

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

LA ASOCIACION CLORHIDRATO DE PARGILINA-METILCLOROTIACIDA
EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL

TESIS

Presentada a la Junta Directiva de la Facultad de Ciencias
Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

por

GUSTAVO ADOLFO TORRES OCAMPO

en su acto de investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Marzo de 1967.

PLAN DE TESIS:

INTRODUCCION

MATERIAL Y METODOS

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

RESUMEN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

ASOCIACION CLORHIDRATO DE PARGILINA Y METILCLOROTIACIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL

INTRODUCCION

Los trabajos efectuados con Clorhidrato de Pargilina, y Metil-Cloro-Tiacida en el tratamiento de la hipertensión arterial son extensos y conocidos (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Sin embargo en la lucha para combatir este padecimiento,--- se buscan constantemente no solo nuevos medicamentos, sino también procedimientos diferentes para administrarlos. Es por esto que hemos efectuado el presente trabajo, con objeto de conocer la efectividad de un producto combinado Clorhidrato de Pargilina-Metilclorotiácida, administrado en dosis única diaria.-

METILCLOROTIACIDA

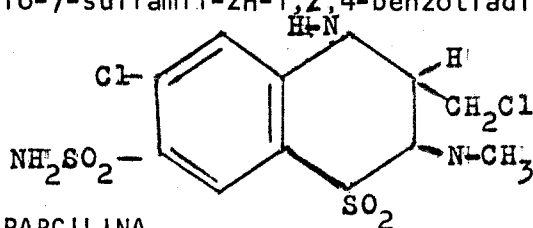
Cuando en 1957 (8, 9), hizo su aparición la Clorotiácida en el arsenal terapéutico, se dió un paso importante en el desarrollo de los diuréticos para administración oral. Con este fármaco se obtuvo un producto tan eficaz como-- los mercuriales, poco tóxico y bien tolerado. El campo de acción de la Clorotiácida se amplió más tarde, porqu también se mostró eficaz en el tratamiento de la hipertensión arterial (10, 11, 12). Su efecto hipotensor es moderado y su mecanismo de acción no está bien dilucidado. Algunos autores (13, 14) piensan que la disminución de líquidos en el plasma y en el espacio extracelular, juegan papel importante en la acción hipotensora de la clorotiácida.-

La metilclorotiácida, compuesto perteneciente al grupo de las Bensotiadinas, es un salidiurético oral de acción potente que al persistir durante no menos de 24 horas, favorece su administración una vez al día. Presenta como todos los farmacos de este tipo acción hipotensora que se sinergiza cuando es

utilizada conjuntamente con otros agentes.-

Ventaja importante de la Metilclorotiacida es que a pesar de su acción diurética eficaz, el índice de excreción sodio/potasio guarda una proporción adecuada y la pérdida de potasio es poco importante.-

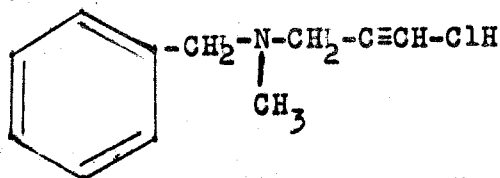
Químicamente la Metilclorotiacida es 1-Dioxido de 6-cloro-3-cloro-metil-2-metil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina-1, mientras que la Clorotiacida es: 6-Cloro-7-sulfamil-2H-1,2,4-benzotiadiacina-1-1-dióxido.-



CLORHIDRATO DE PARGILINA

En 1957, Cesarman (15) y Cossio (16), emplearon la Iproniazida, inhibidor de la Mono-amino oxidasa, en el tratamiento de la angina de pecho. Este medicamento despertó mucho entusiasmo inicialmente, pero se mostró demasiado tóxico por lo que el interés fue decayendo progresivamente. Entre los efectos colaterales se observó la producción de hipotensión ortostática, por lo que Brest y colaboradores (17), utilizando otro inhibidor de la mono-amino oxidasa la Nilmamida, la emplearon sólo y combinada con Hidroclorotiacida en el tratamiento de la Hipertensión Arterial. Los resultados fueron relativamente satisfactorios ya que el 44% de los pacientes tratados obtuvieron una reducción significativa de la presión arterial cuando el medicamento fue empleado solo, y el 65% cuando se combinó con Hidroclorotiacida.-

