



Equivalencia terapéutica de dosis única de tres presentaciones de captopril en hipertensas esenciales

Jaime Carranza Madrigal,* María del Rosario Alvarado Jiménez,* Iñigo Antonio Aguirre Cuevas*

RESUMEN

Antecedentes: si las múltiples marcas comerciales de captopril tienen la misma concentración y biodisponibilidad, su efecto terapéutico también debe ser igual.

Objetivo: determinar la equivalencia terapéutica de dos marcas de captopril respecto al original de referencia en dosis única de 25 y 50 mg en hipertensas esenciales.

Pacientes y métodos: estudio controlado, al azar, doble ciego, contra placebo, en 21 hipertensas esenciales, quienes en tres bloques de siete y en un modelo de cuadrado latino de 7 x 7 recibieron captopril original, una marca de captopril genérico intercambiable y un captopril distribuido por el sector salud en dosis única de 25 y 50 mg. La tensión arterial y la frecuencia cardíaca se evaluaron con un equipo Omrom HEM713-C de control a las 1, 2, 3, 4, 5, 12 y 24 horas de los tratamientos.

Resultados: en la tensión sistólica se observaron diferencias significativas con ambas dosis entre el captopril original y el del sector salud a las 12 y 24 h, mientras que en la tensión diastólica hubo diferencias con el genérico en dosis de 50 mg a las 12 h y de nuevo con el del sector salud a las 12 y 24 h en las dos concentraciones estudiadas.

Conclusiones: existen diferencias importantes en el efecto del captopril del sector salud y el genérico respecto al original, sobre todo en la dosis de 50 mg. Es necesario hacer estudios comparativos con dosis subsecuentes para confirmar estas observaciones. Este tipo de ensayos clínicos pueden ser una opción para la vigilancia periódica de medicamentos genéricos y similares.

Palabras clave: captopril, equivalencia terapéutica, hipertensión.

ABSTRACT

Background: If different brands of captopril are equal in concentration and bioavailability, then their therapeutic effect must be also similar.

Objective: To determine the therapeutic equivalence of two brands of captopril in comparison with the original in single dose of 25 and 50 mg in female hypertensive patients.

Patients and methods: A prospective, randomized, placebo-controlled, double blind trial was made in 21 female hypertensive patients, whom in three seven-patient blocks in a Latin-square model received 25 and 50 mg single doses of the original captopril, a generic captopril and a captopril formulation distributed by the Mexican Health Secretariat. Blood pressure and heart rate were evaluated by means of an Omrom HEM-713C electronic device of control at 1, 2, 3, 4, 5, 12 and 24 h after treatments.

Results: There were significant differences on systolic blood pressure between the original captopril and the one of the Mexican Health Secretariat at 12 and 24 h with both doses. On diastolic blood pressure there were differences at 12 h between the original and the generic captopril at 50 mg dose, and at 12 and 24 h with the Mexican Health Secretariat one at both doses studied.

Conclusions: There were significant differences in antihypertensive effect between the original captopril and the generic and the Mexican Health Secretariat ones, especially at 50 mg dose. Longer studies to confirm these differences are needed, but this kind of clinical trials may be useful for the periodic monitoring of generic and similar drugs.

Key words: captopril, hypertension, therapeutic equivalence.

* Unidad de Investigación Dr. Mario Alvizouri, Hospital General Dr. Miguel Silva y Facultad de Medicina Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán.

Correspondencia: Dr. Jaime Carranza Madrigal. Padre Lloreda núm. 434-1, Centro, 58000, Morelia, Michoacán. Tel. (01-443) 312-0503, (01-443) 326-3925. E-mail jcmavocat@yahoo.com.mx
Recibido: octubre, 2004. Aceptado: enero, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

En el mercado mexicano existen diversas marcas de captopril, que es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, útil en el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca.¹ Sin embargo, sólo dos de ellas están registradas como genéricos intercambiables;² no hay estudios de bioequivalencia del resto de las presentaciones respecto al original. Por lo tanto, es necesario confirmar si las formulaciones de captopril

que existen en la medicina privada y en la institucional son realmente equivalentes. Los estudios de biodisponibilidad son costosos y están fuera del alcance de los médicos en la práctica cotidiana, por lo que una alternativa es realizar estudios clínicos de equivalencia terapéutica con base en el principio de que si dos presentaciones de un mismo fármaco son semejantes en concentración y biodisponibilidad, su efecto terapéutico debe ser el mismo.

