

Nuevas consideraciones sobre aspectos clásicos del uso de los beta bloqueadores en la hipertensión arterial

New considerations about classical aspects of the use of beta-blockers in arterial hypertension

¹ Servicio de Cardiología
Hospital Universitario Celestino Hernández Robau
² Servicio de Cardiología Pediátrica
Hospital Pediátrico José Luis Miranda
Santa Clara, Villa Clara, Cuba

Pérez Fernández G. A.¹
García Jacomino H.¹
Reyes Hernández L. M.¹
Llanes Camacho M. C.²

RESUMEN

Los beta bloqueadores en general han mostrado su genuina eficacia y constituyen en la actualidad drogas de primera línea para el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares, donde a lo largo de los años ha sobresalido su genuino papel en el tratamiento de la hipertensión arterial. Actualmente se ha comenzado a dar mucho valor a otras propiedades farmacológicas de este grupo de medicamentos. En este trabajo se revisa el papel de los fármacos betabloqueantes sobre la hipertensión arterial de acuerdo a nuevas polémicas sobre sus mecanismos de acción farmacológicos en este contexto, además se destaca el valor de la actividad simpaticomimética intrínseca y vasodilatadora de algunos bloqueadores beta adrenérgicos en el ámbito de la hipertensión arterial.

Palabras clave: Beta bloqueadores, hipertensión arterial, actividad simpaticomimética intrínseca.

Pérez Fernández G A, García Jacomino H, Reyes Hernández L M, Llanes Camacho M C
Nuevas consideraciones sobre aspectos clásicos del uso de los beta bloqueadores en la hipertensión arterial
Mapfre Medicina, 2004; 15: 141-147

ABSTRACT

Beta blockers in general has shown its genuine effectiveness and they constitute drugs of first line at the present time for the treatment of diverse cardiovascular illnesses, where along the years its genuine paper has stood out in the treatment of arterial hypertension. Actually, other pharmacological properties of this group of medications have been highlighted. In this paper the action of beta blockers is revised in the frame of high blood pressure according to new polemics on its pharmacological action mechanisms in this context, we also stands out the value of its sympathicomimetic intrinsic action of some of them related with this entity.

Key words: Beta-blockers, arterial hypertension, sympathicomimetic intrinsic action.

Pérez Fernández G A, García Jacomino H, Reyes Hernández L M, Llanes Camacho M C
New considerations about classical aspects of the use of beta-blockers in arterial hypertension
Mapfre Medicina, 2004; 15: 141-147

Correspondencia:

G. A. Pérez Fernández
Maceo No.263, e/ San Miguel y Candelaria
Apto-9. CP-50100
Santa Clara, Villa Clara. Cuba
E-mail: gpf@capiro.vcl.sld.cu

Fecha de recepción: 16 de septiembre de 2003

INTRODUCCIÓN

Desde su introducción en la práctica médica diaria los beta bloqueadores (BB) en general han mostrado su genuina eficacia y constituyen en la actualidad drogas de primera línea para el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares y de algunas de causa extracardíaca (1-3).

No ha sido nuestro objetivo realizar una revisión de los diferentes efectos farmacológicos de los más de 12 tipos de drogas existentes con efecto betabloqueante y que justifican su uso en disímiles situaciones clínicas.

Esta revisión se centra en el análisis del papel de los BB en relación con sus propiedades y mecanismos farmacológicos sobre la hipertensión arterial (HTA) de acuerdo a algunas consideraciones y polémicas actuales; y al final se hace énfasis en aquellas drogas que, aunque bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos, poseen propiedades «paradójicamente» agonistas de los mismos, es decir, son portadoras de una actividad simpaticomimética intrínseca (ASI).

HISTORIA

Hace ya más de 50 años se comprobó la existencia de diferentes tipos de receptores en el organismo humano que diferían, de algún modo, en su respuesta a diversos agonistas estimulantes del sistema nervioso central (SNC). Específicamente en 1948 fueron divididos en receptores alfa y beta, dándoseles del mismo modo el nombre de receptores adrenérgicos.

Posteriormente se encontraron diferencias entre los mismos, los alfa adrenérgicos se comprobó que eran más sensibles a la estimulación con la epinefrina, menos con norepinefrina y en mucho menor grado con isoprelina. Los de tipo beta adrenérgicos respondían, sin embargo, mejor a la isoprelina, y en orden descendente a la epinefrina y menos a la norepinefrina (4).

