

# Prazosín: Una nueva droga antihipertensiva\*\*

## Estudio comparativo con Alfa-metildopa

Leodegario Guevara Viales \*

### I. INTRODUCCION:

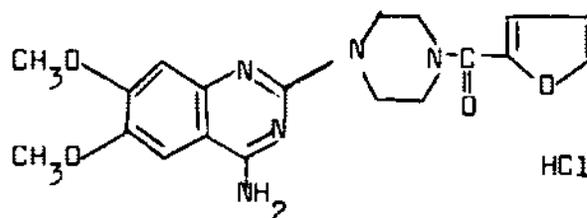
La mayoría de los hipertensos sistemáticos pertenecen a la llamada modalidad esencial, a la que se llega obviamente mediante la exclusión diagnóstica. No es difícil establecer el diagnóstico; no así la forma de tratar eficazmente a este grupo de enfermos a quienes sólo se puede ofrecer una terapia paliativa, la que es necesaria dada la elevada mortalidad ocasionada por la hipertensión arterial, si se la deja evolucionar libremente a través de sus funestas complicaciones, fundamentalmente en corazón, cerebro y riñón. Según Fabre (1), la mitad de los hipertensos desconocen su enfermedad, ya porque no hayan sido objeto de un examen físico general, en el que se determine sistemáticamente su presión arterial, o lo que es peor, que el médico no considere indicado informarlos de su anomalía. Del 50% restante de pacientes que conocen su hipertensión, la mitad no son tratados, bien por encontrarse asintomáticos —suponiendo motu proprio innecesario el tratamiento— o lo que es más grave, que el médico deduzca con ligereza que no es menester someterlos a la terapéutica. Queda sólo un 25% de estos pacientes que reciben terapia antihipertensiva. Sin embargo, más de la mitad de estos últimos no reciben el tratamiento adecuado, bien por discontinuidad del paciente, o por ajuste inadecuado en la dosificación. Se estima grosso modo, que solamente el 10% de los hipertensos están bajo un correcto control terapéutico; los otros, tomarán el camino de las complicaciones ya mencionadas. Esta situación es más lamentable si consideramos que las drogas antihipertensivas han logrado que los hipertensos lleven y hagan una vida prácticamente normal. Desde el advenimiento de las tiazidas en 1956, mediante su acción de disminuir resistencias periféricas a nivel arteriolar, vemos cada vez menos la fase acelerada de la hipertensión arterial. El

\* Médico Cardiólogo del Hospital San Juan de Dios y del Hospital México, San José, Costa Rica. El autor agradece a la Compañía Pfizer, S.A., el suministro de medicamentos para la realización de este estudio, por intermedio de su Ex-Director Médico, Dr. Rodolfo Gutiérrez P.

\*\* Minipres

Prazosín, 2-(4-(2-Furoyl)-piperazina-1 y 1)-4-anino-6, 7-clorhidrato de dimetoxi-quinazolina, es un nuevo agente antihipertensivo sintetizado recientemente en los Laboratorios de Investigaciones Médicas y Químicas de Pfizer, en Groton, Conn., U.S.A., por el Dr. Hans-Jürgen Hess.

Cuadro de estructura química de Prazosín



El efecto antihipertensivo del Prazosín se debe a su acción vasodilatadora, la cual depende de: a) una relajación directa del músculo liso de la arteriola y b) una actividad periférica simpaticolítica. Los resultados clínicos realizados por Hurtado B., Flammad E., Gutiérrez F. y López R., en México (2); Zapala H.H. y Bengolez A.M. en Argentina (3); Stokes G.S. y Weber M.A., en Australia (4); Cohen B.M. en New Jersey (5), confirman el efecto vasodilatador señalado por Constantine, J.W. y cols, en sus trabajos experimentales (6). En mayo de 1974 iniciamos en Costa Rica la presente investigación clínica, con el objeto de valorar los efectos y resultados del Prazosín comparados con el Alfa-metildopa.