PACIENTES Y MÉTODOS

En un estudio prospectivo, controlado, al azar, doble ciego, contra placebo se incluyeron 21 pacientes hipertensas esenciales, de 58.4 ± 11.1 años de edad, peso de 69.3 ± 5.8 kg, talla de 1.56 ± 0.05 m, e índice de masa corporal (IMC) de 28.4 ± 3.1 . Se les dividió en tres bloques de siete para hacer cuadrados latinos de 7×7 , de manera que todas recibieran todos los tratamientos y su orden no influyera en los resultados. Se administraron siete grupos de tratamiento: captopril original (Capotena, Bristol Myers Squibb) de 25 mg (ORIG 25), captopril original de 50 mg (ORIG 50), captopril genérico intercambiable³ (Captral de Silanes), 25 (GENE 25) y 50 mg (GENE 50), captopril distribuido por la Secretaría de Salud (Bioxil de Biomep), 25 (SS 25) y 50 mg (SS 50), y placebo en cápsulas idénticas. Los tratamientos se administraron en dosis única a las 9:00 a.m. y se realizó automedición⁴ supervisada de la tensión arterial mediante el uso de un equipo Omrom HEM-

713C (Omrom Healthcare Inc. Illinois), validado por la Sociedad Americana de Metrología.⁵ Las mediciones se hicieron con control previo a la administración del medicamento y a las 1, 2, 3, 4 y 5 h en el hospital, a las 12 h en casa del paciente y de nuevo a las 24 h en el hospital. Se tomaron tres mediciones de la tensión arterial en posición sentada y se analizó el promedio de las tres. Se realizó estadística descriptiva con media aritmética, desviación y error estándar y rango como medidas de tendencia central y de dispersión. Se utilizó análisis de variancia de dos vías para determinar el efecto del tiempo y de los tratamientos en las cifras de tensión arterial; se consideraron significativos los valores de p menores de 0.05. El estudio se realizó de acuerdo con la revisión más reciente de la Declaración de Helsinki y según la normatividad jurídica vigente. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del hospital.

RESULTADOS

En la figura 1 se muestra el curso temporal de la tensión arterial bajo la influencia del placebo, en ella se observa descenso significativo de la tensión arterial sistólica y diastólica a las dos y tres horas, además de reducción significativa de la frecuencia cardiaca en las horas 1, 2, 3 y 5 respecto al valor de control 0.

El tratamiento ORIG 25 provocó disminución significativa de la tensión arterial sistólica y diastólica, desde la primera hasta la quinta hora y posteriormente

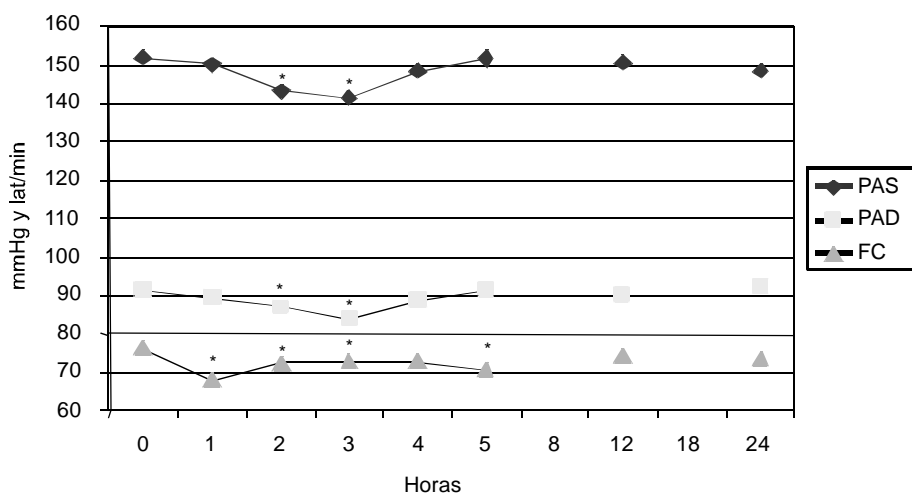


Figura 1. Efectos del placebo sobre la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) y la frecuencia cardiaca (FC). * = $p < 0.05$ vs 0.

a las 24 horas, con efecto máximo a las cuatro horas y decrementos de la frecuencia cardiaca en las horas 1, 5 y 24 respecto al control (figura 2).

En la figura 3 se aprecia que GENE 25 ocasionó descenso significativo de la tensión arterial sistólica desde la segunda hasta la quinta hora, con descenso máximo a las tres horas, mientras que en la tensión arterial diastólica provocó disminución significativa desde la segunda hasta la cuarta hora, con efecto máximo observado a las dos horas. En la frecuencia cardiaca se observó reducción significativa en las horas 1 y 5 respecto al control.

El tratamiento SS 25 causó descensos significativos de la tensión arterial sistólica y diastólica desde la pri-

mera hasta la quinta hora, con efecto máximo en la tensión arterial sistólica a las tres horas y en la diastólica a las dos horas. En la frecuencia cardiaca indujo disminuciones significativas en las horas 1, 4 y 5 respecto al control (figura 4).

La figura 5 ilustra cómo ORIG 50 redujo significativamente la tensión arterial sistólica y diastólica desde la primera hasta las 24 horas respecto al control, con efecto máximo en la tensión arterial sistólica a las cuatro horas y en la diastólica a las tres horas. En la frecuencia cardiaca indujo disminuciones en las horas 1, 4 y 5.