Quizás fue lo anterior lo que motivó a algunos a finales de la década de los cincuenta a dudar que el bloqueo de receptores beta adrenérgicos fuera en realidad efectivo para provocar una reducción eficaz de las cifras de tensión arterial (TA) en sujetos hipertensos, máxime cuando se atribuía en aquel entonces al incremento de la resistencia arterial periférica el papel preponderante en la génesis de la HTA.

No fue hasta 1964 que apareció la primera publicación que confirmó el efecto antihipertensivo

del pronetelol, primer BB en ver la luz, el cual fue posteriormente retirado del mercado por la sospecha de inducir carcinogénesis. No obstante, el propranolol, el segundo en aparecer y con manifiesta vigencia en la actualidad desde aquel entonces, demostró propiedades hipotensoras que parecían ser duraderas (4, 5).

Ya al principio de los setenta, los BB eran ampliamente aceptados y constituían drogas de primera línea para el tratamiento del paciente hipertenso, tesis que se mantiene hasta nuestros días (6-8).

RECEPTORES BETA Y BETA BLOQUEADORES. TIPOS, LOCALIZACIÓN Y RESPUESTAS

Fueron Lanels y cols. en 1967 los que propusieron dividir los receptores beta adrenérgicos en dos subtipos: B1 y B2, comprobando además que los B1 tenían igual afinidad por la norepinefrina y la epinefrina, mientras que los B2 poseían muchas más por la epinefrina que por la norepinefrina (5).

La distribución de estos receptores en el organismo no es uniforme y varían entre las diferentes especies como entre los individuos. Los B1 predominan en el tejido cardíaco y adiposo, los B2 son relevantes en numerosos órganos, vasos sanguíneos bronquios útero, etc. (9, 10). En la Tabla I se aprecia claramente la diversidad de su localización y modos de respuesta.

Además de inhibir las respuestas a la estimulación por diversas sustancias (adrenalina, norepinefrina, etc.), los BB, aunque no todos, presentan otras propiedades que se agrupan como sigue (4, 5, 11, 12):

- Efecto agonista beta, también llamado ASI.
- Actividad estabilizadora de membrana.
- Actividad vasodilatadora (atribuible al bloqueo de receptores alfa adrenérgicos).
- Inhibición no adrenérgica directa del tono vascular.

Estas acciones, no relacionadas directamente con el bloqueo de receptores B1 o B2, indudablemente potencian el efecto antihipertensivo de las drogas betabloqueantes. Pero es importante señalar que aunque beneficiosas podrían ser inseguras y hasta dañinas sino son tenidas en cuenta al escoger el tipo de BB adecuado en relación con diferentes estados clínicos y enfermedades comorbidas que con frecuencia se asocian a la HTA (1, 3-5, 13). La Tabla II expone la magnitud de las diferentes propiedades farmacológicas de algu-

TABLA I. Tipos, distribución por órganos y modos de respuesta de los receptores beta adrenérgicos

Órgano	Receptor	Respuesta al estímulo
Corazón:		
Nodo sinusal	Beta 1	Incremento de la frecuencia cardíaca
Atrio	Beta 1	Incremento de la contractilidad y velocidad de conducción
Nodo atrio-ventricular	Beta 1	Incremento del automatismo y velocidad de conducción
Sistema His-Purkinje	Beta 1	Incremento del automatismo y velocidad de conducción
Ventrículos	Beta 1	Decremento del automatismo, contractilidad y velocidad de conducción
Arterias:		
Periféricas	Beta 2	Dilatación
Coronarias	Beta 2	Dilatación
Carótidas	Beta 2	Dilatación
Otros	Beta 2	Incremento de la resistencia a la insulina
Hígado	Beta 2	Incrementa la glucogenolisis hepática y muscular
Pulmones	Beta 2	Broncodilatación
Músculo-esquelético	Beta 2	Relajación
Tejido adiposo	Beta 2	Liberación de ácidos grasos
Útero	Beta 2	Relajación del músculo liso

TABLA II. Propiedades farmacológicas y efectos cardíacos de los beta bloqueadores