### II. METODOLOGIA:

#### 1. Clasificación y selección de pacientes

Se seleccionaron 40 pacientes hipertensos esenciales, moderados y severos según la siguiente clasificación:

Grado II Hipertensión moderada: Tensión diastólica 100-114 mm Hg

### Grado III Hipertensión severa: tensión diastólica 115-140 mm Hg

Se excluyeron del estudio mujeres embarazadas o con posibilidad de embarazarse durante el período de desarrollo del trabajo, así como mujeres en plena lactancia. Se eliminaron pacientes con sintomatología de insuficiencia arterial cerebral o los que presentaron alguna alteración importante en las funciones renal y hepática. El grupo de estudio incluyó pacientes con edades comprendidas entre 31 y 70 años. De los 40 pacientes estudiados, 32 pertenecían al Hospital San Juan de Dios y 8 al Hospital México del Seguro Social. En todos los casos se elaboró una historia clínica muy completa, con presiones arteriales tomadas sistemáticamente en miembros superiores e inferiores, tanto en clinostatismo como en la posición de pie; estas presiones se repitieron cada ocho días, después de iniciado el tratamiento. Posteriormente el control se hacía cada mes y así, durante los ocho meses requeridos como período de observación clínica. Los pacientes seleccionados para estudio fueron distribuidos al azar en los dos grupos de tratamiento: 20 con Alfa-metildopa y 20 con Prazosín.

#### 2. Dosificación con Prazosín

En los pacientes con hipertensión moderada se indicó 5 mg de Prazosín, dos veces al día. En la hipertensión severa se indicó 15 mg diarios administrados en tres tomas.

#### 3. Dosificación con Alfa-metildopa

La dosificación usada varió de 750 mg hasta 1500 mg diarios en tres tomas, para las formas moderadas y severas de hipertensión.

#### 4. Exámenes de laboratorio

A cada paciente se le practicaron los siguientes exámenes de laboratorio, al inicio y al final del período de tratamiento: hemograma completo, urianálisis, urea, creatina, S.G.O.T., fosfatasa alcalina, bilirrubinas, glucemia y colesterol. A todos se les hizo radiografías de tórax, electrocardiograma y fondo de ojo, por médicos especialistas.

### III. RESULTADOS

De los 40 pacientes estudiados, encontramos en su distribución por edad y sexo (Cuadro No. 1), que el grupo etario predominante fue de 50 a 60 años. La distribución por grupos etarios

CUADRO No. 1

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGUN GRUPO ETARIO, SEXO Y TIPO DE TRATAMIENTO

GRUPO ETARIO	TIPO TRATAMIENTO Y SEXO								
	ALFA-METILDOPA			PRAZOSIN			TOTAL		
	M	F	T	M	F	T	M	F	T
31-40	-	3	3	-	1	1	-	4	4
41-50	-	2	2	1	6	7	1	8	9
51-60	4	4	8	2	6	8	6	10	16
61-70	2	5	7	3	1	4	5	6	11
TOTAL	6	14	20	6	14	20	12	28	40

fue similar en ambos tipos de tratamiento, con edad media de 52 años para los hombres y de 59 para las mujeres. En cada grupo se estudiaron igual número de pacientes por sexo: 6 hombres y 14 mujeres. Por anamnesis analizamos el tiempo de evolución de la enfermedad según que tuviesen menos o más de cinco años de conocimiento de su hipertensión. Hubo predominio de pacientes con más de cinco años de hipertensión en el grupo tratado con Alfa-metildopa (60%) en relación con los tratados con Prazosín (30%) (Cuadro No. 2). Otro antecedente personal analizado fue el tabaquismo, no habiendo encontrado diferencias en ambos grupos, ya que en los tratados con Alfa-metildopa hubo cinco pacientes con antecedentes de tabaquismo y en el grupo de Prazosín cuatro pacientes tenían ese

CUADRO No. 2

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LOS PACIENTES SEGUN TIPO DE TRATAMIENTO Y DURACION DE LA HIPERTENSION ARTERIAL

DURACION DE LA HIPERTENSION AÑOS	TIPO DE TRATAMIENTO					
	ALFAMETILDOPA		PRAZOSIN		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
0-5	8	40	14	70	22	55
+ de 5	12	60	6	30	18	45
TOTAL	20	100	20	100	40	100

antecedente. Los nueve fumadores eran del sexo masculino. En el Cuadro No. 3 se señala el porcentaje de síntomas, signos y enfermedades asociadas encontrados con mayor frecuencia antes del tratamiento. En el grupo de Alfa-metildopa,

**CUADRO No. 3**

**FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE SÍNTOMAS, SIGNOS Y ENFERMEDADES ASOCIADAS ENCONTRADAS AL INICIO DEL ESTUDIO SEGUN TIPO DE TRATAMIENTO**