El GENE 50 causó reducciones significativas de la tensión arterial sistólica desde la primera hasta las 24

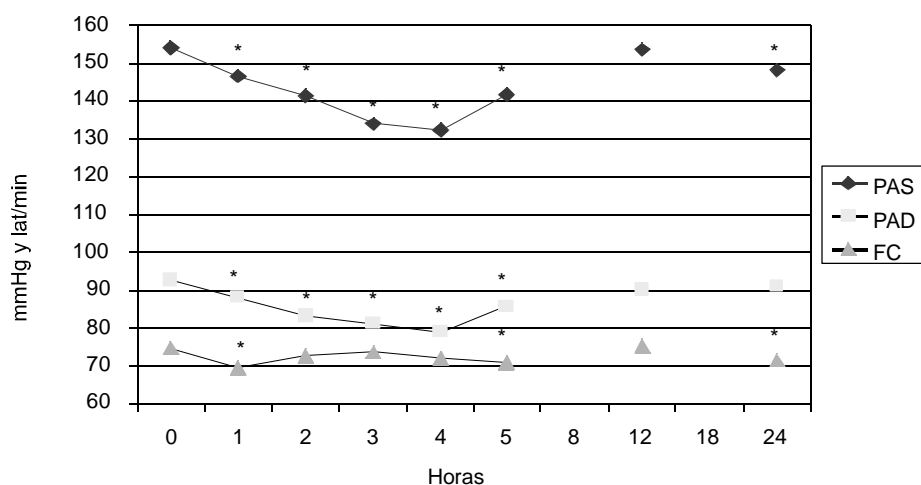


Figura 2. Efectos del ORIG 25 sobre la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) y la frecuencia cardiaca (FC). * = $p < 0.05$ vs 0.

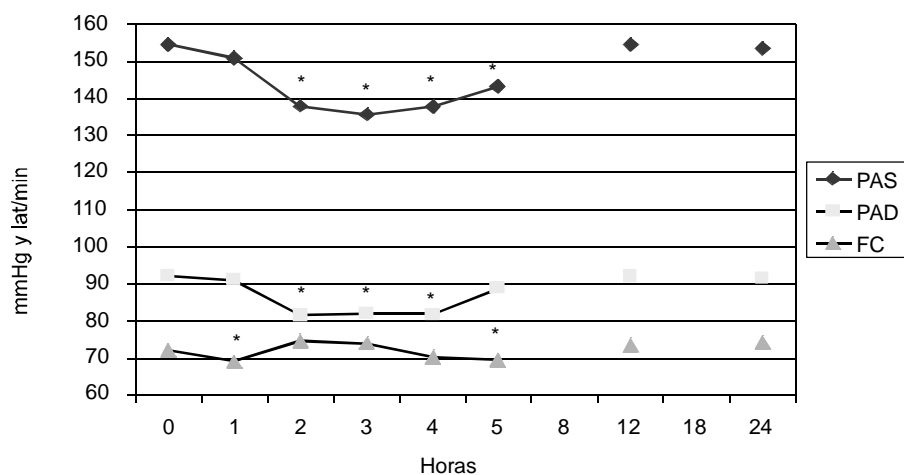


Figura 3. Efectos del GENE 25 sobre la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) y la frecuencia cardiaca (FC). * = $p < 0.05$ vs 0.

horas, con efecto máximo a las tres horas. En la tensión arterial diastólica provocó decrementos desde la primera hasta las 12 horas, también con efecto máximo a las tres horas. En la frecuencia cardíaca hubo reducción significativa a las horas 1 y 5 contra el control (figura 6).

En la figura 7 se observa cómo SS 50 redujo la tensión arterial sistólica desde la primera hasta la quinta hora, con efecto máximo a las tres horas. En la tensión arterial diastólica provocó un descenso desde la primera hasta las 12 horas, también con efecto máximo a las tres horas. Hubo disminuciones significativas de la frecuencia cardíaca en las horas 1, 4 y 5 respecto al control. Los cuadros 1 y 2 muestran los promedios y la

desviación estándar de los valores de tensión arterial obtenidos con los siete tratamientos a lo largo del estudio.

El efecto de todos los tratamientos, a dosis de 25 mg, respecto al placebo se ilustra en la figura 8, en la cual se muestran las diferencias respecto al nivel de control de la tensión arterial sistólica en los siete momentos evaluados. Se observa que ORIG 25 y SS 25 reducen significativamente la tensión arterial sistólica a la hora, mientras que a las dos horas ninguno de los tratamientos es diferente del placebo, y que a las tres horas ORIG 25 y GENE 25 provocaron un descenso significativo, momento en el cual este último y SS 25 alcanzan su efecto máximo. A las cuatro horas, momento del efecto

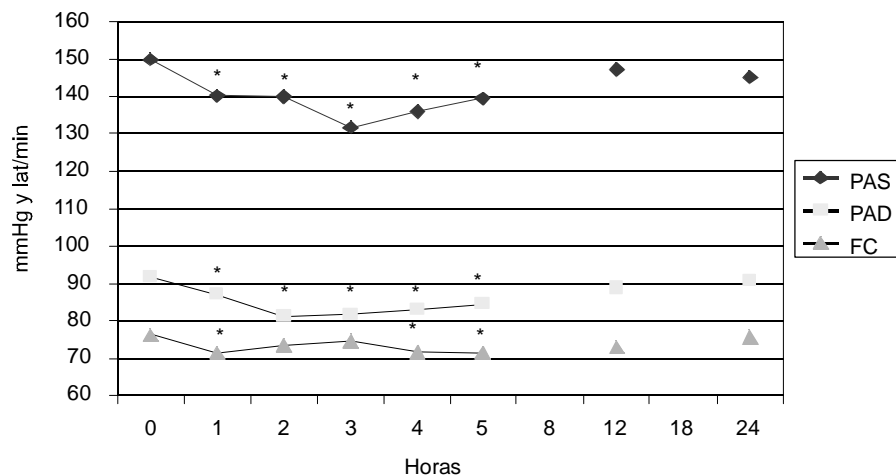


Figura 4. Efectos del SS 25 sobre la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) y la frecuencia cardíaca (FC). * = $p < 0.05$ vs 0.