El clorhidrato de Pargilina, es un inhibidor también de la Mono-amino oxidasa que actúa como agente hipotensivo potente, bien tolerado y con efectos secundarios poco importantes. Químicamente se identifica como: N-bencil-N-Metil-2-propinilamina, y posee la siguiente forma estructural.-



No se sabe con certeza el mecanismo de acción de los inhibidores de la Mono-amino oxidasa en la hipertensión arterial, sin embargo Zbinden (18), piensa que es debido a la acumulación de Nor-epinefrina en los ganglios simpáticos, lo cual como se ha visto experimentalmente, se opone a la mediación de la Acetilcolina en los impulsos vaso constrictores de las terminaciones nerviosas.-

ASOCIACION METILCLOROTIACIDA Y CLORHIDRATO DE PARGILINA

Tomando en consideración que la combinación de los inhibidores de la Mono-amino oxidasa, con los derivados tiacídicos son más efectivos en el tratamiento de la hipertensión arterial, que cuando se usan por separado (17), hemos empleado una combinación que contiene 25 mlgrs. de Clorhidrato de Pargilina y 2.5 mlgrs. de Metilclorotiacida. Los efectos secundarios suelen también ser menores que cuando se usan por separado. El producto empleado conocido como Eutrón, nos fue facilitado por los Laboratorios Abbott.-

MATERIAL Y METODOS

Se trataron 20 pacientes ambulatorios e hipertensos que seguimos por un período no menor de tres meses. Para su estudio los dividimos en dos grupos: -

A.- Atendiendo a la Etiología de la Hipertensión

1.- Escencial

2.- Aterosclerotica

3.- Renal

B.- Atendiendo a la Gravedad de la hipertensión, y considerando como base la presión diastolica en:

- | | |
|-----------------------|---------|
| 1.- Leves | 100-120 |
| 2.- Moderados | 120-130 |
| 3.- Severos Arriba de | 130 |

A la mayoría de los casos se les efectuaron rutinariamente los exámenes siguientes:

- A.- Historia y Examen Clínico
- B.- Fondo de Ojo
- C.- Electrocardiograma
- D.- Estudio Radiológico de Torax
- E.- Exámenes de laboratorio:
 - 1.- Hematología completa
 - 2.- Orina con sedimento
 - 3.- Dosificación de Nitrogeno No Proteico, Urea y creatinina en sangre.
 - 4.- Depuración de Creatinina endogena
 - 5.- Fenol-sulfon-taleina

En algunos casos se completaron los exámenes arriba descritos con pielograma Endovenosa y en uno con Arteriograma.-

DOSIFICACION

De manera sistemática se inicio el tratamiento con una tableta diaria de Eutron, administrado como único medicamento; subiendose la dosis cada cuatro días en $\frac{1}{2}$ tableta, salvo cuando se obtuvo rapido efecto hipotensor, lo cual obligó en algunos casos a disminuir la dosis, y en otros a mantener la inicial.- Los controles se efectuaron por la misma persona, en la posición de pie y decubito dorsal.-

La respuesta favorable fue considerada tomando como base unicamente la presión de pie que siempre fue inferior a la obtenida en posición de decubito.-

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL (Cuadro No. 1)

En estudio detallado de pacientes ambulatorios fue en número de 10. La duración del tratamiento fue en 5 pacientes de 3 meses y el resto de 4, al cabo de este periodo la dosis diaria promedio fue de 1.1 tab. por día, iniciándose en todos con dosis de una tab. c/d., reduciéndose como en los casos # 1 y 8, en los cuales hubo resultados excelentes, manteniendo la dosis como en los casos 2, 3, 7 y 9, algunas veces aumentando con resultados buenos como en casos No. 4 y 6, no así en el caso No. 9 en el cual el resultado no fue muy favorable. La edad de los pacientes varió desde los 30 años hasta 66 años, teniendo como promedio 46 años. Efectos secundarios solamente se observaron en 4 pacientes (1, 5, 6 y 9), teniendo que suspenderlo porque presentó como efecto colateral apetito marcado con estreñimiento pertinaz en un caso (9), a pesar de haber tenido resultados excelentes. En los casos de este grupo observamos reducción de la presión arterial sistolica hasta de 60 mm. de Mercurio y hasta de 40 mm. de mercurio en la Diastolica, el promedio de reducción fue de 36 mm. en las Sistolica y 29 mm. en la diastolica. (Grafica No. 1)