Droga	Selectividad B1	ASI	AEM	Variable FC	Inotropismo	TA reposo	TA esfuerzo
Acebutulol	+	+	+	↓	↓	↓	↓
Atenolol	++	0	0	↓	↓	↓	↓
Betaxolol	++	0	0	↓	↓	↓	↓
Bisoprolol	++	0	0	↓	↓	↓	↓
Bucindolol	0	+	0	↓ o sin efecto	↓	↓	↓
Carteolol	0	+	0	↓ o sin efecto	↓	↓	↓
Carvedilol	0	0	++	↓ o sin efecto	↓	↓	↓
Esmolol	++	+	0	↓	↓	↓	↓
Labetalol	0	+	0	↓ o sin efecto	↓	↓	↓
Metropolol	++	0	0	↓	↓	↓	↓
Nadolol	0	0	0	↓	↓	↓	↓
Oxprenolol	0	+	0	↓	↓	↓	↓
Penbutolol	0	+	0	↓	↓	↓	↓
Pindolol	0	++	0	↓ o sin efecto	↓	↓	↓
Propranolol	0	0	++	↓	↓	↓	↓
Sotalol	0	0	0	↓	↓	↓	↓

++: Efecto muy fuerte; +: efecto moderado 0: sin efecto; ASI: actividad simpaticomimética intrínseca; AEM: acción estabilizadora de membrana; FC: frecuencia cardíaca.

nos de los BB más estudiados en la actualidad, las cuales deber ser rigurosamente recordadas a la

hora de realizar una acertada selección de alguno de ellos (4, 5).

BETA BLOQUEADORES E HIPERTENSIÓN ARTERIAL. MECANISMOS DE ACCIÓN Y CONTROVERSIAS

Es bien conocido que la génesis de la HTA es multifactorial, son muchos los mecanismos que provocan la aparición de cifras elevadas de TA en un individuo sin causa orgánica conocida productora de las mismas (HTA esencial) (14, 15).

Por lo tanto, han sido varias las teorías propuestas para explicar el efecto reductor de la TA por los medicamentos betabloqueantes.

Tras una extensa revisión del enorme material bibliográfico que existe sobre el tema, decidimos seleccionar aquellos mecanismos bien validados y otros que constituyen verdaderas polémicas en la actualidad.

1. Teoría de la renina plasmática. Fue la primera teoría que se propuso para explicar el efecto hipotensor de algunos tipos de BB como el propanolol, teniendo en cuenta la estudiada participación del sistema renina-angiotensina (SRA) en el desarrollo de la HTA (que no es objetivo explicar aquí). Efectivamente esta droga, según trabajos que datan de la década de los setenta ya parecía reducir la liberación de renina exagerada que presentaban muchos hipertensos (4, 5). Sin embargo, trabajos recientes (16, 17) no han confirmado esta relación entre el SRA y la respuesta antihipertensiva de los BB ya que no sólo la estimulación adrenérgica es mediadora de la liberación de renina, otras determinantes están presentes como son los desbalances de sodio, la presión de perfusión renal e incluso los cambios posturales.

También se ha demostrado que pacientes con elevados niveles de renina plasmática no siempre responden adecuadamente al betabloqueo, o incluso pueden mostrar elevaciones de la TA. Por lo tanto esta antigua teoría todavía debe ser bien dilucidada según estas nuevas evidencias (17).

2. Teoría de las catecolaminas. En esta teoría la acción antihipertensiva de los BB está ligada a su efecto sobre la norepinefrina plasmática.

Evidencias clínicas y experimentales han sugerido que todos los BB, unos en mayor grado que otros, pueden atravesar la barrera hemato-encefálica y penetrar en el SNC, lo que pudiera originar un efecto hipotensor localmente directo al impedir la liberación de potentes sustancias vasoconstrictoras como la norepinefrina (4, 5).

Dos hechos relativamente nuevos pueden poner en duda lo anterior. En primer lugar no se conoce a ciencia cierta si los BB con alta lipofilia, como el metoprolol y el propanolol entrarían, en concentraciones suficientes al SNC como para

producir un efecto hipotensor mantenido, a pesar de que el perfil farmacocinético de los BB está estrechamente relacionado con su capacidad lipofílica. Secundariamente, es un hecho que la concentración en sangre de norepinefrina depende más de su aclaramiento plasmático que de la estimulación central. Además algunos trabajos han acotado recientemente que la mayoría de los BB tienden a aumentar los niveles de esta amina durante períodos largos de tratamiento, sobre todo cuando son usados aquellos con ASI (18).

Indudablemente cabe señalar que los efectos de los BB sobre la renina y norepinefrina plasmática son divergentes y como diversos autores señalan sólo estudios ulteriores podrían dilucidar fielmente estas paradojas.