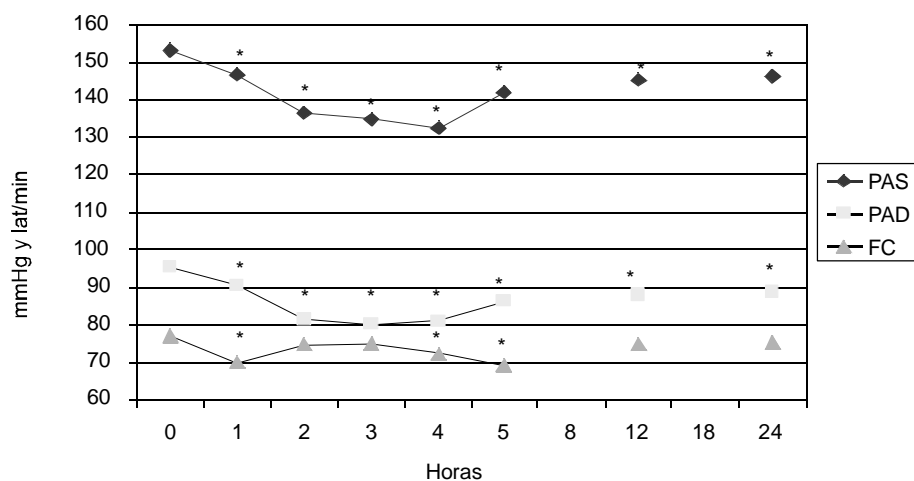


Figura 5. Efectos del ORIG 50 sobre la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) y la frecuencia cardíaca (FC). * = $p < 0.05$ vs 0.

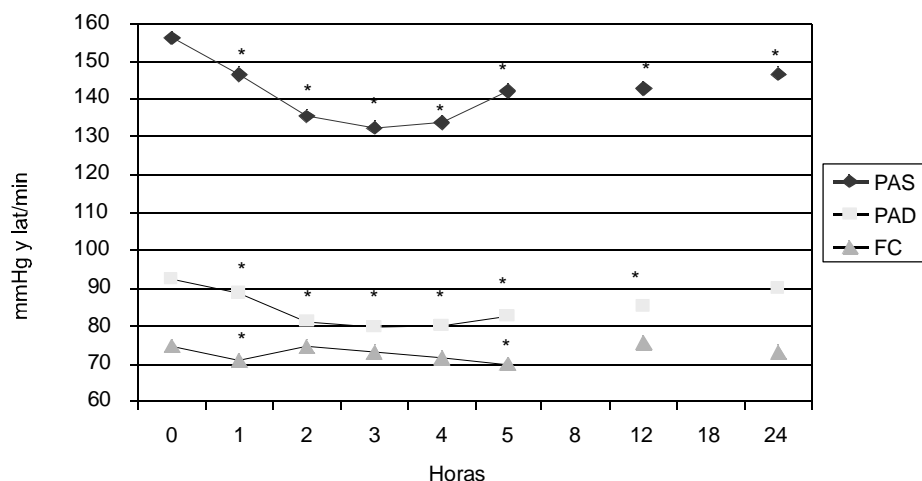


Figura 6. Efectos del GENE 50 sobre la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) y la frecuencia cardíaca (FC). * = $p < 0.05$ vs 0.

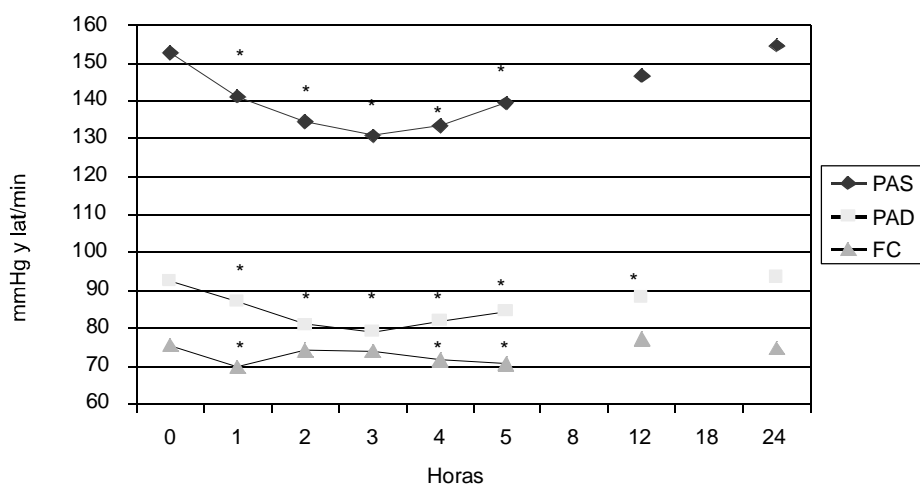


Figura 7. Efectos del SS 50 sobre la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) y la frecuencia cardíaca (FC). * = $p < 0.05$ vs 0.

máximo de ORIG 25, y cinco horas los tres tratamientos tienen un efecto significativo respecto al placebo. A las 12 y a las 24 horas no hay diferencias respecto al efecto placebo.