Unicamente en un caso (5) se observó mala respuesta al tratamiento ya que además de aumentar la dosis sus resultados no fueron favorables habiendo seguido el tratamiento por 4 meses, y presentado el paciente como anomalía anatomica doble riñón en lado Izq. con Pielograma y Arteriograma normales. En los exámenes de rutina anteriormente señalados, observamos en 3 casos Hipertrofia de Ventrículo Izquierdo al ECG. y a los Rx. de Torax (4, 5, y 9), presentando estos mismos pacientes en el examen de orina albuminuria.-

HIPERTENSION ARTERIAL ATEROSCLEROTICA (Cuadro No. 2)

En pacientes con Hipertensión Arterial Aterosclerótica, se estudiaron los efectos en cinco pacientes; de los cuales 3 eran mujeres, y el resto hombres; variaron en edad de 62 a 82 años, teniendo como promedio 72. Se siguió un período de tratamiento de 3 meses en los casos 2, 4 y 5, con resultados muy buenos; en un caso (3) tuvo tratamiento por 4 meses con resultados excelentes, habiendo solamente un paciente (1) con tratamiento por un mes que suspendió de motu propio por el mismo al no obtenerse la baja tensional deseada. En los casos con respuesta favorable hubo reducciones de presión hasta de 60mm. de mercurio en la sistólica y de 50 en la diastólica; el promedio observado antes del tratamiento fue de 210/110 y después del mismo fue de 177/85. (Grafica No. 2). Efectos colaterales se observaron en 3 de los pacientes (1, 3 y 4), estos fueron: Estreñimiento, sequedad de la boca y palpitaciones. En todos el tratamiento se inició con una tableta diaria manteniendo esta dosis en todo su curso, habiéndose reducido la dosis solamente en un caso, (3), en el cual se bajó a $\frac{1}{2}$ tab. al día, siendo este el único paciente que presentaba en su examen de Orina albuminuria, en el resto la orina fue normal. Los ECG presentaron Hipertrofia de Ventrículo Izq. en dos casos (1 y 3), y Bloqueos de Rama los casos 1, 2, 3, y 5. El examen de fondo de Ojo en los pacientes estudiados en su totalidad mostró Retinopatía Angiosclerótica. Los Rx de Torax enseñaron ateromas aorticos (1 y 2), Hipertrofia de Ventrículo Izq. (1, 3 y 5), y el caso 4 presentó aorta saliente y opaca.

HIPERTENSION ARTERIAL RENAL (Cuadro No. 3)

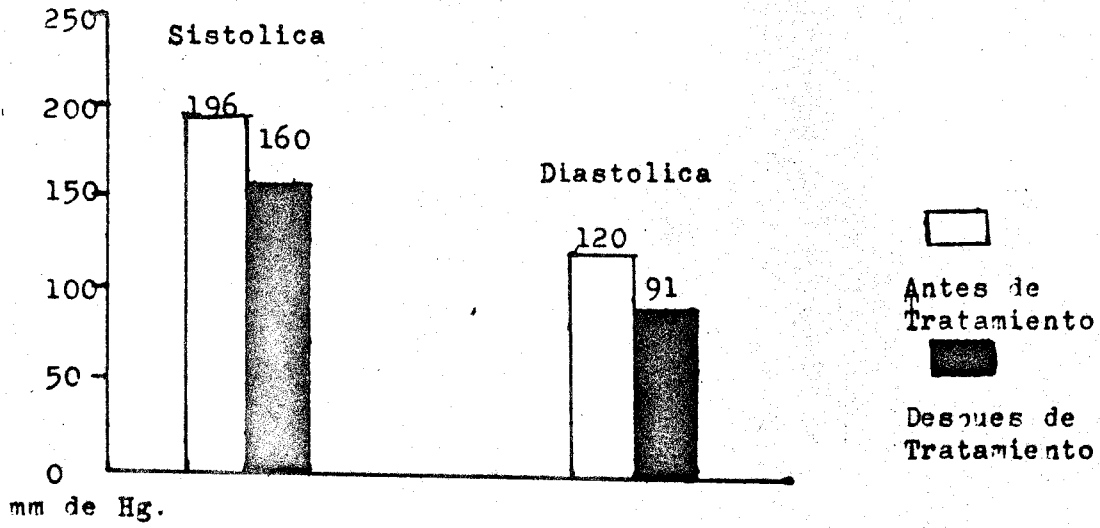
Se estudiaron cinco casos con Hipertensión Arterial de origen renal: dos tenían como diagnóstico Pielonefritis Crónica (1 y 2), uno síndrome de Kim-

