

11227

20/12



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

C. H. DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ

ISSSTE

"NIFEDIPINA SUBLINGUAL EN EL TRATAMIENTO DE URGENCIA DE LA HIPERTENSION MODERADA Y GRAVE."

T E S I S

para obtener el Título de ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P r e s e n t a

DR. LEONARDO BRACHO HUOMOELLER



Asesor: DR. OSAM BUCHAHIN ALVAREZ

México, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

I	-	TITULO.....	1
II	-	INTRODUCCION.....	1
III	-	DEFINICION.....	3
IV	-	OBJETIVOS.....	6
V	-	CONCEPTOS BASICOS.....	7
VI	-	MATERIAL Y METODO.....	29
VII	-	RESULTADOS.....	31
VIII	-	DISCUSION.....	39
IX	-	CONCLUSIONES.....	41
X	-	BIBLIOGRAFIA.....	42

TITULO:

**NIFEDIPINA SUBLINGUAL EN EL TRATAMIENTO DE
URGENCIA DE LA HIPERTENSION MODERADA Y -
GRAVE.**

INTRODUCCION

La hipertensión es la principal causa de mortalidad y morbilidad en la población adulta de los países desarrollados. A pesar de los importantes avances en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial, ésta sigue siendo el factor de riesgo más importante para las enfermedades vasculares, coronarias, cerebral y renal.

El porcentaje de hipertensos en la población en general es del 18% si se usan valores de 160/95 para dividir a la población en general entre los normotensos e hipertensos.(1)

La hipertensión es más común en mujeres que en varones y claramente más frecuente en los negros por razones aún no determinadas.

La hipertensión arterial es común, y su frecuencia aumenta con la edad de la población estudiada. En algunos pacientes, los niveles altos de la presión arterial indican evidentemente una hipertensión grave para la cual es necesario recurrir a un tratamiento inmediato.

El tratamiento de la hipertensión arterial sistémica -- con vasodilatadores tiene una experiencia clínica de aproximadamente 30 años, a partir de la aparición de la hidralazina.(2) En la última década se han empleado para el tratamiento de la enfermedad coronaria obstructiva un grupo de medicamentos, los antagonistas del canal de Ca^{++} , los cuales inhiben el acoplamiento electromecánico tanto de las -

fibras miocárdicas como de las fibras musculares de la pared arteriolar, disminuyen la energía de contracción miocárdica, la cual es discreta, reducen la resistencia coronaria y por consecuencia, aumentan el flujo coronario y además disminuyen significativamente las resistencias sistémicas y por consiguiente la presión arterial, efectos hemodinámicos que han motivado a diferentes grupos para utilizarlos en la hipertensión arterial sistémica con resultados satisfactorios, particularmente buenos en pacientes hipertensos con enfermedad coronaria asociada, y aún en casos de crisis hipertensiva, en los cuales se han obtenido también buenos resultados (3).

DEFINICION:

La comparación de distintas estadísticas revelan que las presiones sanguíneas se distribuyen en cualquier población - en una curva de Gauss, por lo que, hablando estrictamente de hipertensión se define arbitrariamente y representa el extremo superior de una variable continua. Aunque el límite superior de la normalidad varía con la edad, se considera en general hipertensos a los sujetos con una presión sanguínea superior a 160/95 mm Hg. determinados por la OMS. Sin embargo, en grupos de edad más jóvenes, los límites normales son menores (4).

Según la experiencia de las compañías de seguros de vida existe un aumento de 50% en la mortalidad cuando la presión arterial tiene los siguientes valores:

Varenes de menos de 45 años de edad:	130/90
Varenes de más de 45 años de edad:	140/95
Mujeres de cualquier edad:	160/95

Los pacientes se pueden clasificar según los valores de presión diastólica, en tres grupos (5).

- 1.- Hipertensión ligera; presión diastólica de 90 a 104 mm Hg.
- 2.- Hipertensión moderada; presión diastólica de 105 a 114 -
mm Hg.
- 3.- Hipertensión grave; con valores de presión diastólica -
superiores a 115 mm Hg.

Hipertensión limítrofe: Se usa para designar presiones sanguíneas cercanas a los límites superiores de la normalidad, pero quizá ligeramente elevada.