En la figura 9 se muestran los cambios que 25 mg de los tratamientos comparados contra el efecto placebo provocaron en la tensión arterial diastólica. Se aprecia que a la hora ORIG 25 y SS 25 causan un descenso significativo; a las dos horas los tres tratamientos son eficaces y es el momento del efecto máximo de GENE 25 y SS 25; a las tres horas sólo ORIG 25 y GENE 25 son diferentes del placebo; a las cuatro horas los tres tratamientos son más efectivos que el placebo, y a las cinco

horas GENE 25 pierde su efecto. A las 12 y 24 horas no hay diferencias entre los tratamientos contra placebo.

Los cambios que las dosis de 50 mg de los tratamientos comparados contra placebo provocaron en la tensión arterial sistólica se muestran en la figura 10. En ella se observa que las tres presentaciones de captopril producen disminución significativa desde la primera hasta la quinta hora, y que sólo GENE 50 la mantiene hasta las doce horas, mientras que a las 24 horas no hay diferencias de ningún tratamiento respecto al placebo.

En la figura 11 se ilustra que el efecto de ORIG 50 en la tensión arterial diastólica es significativo contra el placebo durante las 24 horas de la evaluación; GENE

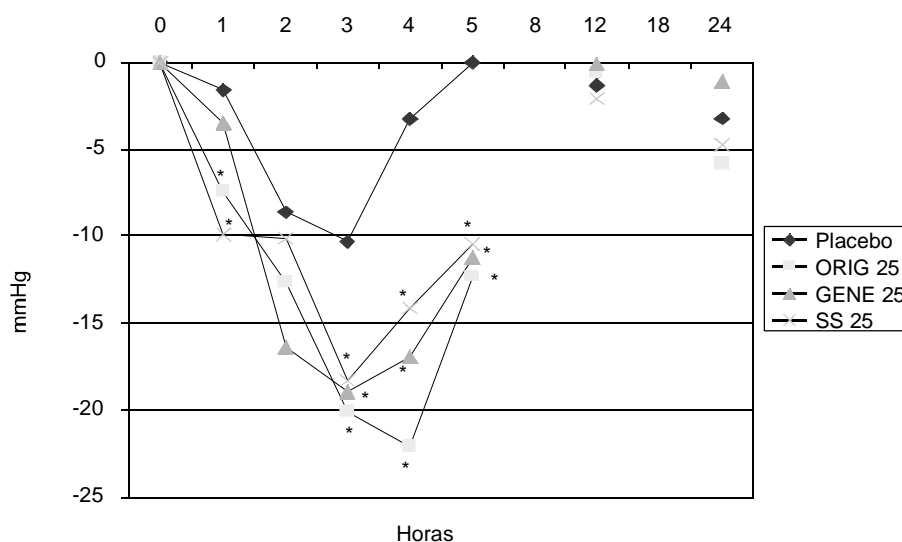


Figura 8. Cambios en la presión arterial sistólica con la dosis de 25 mg. * = $p < 0.05$ vs placebo.

Cuadro 1. Promedio y desviación estándar de la tensión arterial sistólica a lo largo del estudio

	Control	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	12 h	24 h
Placebo	151.9±21.5	150.2±20.8	143.2±18.8*	141.5±24.4*	148.5±22.2	151.8±23.6	150.5±27.6	148.6±22.7
ORIG 25	154.3±17.7	146.8±16.9*	141.5±19.6*	134.1±14.4	132.2±12.9*	141.9±14.06*	153.7±24.7	148.4±19.8*
GENE 25	154.6±21.6	151.05±22.5	138.1±18.4*	135.7±17*	137.7±17.7*	143.4±17.6*	154.5±26.2	153.5±21.1
SS 25	150.1±23.3	140.2±18.1*	140.05±20.2*	131.8±20.3*	136.05±20.3*	139.6±22.2*	147.4±23.07	145.4±18.2
ORIG 50	153.2±19.1	146.7±19.5*	136.6±15.5*	134.7±18.4*	132.6±19.2*	142.1±21*	145.3±24.3*	146.3±19.4*
GENE 50	156.2±19.2	146.5±21*	135.5±20.9*	132.5±20.5*	133.9±18.6*	142.2±21*	143.07±23.5*	146.7±20.7*
SS 50	152.7±27.9	141.4±22.6*	134.5±23.1*	130.8±18.6*	133.6±19.6*	139.5±20.8*	146.9±25.5	154.7±26.8

* = $p < 0.05$ vs control.