CUADRO No. 1

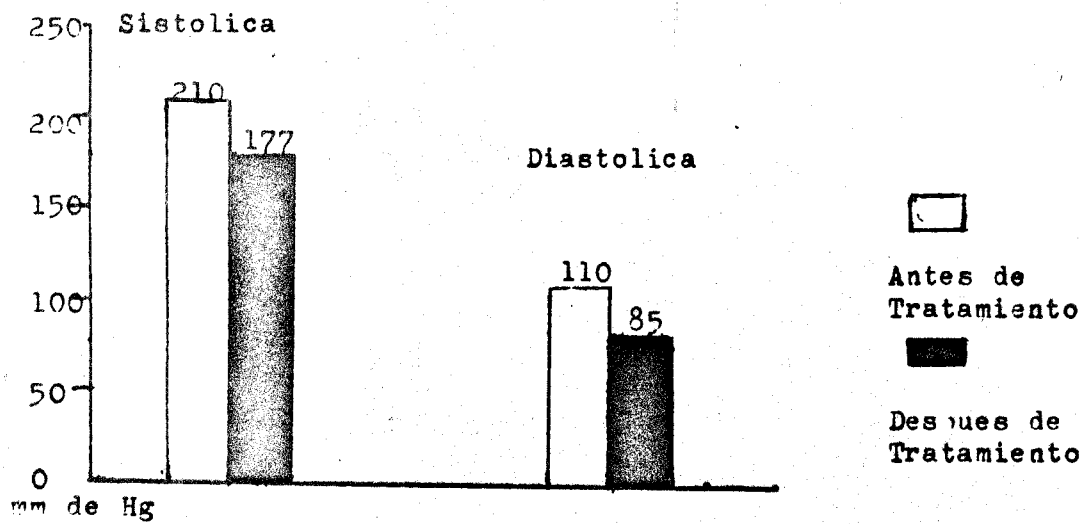
Caso	Edad	Sexo	T.A. Inicia	TA 3 m despues	Tiempo total	Dosis Inicial	Dosis Mante.	Colaterales	Resultados	ECG	Orina	FST	Creati. Depura. Endoge.	Fondo de Ojo	Rx de Torax	Piелоgrama I.V.
1	48	M	$\frac{210}{110}$	$\frac{150}{85}$	4 mes	1 tab. c/d	$\frac{1}{2}$ tab 5 d. a semana	Palpitaciones Ocasio-nales	Excelen-tes	Nl.	Nl.	72%	105 cc	Nl	Nl	Nc.
2	53	M	$\frac{180}{110}$	$\frac{140}{85}$	3 mes	1 tab. c/d	1 tab. c/d	Ninguno	Excelen-tes	Nl.	Nl.	70%	108 cc	Nl.	Nl.	Nc.
3	66	M	$\frac{185}{115}$	$\frac{170}{90}$	4 me.	c/d 1 tab.	1 tab. c/d	Ninguno	Muy bue-nos	Nl.	Nl.	67%	96cc	Nl.	Nl.	Nc.
4	60	H	$\frac{220}{120}$	$\frac{170}{90}$	4 mes	1 tab. c/d	2 tab. c/d	Ninguno	Muy bue-nos	HVI	Albu-mina +	60%	95 cc	Retino Hipert + 0 ++	HVI	Nl.
5	30	M	$\frac{240}{160}$	$\frac{200}{120}$	4 mes	1 tab. c/d	3 tab. c/d	Apetito+++ Palpit.++ Estreñ.+ Seq. boca+ Insomnio++	Malos	HVI	Albu-mina+	63%	85 cc	Retino Hipert ++.	HVI	Normal Doble Riñon Izq.
6	35	M	$\frac{180}{115}$	$\frac{145}{85}$	3 mes	1 tab. c/d	1 LMVD $\frac{1}{2}$ MJS	Palpitaciones +	Excelen-tes	Nl.	Nl.	68%	110 cc	Retino Hipert+	Nl.	Nc.
7	44	M	$\frac{180}{110}$	$\frac{160}{90}$	3 mes	1 tab. c/d	1 tab. c/d	Ninguno	Muy bue-nos	Nl.	Nl.	--	---	Nl.	Nl.	Nc.
8	38	M	$\frac{186}{115}$	$\frac{150}{85}$	3 mes	c/d 1 tab	$\frac{1}{2}$ tab. c/d	Ninguno	Excelen-tes	Nl.	Nl.	72%	---	Retino Hipert +	Nl.	Nc.
9	39	M	$\frac{200}{120}$	$\frac{160}{85}$	3 mes	1 tab. c/d	1 tab. c/d	oo Apetito +++ Estreñ. +++	Excelen-tes	HVI	Albu-mina+	70%	88 cc	Retino Hipert+	HVI	Nc.
10	48	M	$\frac{180}{125}$	$\frac{150}{90}$	3 mes	1 tab. c/d	$\frac{1}{2}$ tab. c/d	Ninguno	Muy bue-nos	HVI	Albu-mina+	67%	---	Retino Hipert-	HVI	Nl.