3. Teoría de la actividad estabilizadora de membrana (AEM). Ha sido a lo largo de los años otra de las teorías propuestas para explicar el efecto hipotensor de los BB. Esta propiedad electrofisiológica también conocida como *quinidine-like* o efecto «anestésico» local, la cual es observada a dosis elevadas y no está relacionada con la inhibición de las catecolaminas, produce una reducción de la velocidad de elevación del potencial de acción del músculo cardíaco, de la elevación del umbral de excitabilidad, así como retraso en la velocidad de conducción del estímulo eléctrico y un incremento efectivo del período refractario. Este efecto, que de manera teórica inevitablemente disminuye la «excitabilidad» del corazón globalmente hablando y podría impedir la aparición de cifras elevadas de TA, ha sido descartado en la actualidad como mecanismo antihipertensivo efectivo, ya que numerosos BB sin actividad estabilizadora de membrana poseen actividad hipotensora significativa, por lo tanto, el tener AEM no parece ser suficiente (5, 19).

4. Teoría del cronotropismo e ionotropismo negativo. No existen dudas que si partimos de la conocida fórmula: tensión arterial es igual al producto del gasto cardíaco por la resistencia periférica total, la disminución de la frecuencia cardíaca y un decremento de la capacidad contráctil del corazón van a conllevar a una reducción del gasto cardíaco y más largo plazo, como se discutirá más adelante, de la TA. Estos factores de los que nadie duda son de particular importancia sobre todo en el manejo de la HTA con gasto cardíaco y tono simpático elevado (3, 5, 20).

5. Teoría del betabloqueo presináptico. Se sugiere que el bloqueo de los receptores beta adrenérgicos presinápticos reduce la liberación de norepinefrina desde las terminaciones nerviosas simpáticas, y por lo tanto el estímulo agonista simpático sobre el corazón, riñones y arteriolas es

menor. Entonces esta insuficiente liberación de norepinefrina va a provocar una débil estimulación de los receptores alfa adrenérgicos (muy sensibles a esta amina) con lo que la vasoconstricción sistémica disminuirá siendo en este caso la vasodilatación la que predomine.

Indudablemente es esta según la mayoría de los autores la teoría más sólida para explicar el efecto hipotensor de los BB (4, 5).

Una evidencia ejemplificante de la de la importancia de la quinta teoría sobre la cuarta en el ámbito del efecto hipotensor se resume del siguiente modo. Durante la administración oral de un BB no selectivo como el propranolol en aras de reducir las cifras de TA, lo primero que ocurre, por mecanismos ya comentados, es una disminución del gasto cardíaco, mientras que la resistencia vascular cae inicialmente a un valor mínimo con respecto a la previa antes de la medicación. Sólo es con la administración más prolongada en días ulteriores que el efecto vasodilatador periférico logra reducir significativamente los valores de TA, a esto se le denomina «efecto vasodilatador demorado», el cual viene estudiándose hace algún tiempo y le otorga más preponderancia a la teoría del betabloqueo presináptico en la reducción de las cifras de TA (5).

Creemos que es pertinente decir que todas las anteriores evidencias (las más estudiadas), algunas con más fuerza que otras, pueden de un modo eficaz explicar el efecto antihipertensivo de los BB.

NUEVAS APLICACIONES CLÍNICAS DE ANTIGUAS PROPIEDADES TEÓRICAS DE LOS BETABLOQUEADORES. LA ACTIVIDAD SIMPATICOMIMÉTICA INTRÍNSECA

Existen diversas drogas betabloqueantes que, además de poseer las bien reconocidas y estu-

diadas propiedades bloqueadores de receptores B1 y B2, sean selectivos o no, presentan otros mecanismos farmacológicos a los que en la actualidad se les otorga una merecida importancia, entre ellos se destaca la ASI.

Como ya se comentó existen una serie de BB que presentan una actividad agonista sobre los receptores que ellos mismos bloquean. Esta ASI, que de un modo teórico ya era conocida desde hace varias décadas y usualmente sólo era estudiada en medios «estrechos de laboratorio», actualmente ha comenzado a cobrar fuerza y varios estudios ya comienzan a determinar su relación con variables clínicas en el contexto de la enfermedad cardiovascular, donde por supuesto no está excluida la HTA (21, 22).