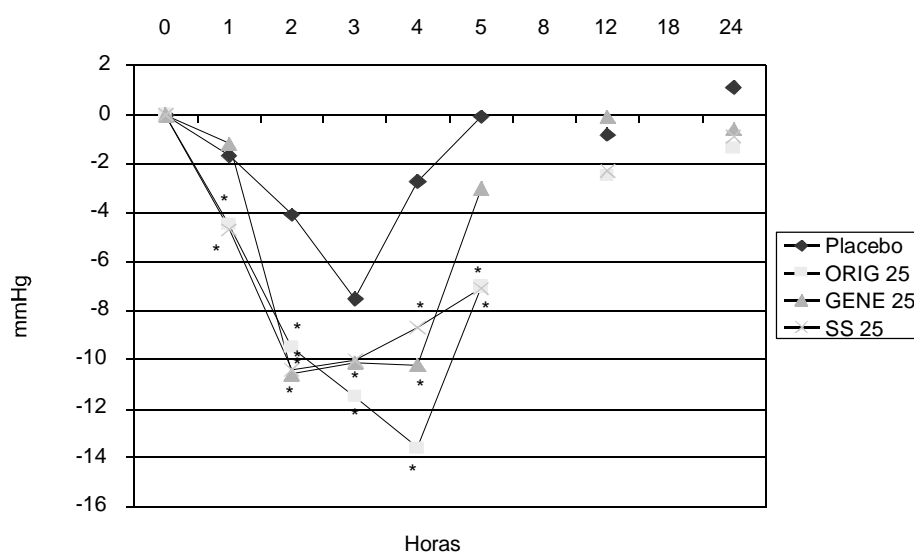
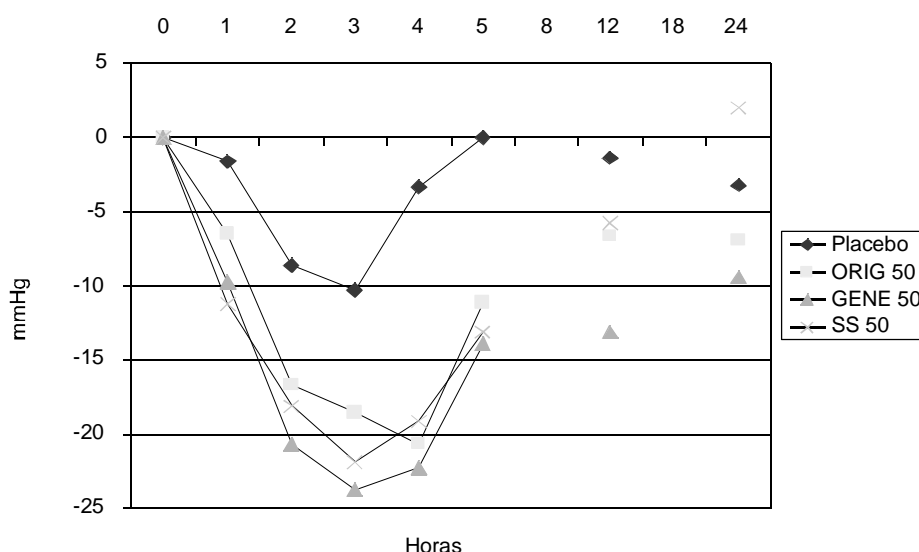


Figura 9. Cambios en la presión arterial diastólica con la dosis de 25 mg. * = $p < 0.05$ vs placebo.

Cuadro 2. Promedio y desviación estándar de la tensión arterial diastólica a lo largo del estudio

	Control	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	12 h	24 h
Placebo	91.4±11.06	89.6±12.3	87.2±10.8*	83.9±11.9*	88.6±10.6	91.3±10.7	90.5±14.3	92.5±10.8
ORIG 25	92.6±10.1	88.1±8.2*	83.1±8.3*	81.1±8.2*	79.02±8.6*	85.6±7.07*	90.07±12.3	91.2±8.2
GENE 25	92.09±10.1	90.8±9.4	81.4±8.6*	82±7.8*	81.8±7.08*	89.04±9.8	92±12.6	91.4±10.3
SS 25	91.6±10.5	86.9±9.2*	81.1±10.7*	81.6±11.2*	82.9±12.07*	84.5±11.9*	88.8±12.2	90.7±10.3
ORIG 50	95.5±8.4	90.3±8.6*	81.5±6.7*	80.2±8.2*	80.9±9.3*	86.1±9.7*	87.9±12.7*	88.8±8.2*
GENE 50	92.3±10.1	88.6±9.5*	81.1±9.1*	79.7±8.9*	80.2±9.1*	82.8±8.7*	85.1±12.1*	89.9±10.3
SS 50	92.3±10.02	86.9±11.3*	81.07±8.4*	79±10.9*	81.9±10.4*	84.4±9.7*	88.1±12.7*	93.4±10.5

* = $p < 0.05$ vs control.**Figura 10.** Cambios en la presión arterial sistólica con la dosis de 50 mg. * = $p < 0.05$ vs placebo.

50 sólo lo es durante 12 horas y SS 50 únicamente es eficaz 5 horas respecto al placebo.