o Aortograma Normal. - oo Se tuvo que suspender tratamiento.

GRAFICA No. 1
HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL



GRAFICA No. 2
HIPERTENSION ARTERIAL ATEROSCLEROTICA



HIPERTENSION ARTERIAL ATEROSCLEROTICA
CUADRO No. 2

Caso	Edad	Sexo	T.A. Inicia	TA 3 m despues	Tiempo total	Dosis Inicial	Dosis Mante.	Colaterales	Resultados	ECG	Orina	FST	Depura. Creati. Endoge.	Fondo de Ojo	Rx de Torax	pielograma I.V.
1	82	M	$\frac{180}{105}$	--	1 mes	1 tab. c/d	1 tab. c/d	Estreñimiento. (o)	Malos	HVI BIRIHH	6 Nl.	62%	---	Retino-Angioscleros.	HVI. Ateroma Aortico	Nl.
2	73	M	$\frac{200}{100}$	$\frac{180}{85}$	3 mes	1 tab. c/d	1 tab. c/d	Ninguno	Excelente	BIRDHH	Nl.	--	---	Angioscleros	Aorta opaca	---
3	80	H	$\frac{240}{130}$	$\frac{180}{80}$	4 mes	1 tab. c/d	$\frac{1}{2}$ tab. c/d	Seq. boca Palpitacion	Excelentes.	HVI BCR-IHH	Albumina ++	57%	---	Angiosclerosis	HVI Ateroma Aortico EEP	No.
4	62	H	$\frac{180}{110}$	$\frac{160}{90}$	3 mes	1 tab. c/d	1 tab. c/d	Nerviosismo.	Muy buenos	Nl.	Nl.	--	---	Angiosclerosis	Aorta saliente, deseny opaca	No.
5	62	M	$\frac{220}{100}$	$\frac{190}{90}$	3 mes	1 tab. c/d	1 tab. c/d	Ninguno	Muy buenos	BIR-DHH	Nl.	--	----	Angiosclerosis	HVI	No.

(o) Paciente suspendió tratamiento por Motu proprio.

melstiel Wilson (5), y dos Glomerulonefritis Crónica (3 y 4). Cuatro eran mujeres, y solamente uno del sexo masculino (3). El promedio de edad en este grupo fue de 49 años siendo el más joven de 37, y el mayor de 63.

Todos los casos se siguieron por un período de 3 meses, iniciando la dosificación usual, y en todos se necesitó aumentarla llegando a una media tableta diaria en dos casos, (2 y 5), con resultados buenos; del resto en uno se elevó la dosis a 2 tabletas al día, en otro a $2\frac{1}{2}$, y en el último a 3 diarias. Los resultados fueron en terminos generales halagadores, ya que se observó disminución de la presión arterial que puede indicarse como significativa si tomamos en cuenta que fue este grupo en donde los niveles iniciales fueron más elevados. La tensión sistolica promedio conque se inició el tratamiento fue de 240 mm., habiéndola bajado en promedio a 188 mm., y en la Diastolica se inició con el promedio de 135 mm., habiéndola bajado a 100 mm., los cuales son muy buenos niveles. (Grafica No. 3). Los efectos secundarios obtenidos fueron similares a los de los grupos anteriores, pero solamente se mostraron en 4 de los casos (1 al 4). Los estudios complementarios mostraron en el ECG que todos tenían Hipertrofia de Ventrículo Izquierdo, y unicamente el caso No. 5 presentaba Bloqueo Incompleto de Rama Izq. La hipertrofia ventricular se confirmó con las radiografias de Torax. Todos los casos sin excepción presentaron albuminuria y solamente el No. 5 presentó glucosuria. El fondo de Ojo mostraba en todos edema papilar moderado. y solamente uno (4), ligera hemorragia, pero el 5, tenía también retinopatía diabetica. Dos casos presentáron en el Pielograma I.V. alteración de los calices del riñon derecho. Uno de los casos (4) presentó Hemorragia cerebral e Insuficiencia Renal, el cual murió.