SÍNTOMAS, SIGNOS Y ENFERMEDADES ASOCIADAS	TIPO DE TRATAMIENTO			
	ALFA-METILDOPA (20 PTS)		PRAZOSIN (20 PTS)	
	No.	%	No.	%
Cefaleas	20	100	19	95
palpitaciones	13	65	18	90
zumbidos de oídos	17	85	11	55
precordialgias	11	55	9	45
vértigo	20	100	13	65
Insuf. cardíaca congestiva	9	45	5	25
Diabetes Mellitus	9	45	10	50

todos los pacientes presentaron cefalea y vértigo; 17 acusaron zumbidos de oídos; 13 palpitaciones 11 se quejaron de precordialgias; 9 eran diabéticos de diversa magnitud y 9 estaban en insuficiencia cardíaca que al instalar el tratamiento específico respondieron favorablemente. En los tratados con Prazosín previo al tratamiento, 19 presentaron cefalea, 18 palpitaciones; 13 vértigo; 11 zumbidos de oídos, 10 eran diabéticos de diversa magnitud; 9 se quejaron de precordialgias y 5 se encontraron en insuficiencia cardíaca, que también respondieron adecuadamente al tratamiento de la misma. En los 40 pacientes estudiados se realizaron al inicio y al final del tratamiento las pruebas funcionales citadas: urianálisis, urea y creatinina, para valorar el funcionamiento renal y fosfatasa alcalina, transaminasa glutámico-oxalacética y bilirrubinemia para detectar alteraciones hepáticas. No se observaron cambios significativos en ninguno de los dos grupos. Además de esos análisis, a todos se les practicó colesterol y glucemia, encontrando nueve diabéticos en el grupo con Alfametildopa y 10 diabéticos en el grupo de Prazosín. Veintidós de los 40 pacientes resultaron con cifras elevadas de colesterolemia. Tanto a los diabéticos como en los hiperlipémicos se les indicó tratamiento concomitante.

Basados en el criterio de Sodí Pallares y colaboradores (7), se estudiaron las alteraciones electrocardiográficas, encontradas en estos pacientes antes del tratamiento (cuadro 4). Dichos autores clasifican las hipertrofias ventriculares en tres grados y deductivamente las sobrecargas sistólicas de los ventrículos las relacionan al grado de obstrucción a nivel de la cámara de salida de

**CUADRO No. 4**

**ALTERACION ELECTROCARDIOGRAFICA ENCONTRADA EN LOS 40 PACIENTES SEGUN TIPO DE TRATAMIENTO**

ALTERACION ENG DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO	TIPO DE TRATAMIENTO		
	ALFAMETILDOPA	PRAZOSIN	TOTAL
Electrocardiograma normal	3	5	8
Sobrecarga sistólica	I	7	8
	II	9	4
	III	0	1
Hipertrofia ventricular	I	6	5
	II	9	6
	III	1	2
Trastornos coronarias	Anterior	3	2
	Posterior	1	0
	De pared libre	2	3
	Lateral alta	2*	3
	Antero lateral	2	2
Fibrosis de cara lateral	1	0	1

\*Un paciente de este grupo presentó además bloqueo de rama izquierda del haz de His.

los ventrículos. En el grupo de Alfa-metildopa hubo 3 electrocardiogramas normales. Entre los 17 restantes, uno no presentó ni sobrecarga ni hipertrofia del ventrículo izquierdo, pero tuvo isquemia subepicárdica anterolateral. Encontramos 16 con sobrecarga sistólica de ese ventrículo, 7 de Grado I y 9 de Grado II. Con hipertrofia del ventrículo izquierdo encontramos igualmente 16 pacientes, 6 de Grado I, 9 de Grado II y 1 con hipertrofia Grado III. En este mismo grupo 10 pacientes mostraron isquemia subepicárdica de diversa localización, anterior 3, posterior uno, de pared libre 2, lateral alta y 2 anterolateral 2. Un paciente de los que presentaron isquemia subepicárdica lateral alta presentó además bloqueo de la rama izquierda del haz de Hiss y 1 fibrosis de la cara lateral del ventrículo izquierdo. En resumen, hubo 10 pacientes coronarios. En el grupo tratado con Prazosín, 5 pacientes tuvieron electrocardiograma normal.