Hipertensión lábil: Se utiliza para describir cuadros de hipertensión intermitente en los que algunas mediciones están elevadas y otras dentro de límites normales en pacientes no tratados.

Crisis hipertensiva: Se entiende la presencia de una presión arterial tan elevada que puede producir necrosis vascular inmediata, una presión diastólica superior a 140 mm Hg. En unos la necrosis vascular se puede presentar con niveles menores de presión diastólica, y en otros elevaciones aún mayores no causan ningún daño aparente.

Hipertensión maligna: Es un síndrome que se caracteriza clínicamente por una hipertensión grave acelerada con neuroretinopatía o papiledema de los nervios ópticos y signos de lesión renal.

Hipertensión acelerada: Aumento significativo del ritmo o la gravedad del proceso hipertensivo, demostrado por presiones más elevadas o lesiones crecientes de las arterias retinianas o de los riñones pero sin papiledema.

Encefalopatía hipertensiva: Se entiende un cuadro clínico caracterizado por: cefalea, náuseas, vómito, irritabilidad, convulsiones, confusión, estupor y coma. En algunos casos signos neurológicos de localización o focal, acompañado por un aumento rápido y grave de la presión arterial.

Durante el embarazo la presión arterial disminuye a valores inferiores a los que se encuentran en mujeres normales - no embarazadas, por lo que los criterios para definir la hipertensión del embarazo. El que más se usa es el de un aumento de la presión arterial de 30/15 mm Hg. o más, e en términos absolutos una presión arterial superior a 140/90 en dos o más ocasiones son seis horas de diferencia (6).

OBJETIVOS:

- 1.- Revisar la fisiopatología del ion calcio en la electrofisiología muscular - cardíaca y vascular. Y su relación con medicación bloqueadora de los canales del mismo.
- 2.- Valorar la eficacia, seguridad y tolerancia de la nifedipina por vía sublingual en el tratamiento agudo de la hipertensión moderada y grave.
- 3.- Correlacionar los hallazgos con la estadística mundial.

CONCEPTOS BASICOS:

El papel del calcio: El ión calcio (Ca^{++}) es vital en muchos procesos biológicos incluyendo una variedad de reacciones enzimáticas, activación de células excitables, acoplamiento en la actividad eléctrica en la secreción celular, homeostasis y en el metabolismo del hueso.

En el sistema especializado de conducción a nivel cardíaco el Ca^{++} interviene en la génesis del potencial de acción y en la contractilidad de las células miocárdicas. La luz de las arterias coronarias y sistémicas es influenciada por el movimiento del calcio (Ca^{++}) a través de la membrana celular del músculo liso vascular.

En vista de estos profundos efectos del Ca^{++} en el sistema cardiovascular, se describirá la electrofisiología del Ca^{++} en el miocardio y en el músculo liso vascular, estableciendo las bases científicas en el estudio de este ión en estado normal y su valor clínico en algunos estados patológicos, así como los nuevos agentes terapéuticos en el uso de alteraciones cardiovasculares como agentes -bloqueadores de los canales de Ca^{++} .

Electrofisiología: La contracción de toda forma de músculo requiere energía, proceso en el cual la molécula de miosina se une e se desprende del filamento de actina.

En el estado de relajación la concentración de Ca^{++} en el citoplasma del miocardio (mioplasma) se encuentra en magnitudes inferiores que la concentración extracelular, durante la activación de la célula cardíaca hay un ingreso de Ca^{++} en el mioplasma, el cual se une a una subunidad específica de una proteína reguladora, la porción G de la Troponina hidrolizando al ATP, este proceso es seguido por una interacción entre la miosina y la actina en forma de puentes; llevando por consecuencia un acortamiento miocárdico y a un aumento de tensión. La disociación de Ca^{++} de la Troponina lleva al desprendimiento de la actina y miosina y esto da lugar a la relajación muscular.

La interacción entre la actina y miosina es igualmente semejante en las paredes de la fibra muscular lisa vascular que componen las arteriolas de las coronarias y sistémicas, pero existiendo importante diferencia entre el control bioquímico de contracción en el músculo liso vascular y el miocardio. El proceso que regula la contracción del músculo liso vascular resulta de una cascada de reacciones, siendo primero el Ca^{++} el cual se une a una proteína llamada calmodulina (?). Y el complejo formado de Ca^{++} y calmodulina activan a la enzima Miosin-Kinasa, la cual permite la fosforilación de la miosina y de esta forma interactuar con la actina y dirigir la contracción de la célula muscular y contracción arteriolar.