Llama la atención que en este grupo unicamente en dos casos se observó un descenso de la tensión arterial diastolica por debajo de 100 mm. de mercurio. -

Pero como dijimos en el parrafo precedente podemos considerar este grupo con el inicialmente de presiones arteriales más elevadas y con estudios clinicos de laboratorio que enseñaron mayor gravedad. Los mejores resultados los obtuvimos con el paciente que presentó síndrome "Kimmelstiel Wilson" (5), ya que al inicio del tratamiento tuvo presiones de 300/130, y después de 3 meses su control mostró cifras de 180/90. La dosis de mantenimiento fue de 1½ tabletas diarias. Es necesario señalar sin embargo que así como sus cifras tensionales bajaron, así también presentó descontrol en sus niveles glicemicos. Al principio era suficiente la dosis diaria de un gramo de Tolbutamida para mantener negativa la excreción de glucosa en orina, pero al mes de tratamiento con la asociación de Clorhidrato de Pargilina y Metilclorotiacida fue necesario aumentar la dosis del hipoglicemiante a un gramo diario y hacer mucho más estricta la dieta. El último de los casos de Hipertensión arterial renal, fue el de un paciente con Glomerulo Nefritis Crónica (2), con quien se obtuvieron resultados excelentes, al reducirle la presión arterial de 210/120 a 160/80, la dosis de mantenimiento fue de 1½ tableta al día.

Resumen:

Con la asociación Clorhidrato de Pargilina Metilclorotiacida (Eutron-A) que usamos en este trabajo para el tratamiento de la Hipertensión Arterial, tuvimos buena respuesta clinica, además se reducen los efectos secundarios de ambas drogas porque se usan dosis menores, obteniéndose una respuesta uniforme y su administración se facilita al hacerlo por la via oral ya que su manejo es fácil, pues la modificación de dosis se hace cada 4-5 días. Se puede emplear tanto en la hipertensión Esencial, como en la Aterosclerotica en donde sus resultados son muy satisfactorios. En la Hipertensión de origen renal se obtienen buenos resultados aún cuando nos parecieron menos impresionantes que en

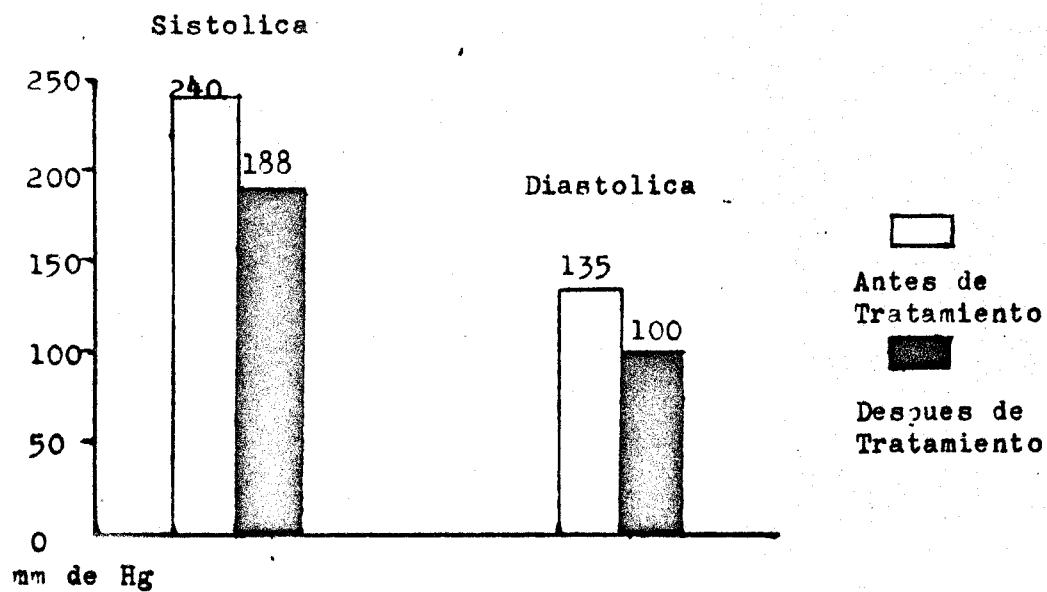
HIPERTENSION ARTERIAL RENAL
CUADRO No. 3