Además otros 2 no presentaron ni hipertrofia ni sobrecarga del ventrículo izquierdo, pero los 2 tuvieron isquemia subepicárdica de la pared libre de ese ventrículo. Encontramos 13 pacientes con sobrecarga sistólica del ventrículo izquierdo, 8 de Grado I, 4 del II y 1 del III. También esos 13 pacientes mostraron hipertrofia del ventrículo izquierdo, 5 de Grado II, 6 de Grado II y 2 de Grado III. En este mismo grupo, en relación con trastornos coronarios del ventrículo izquierdo, 10 presentaron isquemia subepicárdica con las siguientes localizaciones: anterior 2, de la pared libre 3, lateral alta 3 y anterolateral 2. En conclusión, también en este grupo hubo 10 pacientes coronarios. En el Cuadro No. 5 presentamos los hallazgos radiológicos encontrados.

CUADRO NO. 5

HALLAZGOS RADIOLOGICOS EN LOS PACIENTES  
ESTUDIADOS SEGUN TIPO DE TRATAMIENTO

TIPO DE TRATAMIENTO	TIPO DE TRATAMIENTO						
	ALFA-METILDOPA		PRAZOSIN		TOTAL		
	No.	%	No.	%	No.	%	
Sin alteración	4	20	5	25	9	22.5	
Hipert. Vent. Izq.	Grado I	7	35	9	45	16	40.0
	Grado II	8	40	3	15	11	27.5
	Grado III	1	5	2	10	3	7.5
	Grado IV	0	0	1	5	1	2.5
TOTAL	20	100	20	100	40	100	

En ambos grupos sólo 9 pacientes no mostraron alteración: 4 en los tratados con Alfa-metildopa y 5 en los tratados con Prazosín. El grado radiológico de hipertrofia Grado I es similar en ambos grupos: 7 contra 9. En Grado II fue de 8 con Alfa-metildopa y 3 con Prazosín. Los grados más severos (III y IV) predominaron en los tratados con Prazosín: 3 contra 1. En cuanto a las alteraciones del fondo de ojo (Cuadro No. 6), se encontró: en la columna de Alfa-metildopa, 7 pacientes tenían normal el fondo de ojo. En la del Prazosín 13 también normales. Se observó que estos pacientes con fondo de ojo normal tenían una evolución de su proceso hipertensivo de uno a tres años, previamente al tratamiento, y además habían sido tratados con otro antihipertensivo. Los anormales en el grupo de Alfa-metildopa fueron:

6 con angioesclerosis Grado I; 4 con angioesclerosis Grado II; 2 mostraron retinopatía Grado I y uno retinopatía Grado II. En la columna del Prazosín, también predominó la angioesclerosis Grado I en tres casos y sólo uno con Grado II; la retinopatía hipertensiva se observó: un caso de Grado I y en dos casos Grado II. En ambos grupos de tratamiento, varios pacientes recibieron otros medicamentos, a saber: digitalícos, hipocolesteremiantes, hipoglicemiantes, sales de potasio y tranquilizantes. No se observó ninguna alteración importante por la continuidad de esta terapia concomitante.

CUADRO NO. 6

ALTERACION ENCONTRADA EN EL FONDO  
DE OJO SEGUN TIPO DE TRATAMIENTO

HALLAZGOS	TIPO DE TRATAMIENTO						
	ALFA-METILDOPA		PRAZOSIN		TOTAL		
	No.	%	No.	%	No.	%	
Normal	7	35	13	65	20	50	
Angioesclerosis	I	6	30	3	15	9	22.5
	II	4	20	1	5	5	12.5
Retinopatía	I	2	10	1	5	3	7.5
	II	1	5	2	10	3	7.5
TOTAL	20	100	20	100	40	100	

Clasificación de Keith-Wagner y Baker

### 1. Efectos colaterales

- Grupo Alfa-metildopa: con hipertensión moderada se trataron 7 pacientes de los cuales solamente uno presentó mareo postural. Este mismo síntoma fue encontrado en 5 de los 13 pacientes con hipertensión severa. Cefalea se presentó en 5 pacientes de este grupo.
- Grupo Prazosín: con hipertensión moderada fueron tratados 11 pacientes de los cuales 7 presentaron mareos posturales leves; con hipertensión severa se trataron 9 pacientes en este grupo, en 4 de los cuales se observó este síntoma. Con este medicamento no encontramos cefalea como efecto secundario.