En la Figura 1 se exponen los BB con ASI donde llama la atención en este marco el pindolol, BB no selectivo donde este efecto es más marcado entre todos; por lo tanto ha sido la droga «patrón» para el estudio de este efecto farmacológico, el cual no obstante constituye una polémica actual por la diversidad de trabajos con conclusiones a veces totalmente divergentes (5, 23).

De acuerdo al tipo de receptor B1, B2 o ambos, donde esta actividad agonista simpaticomimética se manifieste, serán los efectos de estos compuestos.

Sin embargo, de forma general, y es lo más frecuente, los BB con ASI producen una menor depresión de la actividad o *performance* cardíaca durante estados donde la estimulación simpática es débil (sueño, reposo, etc.), a diferencia de aquellos sin este efecto donde la función cardiovascular (frecuencia cardíaca, gasto cardíaco, etc.) sí se deprime; lo que si bien en varias situaciones es beneficioso en otras pudiera no ser lo más indicado a lograr (24).

Como se mencionó antes, la ASI y sus aplicaciones clínicas es un tema donde la polémica todavía es la regla. Nosotros revisamos 47 trabajos

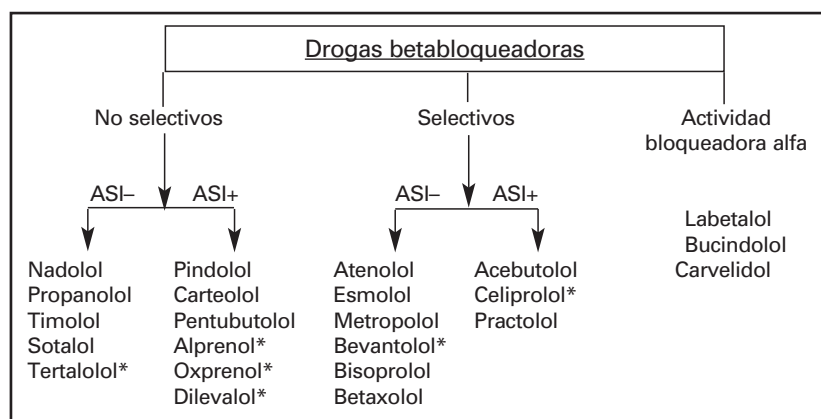


Figura 1. Principales fármacos beta bloqueadores de acuerdo a la presencia de actividad simpaticomimética intrínseca (ASI) y actividad bloqueadora alfa (las drogas señaladas con asterisco no han sido aprobadas por Food and Drug Administration en Estados Unidos).

en la Base de Datos del Medline, incluidos los textos completos de los mismos, donde se hacía referencia al tema de la HTA y la ASI de las drogas betabloqueantes; entonces decidimos seleccionar y agrupar luego de un detallado análisis las siguientes ventajas de los BB con ASI sobre los que no poseen este efecto teniendo en cuenta los artículos que poseían un mejor diseño de investigación y con muestra realmente significativa.

1. Los beneficios de los BB con ASI fueron más pronunciados en los pacientes menores de 60 años (25).

2. Las drogas betabloqueadoras con ASI a dosis eficaces permiten aumentar la capacidad máxima, submáxima, así como el doble producto durante el ejercicio, donde el aumento del gasto cardíaco que producen es fundamental en tal sentido. Estos hallazgos tienen particular importancia sobre todo en pacientes donde la preservación de la función cardíaca permitiría la obtención de una respuesta más fisiológica al ejercicio con menor consumo de oxígeno. Se debe hacer la salvedad que se deben usar con mucha precaución en pacientes con angina severa para lograr los efectos anteriores (26).

3. Aunque tanto los BB con ASI y sin ASI pueden ser efectivos en suprimir el síncope recurrente de origen extracardiaco, aquellos con ASI son mejor tolerados y causan menos fatiga y demás efectos adversos (27).

4. A pesar del reconocido efecto de los BB sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca, los beneficios de la ASI son objetos de gran debate en tal sentido. No obstante, estudios recientes han concluido que los BB con potente ASI no incrementan la variabilidad de la frecuencia cardíaca, no presentan efectos beneficiosos sobre el balance autónomo del organismo e incluso pueden exagerar la respuesta simpática en la prueba de la mesa basculante pasiva (28).

5. En contraste con los BB sin ASI, el inicio de la acción antihipertensiva de los BB con ASI es inmediato posiblemente relacionado con la ausencia de la vasoconstricción en respuesta a la caída de gasto cardíaco que sí está presente en los que no presentan este efecto. En este sentido se destaca sobremanera el pindolol y el celiprolol (4, 29).