Caso	Edad	Sexo	T.A. Inicia	TA 3 m despues	Tiempo total	Dosis Inicial	Dosis Mante.	Colaterales	Resultados	ECG	Orina	FST	Depura. Creati. Endoge.	Fondo de Ojo	Rx de Torax	pielograma I.V.
1	48	M	$\frac{230}{130}$	$\frac{200}{115}$	3 mes	1 tab. c/d	3 tab. c/d	Apetito ++ Estreñi. + seq. boca +	Malos	HVI	Albumina +++	42%	56 cc.	Edema papilar	HVI	---
2	58	M	$\frac{210}{120}$	$\frac{160}{120}$	3 mes	1 tab. c/d	1½ Tab. c/d	Palpitación seq. boca +	Excelentes.	HVI	Albumina+	59%	67 cc	Edema Papilar	HVI	---
3	37	H	$\frac{220}{115}$	$\frac{190}{100}$	3 mes	1 tab. c/d	2 tab. c/d	Palpitación seq. boca+	Malos	HVI	Albumina +	47%	86 cc	Edema Papilar	HVI	Nl.
4	38	M	$\frac{240}{160}$	$\frac{210}{120}$	3 mes	1 tab. c/d	2½ tab. c/d	Palpitación Sq. boca+	Malos	HVI	Albumina +	32%	45 cc	Edema papilar hemorragia (o)	HVI	---
5	63	M	$\frac{300}{130}$	$\frac{180}{90}$	3 mes	1 tab. c/d	1½ tab. c/d	Ninguno	Muy buenos.	HVI BIRI HH	Albumina+	67%	---	Retinopatía Diabet.	HVI	No.

(o) Paciente murió de Insuficiencia renal y hemorragia cerebral.

GRAFICA No. 3

HIPERTENSION ARTERIAL RENAL



otros 2 grupos, probablemente porque los pacientes que seleccionamos, fueron - tal como lo señalamos en su oportunidad los más graves y en cifras tensionales iniciales más elevadas.

Cuando aparecen efectos secundarios de menor cuantía sólo se recomienda - reducir la dosis, o suspenderla transitoriamente, pero si persisten se cancelará por completo. La casa productora recomienda que debe advertirse al paciente que se abstenga de comer quesos añejos, como de tomar vinos tintos ya que la -- liberación de Nor-adrenalina combinada con Tiramina de los quesos y vinos al -- unirse con el Clorhidrato de Pargilina produce elevación de la presión Arteri-- al.-

CONCLUSIONES:

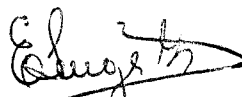
1. La combinación Clorhidrato de Pargilina-Metilclorotiácida es eficaz en el tratamiento de la Hipertensión Arterial.
2. Consideramos como resultados satisfactorios la reducción de la presión diastólica por abajo de 100 mm. de mercurio.
3. El tratamiento de 20 pacientes hipertensos con la combinación Clorhidrato de Pargilina-Metilclorotiácida fue satisfactoria en 15 casos (75%).
4. Los pacientes con hipertensión esencial y aterosclerótica formaron un grupo de 15 casos, con resultados satisfactorios en 13. (86.6%).
5. El grupo de 5 enfermos con hipertensión arterial renal que fueron de cuadros clínicos más severos y presiones arteriales más elevadas, solo mejoraron satisfactoriamente 2, (40%).
6. Once de los 20 casos (55%), presentaron efectos colaterales (Aumento del apetito, estreñimiento, insomnio, palpitaciones, nerviosismo y sequedad de la boca). Solamente en uno de ellos (5%), fue necesario suspender el tratamiento por las molestias citadas. En ninguno de los casos restantes (95%) los efectos secundarios no fueron de importancia, ni aún para reducir la dosis.