En ambos grupos los efectos secundarios fueron leves y transitorios no obligando a disminuir ni discontinuar el medicamento. Hacemos notar que al final del estudio todos estos pacientes se encontraban asintomáticos, observando que esos efectos se presentaron en especial al inicio del tratamiento.

2. Efectividad

En el Cuadro No. 7 se establece la comparación de los resultados obtenidos con Alfa-metildopa y el Prazosín en relación a la modificación de la presión diastólica, antes y después del tratamiento.

CUADRO NO. 7  
EVALUACION DE RESULTADOS DE ALFA-METILDOPA Y PRAZOSIN EN RELACION A MODIFICACION DE LA DIASTOLICA

GRADO HIPERTENSION ARTERIAL	PRE-TRAT.		POST-TRATAM.			
	No. Pacientes	%	Falle		Excelente	
			#	%	#	%
ALFA-METILDOPA						
Moderada	7	35	1	5	6	30
Severa	13	65	-	-	13	65
Total	20	100	1	5	19	95
PRAZOSIN						
Moderado	11	55	-	-	11	55
Severa	9	45	-	-	9	45
Total	20	100	-	-	20	100

Grado hipertensión arterial:

Moderado: 100-114 mm Hg

Severa : 115-130 mm Hg

a) Grupo Alfa-metildopa: en esta columna se observa que antes de la terapia había 7 hipertensos moderados y 13 severos; después del tratamiento 19 modificaron su diastólica a cifras normales, excepto un caso que de hipertensión severa pasó a moderada, mujer de raza negra, cuyas iniciales de T.A. eran 190/140 y que al final del estudio fueron de 170/110. En resumen, en este grupo hubo 19 casos con excelente respuesta al tratamiento y un fracaso que acabamos de mencionar.

b) Grupos Prazosín: en este grupo hubo 11 hipertensos moderados y 9 con hipertensión severa antes del tratamiento. Los 20 pacientes respondieron excelentemente al Prazosín, alcanzando cifras normales de presión arterial.

IV. DISCUSION:

Los resultados encontrados en este estudio nos demuestran evidentemente la efectividad y bondad de este nuevo medicamento, Prazosín, que hemos empezado a utilizar en Costa Rica, en un grupo de hipertensos esenciales previamente seleccionados. La comparación ha sido establecida con un agente antihipertensivo de reconocido prestigio y al que frecuentemente se recurre para controlar los graves efectos de la hipertensión arterial. Hemos revisado la literatura sobre diversos ensayos clínicos con el Prazosín que alcanza a más de 1500 pacientes, sin que indiquen efectos secundarios importantes, lo que en nuestro estudio hemos confirmado. Las experiencias en Sidney, Australia, relatadas por Stokes y Weber (4), refieren que también se obtienen excelentes resultados asociados a otros fármacos antihipertensivos, específicamente al propranolol. Pitts, N. (8), comunica sus buenos resultados con la asociación de Prazosín y tiazidas. Los efectos colaterales observados por nosotros con Prazosín, fueron transitorios y leves, al igual que los observamos en los pacientes tratados con Alfa-metildopa. No encontramos en ninguno de los enfermos tratados, espasmos bronquiales, contraindicación formal en el uso de los antihipertensores del grupo de los bloqueadores Beta. Tampoco se observó taquicardia, usual en tratados con la hidralazina, ni bradicardia o congestión nasal presente con frecuencia en tratados con rawolfia. En nuestro estudio y en la literatura consultada no se han observado, en tratados con Prazosín, espasmos coronarios ni trastornos del ritmo, lo cual es de notable beneficio para los enfermos coronarios que en nuestra investigación constituyeron el 50% de los estudiados. Nuestra impresión final es que Prazosín constituye un nuevo y excelente recurso para persistir en nuestra lucha contra la hipertensión arterial.

RESUMEN

Se presentaron 40 casos hipertensos esenciales con edades entre 31 y 70 años, con media de 52 en hombres y 59 en las mujeres. Veinte tratados con Alfa-metildopa y veinte con Prazosín. En cada grupo hubo 14 mujeres y 6 hombres. La dosis en el grupo de Alfa-metildopa osciló entre 500 y 1500 mg y en el de Prazosín de 10 a 15 mg diarios. Como enfermedades aso-

ciadas en el grupo de Alfa-metildopa hubo 9 diabéticos, 9 insuficientes cardíacos, 10 coronarios y 12 hiperlipémicos. En el de Prazosín, 10 diabéticos, 5 insuficientes cardíacos, 10 coronarios y 10 hiperlipémicos. En el grupo de Alfa-metildopa, 7 pacientes tuvieron fondo de ojo normal y en el de Prazosín 13, circunstancia correlacionada con la menor duración de la enfermedad en este último grupo. En ambos grupos los efectos colaterales fueron leves, generalmente al inicio del tratamiento. Se obtuvieron 19 éxitos de los 20 pacientes del grupo Alfametildopa; en cambio, todos los 20 tratados con Prazosín pasaron a cifras de normotensión. Se revisa la literatura y se concluye que los resultados de la nueva droga, Prazosín, son de gran beneficio en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

