192.4 ± 36.2	196.6 ± 38.5	0.68
C-LDL mg/dL	127.1 ± 21.5	136.0 ± 32.2	107.5 ± 22.6	105.0 ± 19.6	0.58
C-HDL mg/dL	46.8 ± 6.6	44.0 ± 3.5	38.2 ± 5.2	41.4 ± 9.5	0.85
Triglic. mg/dL	156.1 ± 58.5	162.6 ± 55.4	164.4 ± 60.6	171.0 ± 61.8	0.68
Sodio mEq/L	142.4 ± 4.3	141.4 ± 3.7	142.9 ± 4.9	141.4 ± 2.9	0.19
Potasio mEq/L	3.9 ± 4.0	4.0 ± 0.4	3.9 ± 0.3	4.3 ± 0.4	0.51
Glucosa mg/dL	93.7 ± 15.5	107.0 ± 35.5	95.8 ± 16.4	106.9 ± 6.8	0.13

CT: colesterol total

Triglic: triglicéridos

C-LDL: colesterol de baja densidad

C-HDL: colesterol de alta densidad

B/HCTZ: bisoprolol/hidroclorotiazida

M/HCTZ: metoprolol/hidroclorotiazida

como en la noche, en comparación con los datos obtenidos al concluir la fase de placebo.

En nuestro estudio encontramos que después de ocho semanas de tratamiento, el control de la PA fue satisfactorio tanto con B/HCTZ como con M/HCTZ; con una reducción promedio de la PAD de 31.8 mmHg *vs* 21.2 mmHg, y de 30.7 mmHg *vs* 25.5 mmHg para la PAS respectivamente ($p < 0.0001$). En ambos grupos se advirtió disminución significativa de la frecuencia cardíaca, siendo más evidente en el grupo asignado a B/HCTZ ($p < 0.01$); este efecto adquiere relieve en aquellos enfermos con cardiopatía isquémica asociada, al condicionar una disminución del consumo de oxígeno por el miocardio.^{21,22}

En general, las drogas fueron bien toleradas en este estudio. Las alteraciones metabólicas comúnmente asociadas con el uso de diuréticos y betabloqueadores (hipokalemia, hiperglicemia y anomalías de los lípidos) fueron infrecuentes, si bien, se advirtió una discreta elevación en los niveles de triglicéridos ($p = 0.68$), lo cual ya ha sido reportado previamente por otros autores.^{23,24}

El efecto aditivo en la reducción de la presión arterial que se presenta cuando se asocia un betabloqueador y un diurético tiazídico, no es inusual, ya que estos dos fármacos tienen mecanismos de

acción complementarios. El efecto vasodilatador y activación subsecuente del sistema renina-angiotensina-aldosterona ocasionado por el diurético, se puede prevenir al agregar un betabloqueador; por otro lado, es conocido que los betabloqueadores disminuyen la frecuencia cardíaca e incrementan las resistencias periféricas, dando como resultado la retención de sodio.²⁵

Una dosis convencional de un diurético produce en una fase temprana un efecto natriurético y disminuye las resistencias periféricas a largo plazo.²⁵

CONCLUSIONES

La terapia combinada a dosis bajas de un betabloqueador y un diurético tiazídico en pacientes con HTA leve a moderada, permite disminuir de manera significativa la PAD, comparable a la obtenida con otras drogas. El perfil de eventos adversos es similar al obtenido con otros medicamentos antihipertensivos.

Este enfoque sobre el tratamiento de la HTA proporciona una alternativa para el manejo de los pacientes y puede resultar en un mejor y más rápido control de la presión arterial en un importante porcentaje de enfermos.