DISCUSIÓN

La demostración de que una presentación farmacéutica es tan efectiva como el compuesto original puede hacerse de tres formas diferentes.⁶ La primera es realizar estudios clínicos a largo plazo en un gran número de pacientes que sufren la enfermedad que se pretende curar, en el caso de la hipertensión para demostrar que se reduce la morbilidad y la mortalidad causada por el padecimiento. Dichos estudios deben tener el rigor científico suficiente para garantizar que ambas formulaciones tienen las mismas propiedades terapéuticas y que pueden usarse de manera indistinta. Aunque esta forma de demostrar la equivalencia terapéutica es la que pro-

vee la mayor certeza, es difícil, cara y requiere mucho tiempo para llevarse a cabo. Otra posibilidad es medir las concentraciones plasmáticas o sanguíneas a diversos intervalos después de la administración de los medicamentos, por lo regular durante un periodo de por lo menos tres vidas medias del principio activo, utilizando generalmente voluntarios sanos que reciben las dos formulaciones en un modelo cruzado, con un intervalo mayor de cinco vidas medias entre los tratamientos. Con este método puede calcularse la concentración máxima y el área bajo la curva de las concentraciones séricas durante el periodo observado. Con este procedimiento los dos medicamentos se consideran bioequivalentes cuando la variación calculada queda comprendida entre 80 y 125%. Estos estudios se realizan para registrar genéricos intercambiables,² y aunque pueden hacerse en un periodo breve, el costo

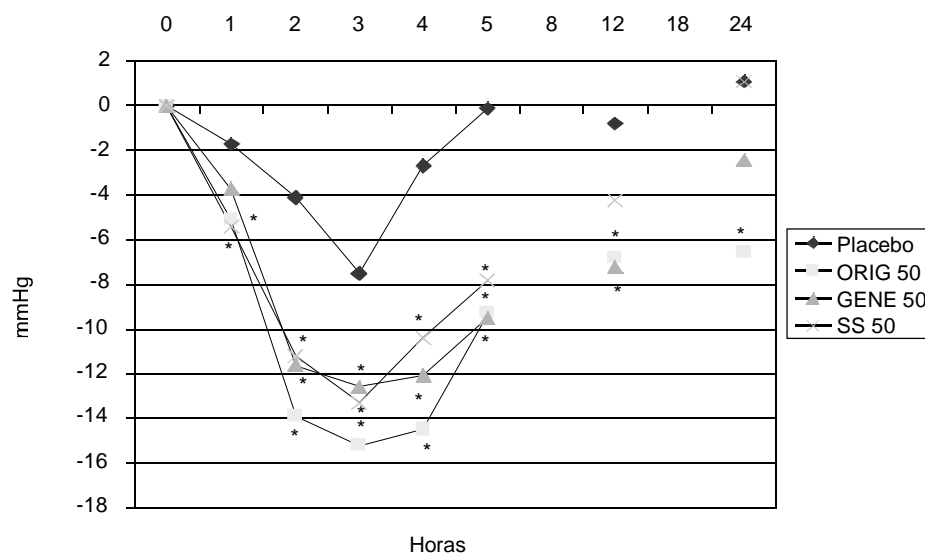


Figura 11. Cambios en la presión arterial diastólica con la dosis de 50 mg. * = $p < 0.05$ vs placebo.

en ocasiones es muy alto, como el caso de la medición sérica del captopril, que además de costosa está fuera del alcance de la mayor parte de las unidades de investigación clínica en nuestro medio. En estos casos los estudios de bioequivalencia^{7,8} pueden basarse en la medición de un efecto fisiológico medido en forma de bioensayo. En este estudio se utilizó el efecto hipotensor agudo del captopril, que en dosis única está muy bien caracterizado, de tal forma que ha llegado a administrarse para el manejo agudo de las urgencias hipertensivas.^{9,10} Se sabe que se debe fundamentalmente a la liberación de prostaglandinas vasodilatadoras,¹¹ quizá generadas por la actividad de la ciclooxigenasa 1 (COX1).¹²

El efecto farmacológico de cualquier medicamento tiene tres componentes: latencia, es decir, el tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y la aparición de su efecto, intensidad y duración. En este ensayo se muestra la intensidad del efecto placebo en dosis única en hipertensas esenciales, la cual es tan grande como 19 y 10 mmHg para la tensión arterial sistólica y diastólica, respectivamente; sin embargo, no dura más allá de tres horas. El efecto placebo está implícito en la totalidad del efecto de las formulaciones antihipertensivas utilizadas y se suma al efecto farmacológico, es por esto que se analiza la reacción respecto a la cifra de tensión arterial previa a los trata-

mientos. Se encontró que GENE 25 tiene mayor latencia y menor duración en el efecto antihipertensivo de la tensión arterial diastólica respecto a ORIG 25 y SS 25, mientras que el efecto residual de 24 h de ORIG 25 es el único significativo. Cuando se evalúan las dosis de 50 mg es evidente que el efecto de ORIG 50 y GENE 50 en la tensión arterial sistólica es más duradero que el de SS 50, mientras que en la tensión arterial diastólica la duración del efecto antihipertensivo es distinta entre las tres presentaciones, de 24 horas para ORIG 50, 12 horas para GENE 50 y entre 5 y 12 horas para SS 50, sin poder asegurarlo, ya que no se realizaron mediciones entre esos tiempos de observación. Como el efecto máximo de las tres presentaciones de captopril evaluadas en ambas dosis es muy semejante, es muy probable que las discrepancias encontradas se deban a diferencias en la disolución y velocidad de absorción de las formulaciones administradas y no a concentraciones diferentes del fármaco contenido en ellas. Cuando se analiza el efecto antihipertensivo de los tratamientos evaluados, descartando el del placebo, persiste la mayor latencia del efecto de GENE 25, el efecto residual a 12 h de GENE 50 en la tensión arterial sistólica y el de 24 h de ORIG 50 en la diastólica.