### SUMMARY

Forty patients with essential hypertension ages between 31 to 70 years were studied. Twenty patients were under treatment with Alpha-methyldopa and twenty with Prazosin. Fourteen women and six men integrated each group. As associated diseases were: 9 with diabetes, 9 with cardiac descompensation, 10 with coronary vascular disease and 12 hyperlipemics in the Alpha-methyldopa group; 10 with diabetes, 5 with cardiac descompensation, 10 with coronary vascular disease and 10 hyperlipemics in the Prazosin group. In the Alpha-methyldopa group, 7 patients and in the Prazosin group 13 patients got a normal eye fundus; correlated circumstance with the disease minor duration in the last group. The side effects in both groups were slight, specially at the beginning of the treatment. In the Alpha-methyldopa group, 19 successfulls were obtained; but the 20 patients treated with Prazosin passed to normotension values. Literature is revised and it is being concluded that the new drug Prazosin results are of high utility in the essential hypertension treatment.

### RESUME

On présente 40 malades atteints d'hypertension artérielle essentiels âgés de 31 à 70 ans; vingt patients ont été soumis au traitement à l'alpha-méthylidopa et les autres à la prazosine. On trouva 14 femmes et 6 hommes dans chaque groupe étudié. Les maladies associées chez les hypertendus du premier groupe furent les suivantes: 9 diabétiques, 9 insuffisances cardiaques, 10 coronarienes et 12 hyperlipemies; tandis que chez le groupe de la prazosine. Nous

trouvons: 10 diabétiques, 5 insuffisances cardiaques, 10 coronarienes et 10 hyperlipemies. Le fond d'oeil fut normal chez 7 patients qui avaient été traités par l'alpha-méthylidopa et chez 13 cas soumis à l'action thérapeutique de la prazosine; la différence entre eux fut justement la mineur durée de l'hypertension artérielle dans le dernier groupe. Aucun effet secondaire significatif ne fut enregistré chez tous les malades étudiés. L'alpha-méthylidopa entraîne des bons résultats en 19 sujets, tandis que les effets hypotenseurs de la prazosine furent excellents dans tous les 20 cas traités. On fait la révision de la littérature et on en conclut que la prazosine, nouvel agent anti-hypertenseur, a une grande efficacité dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.- COHEN, B. M. "Clorhidrato de Prazosín agente oral antihipertensivo". *J. Clin. Pharmacol.* 10:408 (Nov.-Dic. 1970)
- 2.- CONSTANTIN, J. W. y Cols. "Analysis of the hypertensive action of Prazosin". *Hypertension, Mechanisms & Management.*
- 3.- FABRE, J. "Welcome address". Prazosin evaluation of a new anti-hypertensive agent. *Proceedings of a symposium. Excerpta Medica. I.C.S. 331. Marzo de 1974.*
- 4.- PITTS, N. E. "The Clinical evaluation of Prazosin hydrochloride, a new antihypertensive agent". Prazosin evaluation of a new anti-hypertensive agent. *Proceedings of a symposium, Excerpta Medica. I.C.S. 331. Marzo de 1974.*
- 5.- PFIZER, Archivos del Departamento de Investigación.
- 6.- SODI PALLARES y Cols. "Electrocardiografía poliparamétrica. Ed. del Inst. Nac. de Cardiología de México, Primera Edición 71-75. 1971.
- 7.- STOKES, G. S. y WEBER, M. A. "Prazosin: preliminary report and comparative studies with other anti-hypertensive agents". *British Medical Journal.* 2:298-300. 1974.
- 8.- ZAPALA, H. H. y BENGOLEA, A.M. "Experiencia clínica con el CP 12299 (Prazosín) en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial". *Prensa Médica Argentina.* 60:1227. 1973.