Es meritorio acotar que harán falta muchos estudios para poder arribar a conclusiones más precisas. Peor es indudable que la era de los BB con ISA comienza a imponerse y pueden constituir una muy eficaz opción tanto para el manejo de la HTA crónica como de las crisis hipertensivas, usa-

dos de forma aislada o en combinación con otras drogas hipotensoras.

Aunque no fue nuestro objetivo estudiar otras propiedades de los BB como el efecto vasodilatador por agonismo B2 (debido a que el efecto vasodilatador de las catecolaminas sobre el músculo esquelético de los vasos sanguíneos es por estimulación B2); o bloqueo de receptores alfa adrenérgicos, como son los casos del labetalol y el carvedilol respectivamente (30). Aunque los anteriores mecanismos son plenamente beneficiosos para el manejo correcto, preciso y efectivo de la HTA, en realidad estas positivas acciones han sido más estudiadas y aplicadas en otras enfermedades del sistema cardiovascular como la insuficiencia cardíaca y la cardiopatía isquémica (30, 31).

Entonces, emerge una pregunta: ¿cuál sería el BB ideal para el tratamiento de la HTA? Una acertada respuesta podría ser: un BB selectivo B1 con ASI moderada y propiedades bloqueadoras de los receptores alfa adrenérgicos, en otras palabras un híbrido del labetalol (BB selectivo B1) con el carvedilol si nos referimos al manejo de la HTA asociada a cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca. Si entramos en el contexto de una crisis hipertensiva en presencia de cardiopatía isquémica no grave, el pindolol podría constituir una acertada opción. Pero estos son sólo dos ejemplos de las diferentes combinaciones que los diversos mecanismos de acción de los BB nos pueden permitir realizar en el manejo de las cifras elevadas de TA. Pero no se debe olvidar que los ejemplos anteriores son en relación a drogas relativamente nuevas en lo que a la demostración eficiente y confiable de aplicaciones clínicas se refiere. Hasta el momento los BB clásicos han demostrado a lo largo de la historia una meritoria eficacia y esto nunca es aconsejable olvidarlo, es sólo la medicina basada en la evidencia la que al final ha demostrado dar la «última palabra» en la terapéutica medicamentosa de la HTA.

BIBLIOGRAFÍA

1. RUZICKA M, LEENEN F H. Combination therapy as first-line treatment of arterial hypertension. *Can J Cardiol.* 2002; 18 (12): 1317-1327.
2. FOURNIER A, OPRISIU R, ANDREJAK M, FERNÁNDEZ L, ACHARD J M. Losartan vs atenolol in prevention of stroke and cardiovascular disease. *JAMA.* 2003; 289 (6): 700.
3. RUZICKA M, LEENEN F H. Monotherapy versus combination therapy as first line treatment of uncomplicated arterial hypertension. *Drugs.* 2001; 61 (7): 943-954.