Como el efecto a largo plazo de los inhibidores de la ECA se debe a otros mecanismos diferentes a los que explican su efecto agudo¹³ es necesario realizar estos ensa-

yos clínicos con dosis subsecuentes y a plazo más largo para determinar si las diferencias encontradas en este estudio persisten o no. Sin embargo, como el registro de los genéricos intercambiables se hace con base en estudios de biodisponibilidad financiados por el laboratorio interesado, éste aporta el lote para realizar dichos estudios, lo que no garantiza la calidad de los lotes producidos después de su registro. Este tipo de ensayos clínicos puede ser de utilidad para la vigilancia periódica de la bioequivalencia de compuestos genéricos y de otros medicamentos que se expenden bajo el rubro de similares, o de los que se distribuyen en el sector salud y que no son ni originales ni se encuentran en el catálogo oficial de genéricos intercambiables. También es factible que aunque dos formulaciones sean bioequivalentes químicos por sus concentraciones séricas, su equivalencia clínica no sea la misma, especialmente en condiciones donde la eficacia terapéutica es crítica, como en las cifras tensionales,¹⁴ la glucemia, los tiempos de coagulación, etc., en las que permitir un rango del 80 al 125% en concentración máxima o en área bajo la curva de concentraciones plasmáticas puede representar momentos de descontrol no admisibles en pacientes con este tipo de padecimientos. Lo anterior justifica el que en las guías actuales las presentaciones y las dosis de antihipertensivos que se recomiendan sean las de los compuestos originales.¹⁵

CONCLUSIÓN

Existen diferencias significativas, especialmente en la latencia y la duración del efecto antihipertensivo, entre el genérico de captopril y el captopril del sector salud respecto al compuesto original administrados en dosis única. Dichas diferencias sugieren que estas presentaciones no son bioequivalentes terapéuticos.

REFERENCIAS

- Hansson L, Lindholm L, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999;535:611-6.
- Catálogo de medicamentos genéricos intercambiables. Guía para el médico. Consejo de Salubridad General. 1ª ed. 1998.
- Prontuario de medicamentos genéricos intercambiables. Consejo de Salubridad General. 1999;pp:23.
- Rubio GA, Rodríguez LL, Vargas AG, Narváez RJL, Lozano NJJ, Solís LJL. Automedición de la presión arterial para detectar hipertensión de la bata blanca. *Med Int Mex* 2001;17(4):173-7.
- Yarows SA, Brook RD. Measurements variation among 12 electronic home blood pressure monitors. *Am J Hypertens* 2000;13:276-82.
- Herrera JE, Villarreal J, Alanís F, Carranza J, Chávez F, Lara R. Demostración de la bioequivalencia clínica de Teldane y Feliberal mediante un bioensayo con reto de histamina intradérmica en voluntarios sanos. *Gac Med Mex* 1994;130:446-9.
- Martin EW. Hazards of medication. Philadelphia and Toronto: JB Lippincot Co., 1971;p:22.
- Melmon KL, Morrell HF. Clinical pharmacology. Basic principles and therapeutics. 2ª ed. New York: MacMillan Publishing Co., 1978;p:5.
- Acuña JL, Herrero M, Santiago M, Camacho B. Beneficios de captopril sublingual en hipertensión arterial con reposo y esfuerzo. *Arch Cardiol Mex* 1989;59(Suppl 5):26.
- Bojorges R, Yañez E, Salas J, Rancel M. Comparación de captopril y lisinopril sublingual en el tratamiento inmediato de crisis hipertensivas. *Arch Cardiol Mex* 1993;61(Suppl 1):391.
- Mombouli JV, Nephtali M, Vanhoutte PM. Effects of the converting enzyme inhibitor cilazaprilat on endothelium-dependent responses. *Hypertension* 1991;18(Suppl II):22-29.
- Alonso Eguia LLE. Efecto de los anti-inflamatorios no esteroideos selectivos y no selectivos sobre la presión arterial y función endotelial en hipertensos esenciales tratados con dosis única de captopril. Michoacán: Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, 2004.
- Case DB, Atlas SA, Laragh JH, et al. Use of first dose response or plasma renin activity to predict the long-term effect of captopril: identification of triphasic pattern of blood pressure response. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980;2:339-46.
- Chobanian A, Bakris GL, Black HR, Cushman W, Green LE, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
- Cardona-Muñoz EG, Carranza-Madriral J, Hernández y Hernández H. Tratamiento. Modificaciones del estilo de vida. Tratamiento farmacológico. II Consenso Nacional de Hipertensión Arterial. *Rev Mex Cardiol* 2001;12(1):25-36.