BIBLIOGRAFIA

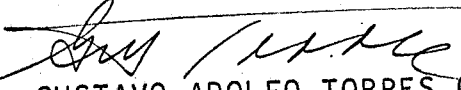
- 1.- Bryant, T.M., Torosdag, S., Schwartz, N., Fletcher, L., Fletcher, H., Schwartz, Q., Quan, R.F.B., Antihipertensivo Properties of Pargyline Hydrochloride. New Non Hydrazine Monoamine Oxidase Inhibitor Compared with Sulphonamide Diuretica, J.A. M.A., 178:406, Octubre 28, 1961.
- 2.- Pollack, P.J., The Use of, Pargyline Hydrochloride in the Treatment of Hypertension, Current Therap. Res., 5:264, Mayo 1963.
- 3.- Montuschi, E., Robinson, D.K., Pargyline Hydrochloride in Hypertension, Lancet 2:1280, Diciembre 14, 1963.
- 4.- Ford, R.V., Clinical Pharmacologic Investigation of Methylchlorotiazide, A - New Oral Diuretic, Current Therap. Res., 2:422, Septiembre, 1960.
- 5.- Bryant, J M., Schwartz, N., Fletcher, L., Jr., Ferting, H. Schwartz, M.S., McDermott. J.D., Quan, R.B.F., Clinical Studies of the Antihypertensive Effects of the New Benzothiadiazine Diuretic, Current Therap. Res., 3:1, Enero 1961.
- 6.- Talso, P.J., Carballo, A.J., Methylchlorotiazide in the Management of Hypertensive Disease, Current Therap. Res., 5:401, Agosto 1963.
- 7.- Leon, A.S., Belle, M.S., Halpern, M., Clinical Observation on Methyclothiazide Alone and with Deserpidine in the Treatment of Hypertension, Dis. Chest. 42:626, Diciembre 1962.
- 8.- Novello, F.C., and Sprague, J.M. : Benzothiadiazine Dioxidis as Novel Diuretics, J.Am. Chem. Society, 79:2028, 1957.
- 9.- Ford, R.V., and Spurr, C.L., Electrolyte excretion Patterns due to Chlorothiazide, New Orally Effective diuretic agent. Abstracted. Am. J. Med. --- 22:965, 1957.

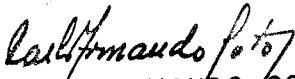
- 10.- Baer, J.E., Leidy, L. and Brooks, A.V.: Physiological Disposition of Chlorothiazide, Salvretic-Diuretic Agent. Abstracted, Fed. Proc., 16: 278, 1957.
- 11.- Bernal Tirado, J.E., y Franco Ruiz T., La Clorotianda en Pacientes con Hipertensión arterial, Rev. Conf. Med. Panamerican; 6:169, 1959.
- 12.- Govea, Ji: La Clorotiazida como hipertensor. Rev. Conf. Med. Panamericana, 5:400, 1958.
- 13.- Laragh, J.H., Heinemann, H.O. and Dmartimi F.E.; Effect of Chlorotiazide on Electrolyte transport in Man: its use in treatment of edema of congestive heart failure, Nephrosis and Cirrhosis. J.A.M.A. 166:145, 1958.
- 14.- Freis, E.D., Wanko, A., Wilson, I and Parnsh, A.E.; Treatment of Essential Hypertension with Chlorotiazide. J.A.M.A.: 166:137, 1958.
- 15.- Cesarman T.: Serendipitia y Angina de Pecho Informe Preliminar. Arch. Inst. Cardiol. Mex.: 27:563, 1957.
- 16.- Cossio P.: El tratamiento de la Angina Pectoris y otros dolores musculares con Coslato de Iproniazida. Prensa medica Argentina 44:2679, 1957.
- 17.- Brest, A., Duarte, C. and Moyer, J.: Nialamide in the Treatment of Essential Hypertension. Am. J. Cardio. 6:1142, 1960.
- 18.- Zbinden. G.: The Antihypertensivo Effect of the Monoamino Oxidase Inhibitor Mechanism of Action. In Hypertension, Recent Advances, Lea & Febiger: 1961. pp. 407-411.

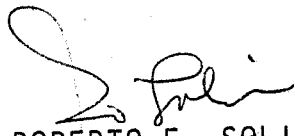
U. B.



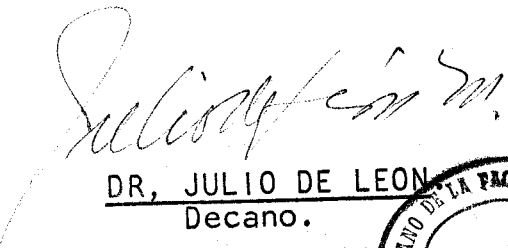
Estela Singer
Bibliotecaria


BR, GUSTAVO ADOLFO TORRES O.


DR, CARLOS ARMANDO SOTO.
ASESOR.


DR, ROBERTO E. SOLIS O.
Revisor.


DR, ERNESTO-ALARCON C.
Secretario.


DR, JULIO DE LEON
Decano.