14. KAPLAN N. Arterial hypertension. En: E Braunwald, *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. W B Saunders; 2001, 3.ª ed. [24 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.mdconsult.com/das/book/view/924/378.html/top>
5. HANNSON L. B-Adrenorreceptors blocks in hypertension. En: F H Messerl, *Cardiovascular drug therapy*. Philadelphia: W B Saunders; 1996; 2.ª ed, pp 474-483.
6. PRISANT L M. Fixed low-dose combination in first-line treatment of hypertension. *J Hypertens*. 2002; 20 (Suppl 1): S11-S19.
7. NILSSON P, KAHAN T. Results from the LIFE study: promising effects of new hypertensive agents. *Lakar-tidningen*. 2002; 99 (16): 1792-1794.
8. CUSHMAN W C, MATERSON B J, WILLIAMS D W, REDA D J. Pulse pressure changes with six classes of antihypertensive agents in a randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2001; 38 (4): 953-957.
9. WEHLING M. Comparison beta-blockers and their relevance to pharmacologic therapy of cardiovascular diseases. *Arzneimittelforschung*. 2002; 52 (2): 73-80.
10. HAEUSLER G. Pharmacology of beta-blockers: classical aspects and recent developments. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996; 16 (Suppl 5): S1-S9.
11. RAPEZZI C, BRANZI A. Critical analysis of beta blockers in heart failure: certainty and incompleteness. *Ital Heart J*. 2000 Aug; 1 (8 Suppl): 1003-1010.
12. The VI Report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Inter Med*. 1997; 157: 2413-2446.
13. AMBROSIONI E. Healthcare benefits of very-low-dose combination treatment used in the management of hypertension. *J Hypertens*. 2001 Nov; 19 (Suppl 4): S29-S36.
14. VÁZQUEZ VIGOA A. *Programa nacional para la prevención, diagnóstico, evaluación y control de la hipertensión arterial*. Ciudad de la Habana: MINSAP, 1998; pp 1-58.
15. DEKKERS J C, SNIEDER H, VAN DEN OORD E J, TREIBER F A. Moderators of blood pressure development from childhood to adulthood: a 10-year longitudinal study. *J Pediatr*. 2002; 141 (6): 770-779.
16. CAMPBELL DJ. Renin-angiotensin system inhibition: how much is too much of a good thing?. *Intern Med J*. 2002 Dec; 32 (12): 616-620.
17. HERMANN D D. Beta-adrenergic blockade 2002: a pharmacologic odyssey in chronic heart failure. *Congest Heart Fail*. 2002 Sep-Oct; 8 (5): 262-269; 283.
18. SALPETER S, ORMISTON T, SALPETER E. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (4): CD002992.
19. ASAI T, KUZUYA M, KOIKE A, KANDA S, MAEDA K, IGUCHI A. Effects of carvedilol on the hemodynamics and its tolerance in elderly patients. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. 2002 Mar; 39 (2): 187-192.
20. ISKOS D, DUTTON J, SCHEINMAN M M, LURIE K G. Usefulness of pindolol in neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol*. 1998 Nov 1; 82 (9): 1121-1124, A9.
21. WILLETTE R N, AIYAR N, YUE T L, MITCHELL M P, DISA J, STORER B L, *et al*. In vitro and in vivo characterization of intrinsic sympathomimetic activity in normal and heart failure rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 Apr; 289 (1): 48-53.
22. JAKUBETZ J, SCHMUCK S, POLLER U, FUCHS B, GORF A, RADKE J, *et al*. Cardiac effects of beta-adrenoreceptor antagonists with intrinsic sympathomimetic activity in humans: beta1- and/or beta2-adrenoceptor mediated?. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999 Mar; 33 (3): 461-472.
23. COHEN M B, SNOW J S, GRASSO V, LEHNERT L, GOLDNER B G, JADONATH R L, COHEN T J. Efficacy of pindolol for treatment of vasovagal syncope. *Am Heart J*. 1995 Oct; 130 (4): 786-790.
24. WEHLING M. Pharmacology of beta blockers and their significance for therapy of hypertension. *Herz*. 2002 Aug; 27 (Suppl 1): 16-25.
25. COHEN T J, CAYENNE S, BLACK M, DOOLITTLE S, IBRAHIM B, QUAN W. The Effects of Intrinsic Sympathomimetic Activity on Beta-Blocker Efficacy for Treatment of Neurocardiogenic Syncope. *J Invasive Cardiol*. 1999 Jul; 11 (7): 457-460.
26. YONGA G O, OYUGA H W, NJERU E K. Influence of beta-blockade with beta-1-selectivity or intrinsic sympathomimetic activity on some cardiorespiratory responses to exercise. *East Afr Med J*. 1998 Jul; 70 (7): 405-408.
27. KENNEDY H L. Current utilization trends for beta-blockers in cardiovascular disease. *Am J Med*. 2001 Apr 2; 110 (Suppl 5A): 2S-6S.
28. HABERTHUR C, SCHACHINGER H, LANGEWITZ W, RITZ R. Effect of beta blockade with and without sympathomimetic activity (ISA) on sympathovagal balance and baroreflex sensitivity. *Clin Physiol*. 1999 Mar; 19 (2): 143-152.
29. HANEDA T, OGAWA Y, KATO J, MATSUHASHI H, MORIMOTO H, HONDA H, *et al*. Effect of celiprolol on cardiac hypertrophy in hypertension. *Hypertens Res*. 2000 Sep; 23 (5): 467-474.
30. DOGGRELL S A. Carvedilol versus other beta-blockers in heart failure. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001 May; 10 (5): 971-980.
31. CHAVEY W E 2nd. The importance of beta blockers in the treatment of heart failure. *Am Fam Physician*. 2000 Dec 1; 62 (11): 2453-2462.