REFERENCIAS

1. DUSTAN HP, KAPLAN LR, CURRY CL, DE LEON JR AC, DOUGLAS FL, FRISHMAN W: *Report of the Task Force on the availability cardiovascular drugs in the medically indigent*. Circulation 1992; 85(2): 849-860.
2. *Systolic hypertension elderly program. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension*. JAMA 1991; 265(24): 3255-3264.
3. *The Joint National Committee: The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure*. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-2444.
4. COLLINS R, PETO R, MACMAHON S, HEBERT P, FLEBACH NH, EBERLEIN KA: *Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, short-term reduction in blood pressure: overview of randomized drug trials and their epidemiologic context*. Lancet 1990; 335: 827-838.
5. *Daños a la salud. Sistema Nacional de Salud. Boletín de información estadística* 1991 (num. 11). Secretaría de Salud.
6. *Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud, Instituto Nacional de la Nutrición SZ*, 1993.
7. *Trials of hypertension prevention collaborative research group. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the trials of hypertension prevention, phase I*. JAMA 1992; 267: 1213-1220.
8. *Working group on management of patients with hypertension and high blood cholesterol. National education program working group report on the management of patients with hypertension and high blood cholesterol*. Ann Intern Med 1991; 114: 224-237.
9. LANCASTER SG, SORKIN EM: *Bisoprolol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris*. Drugs 1988; 36: 256-285.
10. LEOPOLD G, PABST J, UNGETHUM W: *Basic pharmacokinetics of bisoprolol, a new highly beta selective adrenoceptor antagonist*. Br J Clin Pharmacol 1986; 22: 616-621.
11. LEWIN AJ, LUEG MC, TARGUM S, CARDENAS P: *A clinical trial evaluating the 24-hour effects of bisoprolol/hydrochlorothiazide 5 mg/6.25 mg combination in patients with mild to moderate hypertension*. Clin Cardiol 1993; 16: 732-736.
12. NEUTEL JM, SMITH DH, RAM VS, LEFKOWITZ MP, KAZEMPOUR MK, WEBER MA: *Comparison of bisoprolol with atenolol for systemic hypertension in four groups (young, old, black and nonblack) using ambulatory blood pressure monitoring. Bisoprolol investigators group*. Am J Cardiol 1993; 72(1): 41-46.
13. NADELMAN J, FRISHMAN W: *Clinical use of beta adrenoceptor blockade in systemic hypertension*. Drugs 1990; 39(6): 862-876.
14. LEWIS R, MACLEAN D, IOANNIDES C, JHONSTON A, McDEVITT DG: *A comparison of bisoprolol and atenolol in treatment of mild to moderate hypertension*. Br J Clin Pharmacol 1988; 26(1): 53-59.
15. BREED JG, CIAMRICOTTI R, TROMP GP, VALSTER FA, LAGEWEG E, VAN BORTEL LM: *Quality of life perception during antihypertensive treatment: a comparative study of bisoprolol and enalapril*. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20(5): 750-755.
16. *American Society of Hypertension. Recommendations for routine blood pressure measurement by indirect cuff sphygmomanometry*. Am J Hypertens 1992; 5: 207-9.
17. PRISANT LM, WEIR MR, PAPADEMETRIOU V, WEBER MA, ADEGBILE IA, ALEMAYEHU D, ET AL: *Low-dose drug combination therapy: An alternative first-line approach to hypertension treatment*. Am Heart J 1995; 130: 359-66.
18. WEIR MR, PRISANT LM, PAPADEMETRIOU V, WEBER MA, ADEGBILE IA, ALEMAYEHU D, ET AL: *Antihypertensive therapy and quality of life. Influence of blood pressure reduction, adverse events, and prior antihypertensive therapy*. Am J Hypertens 1996; 9: 854-859.
19. PAPADEMETRIOU V, PRISANT LM, NEUTEL JM, WEIR MR: *Efficacy of low dose combination of bisoprolol/hydrochlorothiazide compared with amlodipine and enalapril in men and women with essential hypertension*. Am J Cardiol 1998; 81: 1363-1365.
20. FRISHMAN WH, BURRIS JF, MROCZEC WJ, WEIR MR, ALEMAYEHU D, SIMON JS, ET AL: *First-line therapy option with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension*. J Clin Pharmacol 1994; 35: 182-8.
21. BONELLI J, STARIBACHER H: *Haemodynamic effects of bisoprolol in patients with coronary heart disease: influence of various bisoprolol plasma concentrations*. J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8(suppl. 11): S83-S86.
22. MASSIE BM, AMIDON TM: *Coronary Heart disease*. In Tierney Jr. LM, McPhee SJ, Papadakis MA. Current medical diagnosis & treatment. 38 th Edition. Connecticut, Apleton & Lange. A Simon & Schuster Company, 1999; 358-368.
23. BUHLER FR, BERGLUND G, ANDERSON OK, BRUNER HR, SCHERRER V, VAN BRUMMELEN P, ET AL: *Double-blind comparison of cardioselective betablockers bisoprolol and atenolol in Hypertension: the bisoprolol international multicenter study (BIMS)*. J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8 (suppl. 11): S122-S127.
24. LITHELL H, WEINER L, SELINUS I, VESSBY B: *A comparison of the effects of bisoprolol and atenolol on lipoprotein concentrations and blood pressure*. J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8 (suppl. 11) S128-S133.
25. BAKRIS GL, FROHLICH ED: *The evolution of antihypertensive therapy: An overview of four decades of experience*. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 1595-1608.