La acción de los agonistas beta-adrenérgicos en la célula miocárdica difiere del músculo liso vascular. Los beta-adrenérgicos en el miocardio inducen elevación del AMP cíclico incrementando la proporción de Ca^{++} , este hecho es aprovechado por los sitios contráctiles y de este modo estimula la contracción. En el caso del músculo liso vascular los agonistas beta adrenérgicos incrementan la concentración de AMP cíclico y causan vasodilatación por dos posibles mecanismos:

- a) La activación de AMP cíclico dependiendo la Protein-Kinasa, puede disminuir el Ca^{++} intracelular por aumento del flujo de Ca^{++} hacia el espacio extracelular del músculo liso vascular y previniendo su entrada transmembranal.
- b) El AMP cíclico inactiva la Miosin-Kinasa con reducción en la fosforilación de la cadena ligera de la miosina y origina relajación del músculo liso vascular.

Aunque hay notables diferencias en el mecanismo contráctil del miocardio y el músculo liso vascular, es claro que el Ca^{++} miocárdico juega un papel importante en la contracción de ambas formas de músculo, y es importante considerar que es la clave para su regulación.

Regulación de Ca^{++} mioplásmico: El músculo cardíaco contiene mucho más Ca^{++} que el requerido para la activación. El Ca^{++} dentro de la célula cardíaca inactiva es confinado o secuestrado por muchas estructuras, incluyendo el interior de la -

capa de la membrana celular (el sarcolema) y sus invaginaciones (sistema tubular transverso), en la mitocondria y particularmente en el reticulo sarcoplásmico.

Aunque la cantidad de Ca^{++} que entra a la célula del espacio extracelular es insuficiente para activar y llenar el aparato contráctil, éste capta la liberación de mucha cantidad de Ca^{++} del reticulo sarcoplásmico, originando la activación del sistema contractil. El número de sitios contráctiles activados y de aquí la fuerza contráctil generada, parece estar relacionada directamente al Ca^{++} que se encuentra vecino al miofilamento, el cual tiene un flujo automático dependiendo de la entrada de Ca^{++} al interior de la célula que ocurre durante la fase de meseta en el potencial de acción. Hay evidencia que el flujo transmembranal de Ca^{++} puede ser meramente el gatillo al liberar una cantidad grande del ion intracelular almacenado y que es el último que verdaderamente activa el mecanismo de contracción.

La relajación muscular resulta del cese de la entrada de Ca^{++} al interior de la célula, junto con la recuperación de Ca^{++} por el reticulo sarcoplásmico, que en presencia de ATP avidamente, secuestra Ca^{++} contra un gradiente de concentración hasta que el Ca^{++} mioplásmico declina a una concentración inferior y la disociación del Ca^{++} de Troponina. El ritmo en que el músculo se relaja y se contrae es dependiente de la proporción de Ca^{++} , que es entregado y removido de la vecindad de los miofilamentos. Mientras que lo extenso de la activación e inactivación es responsable en el miocardio por las tensiones

sistólicas y diastólicas respectivamente, dependiente del Ca^{++} mioplásmico alcanzada durante la sístole y diástole.

El Ca^{++} mioplásmico depende fundamentalmente de la entrada de Ca^{++} al interior de la célula, y en entendimiento de este proceso requiere una apreciación de la actividad eléctrica de la célula cardíaca.

Durante la fase Q del potencial de acción, cuando la contracción de la célula cardíaca es despolarizada, la conductancia de membrana (permeabilidad) para el Na^+ se incrementa rápidamente, resultando una corriente interna rápida la cual es llamada "canal rápido" de la membrana celular. Esta corriente depende de el Na^+ extracelular y puede ser bloqueada por tetrodoxina y por los antiaritmicos del grupo I como son: Quinidina, Lidocaina, Procainamida, Disopiramida.

Cuando la célula es despolarizada de -90 mV a -40 mV, una segunda corriente interna que contribuye importantemente en la fase de meseta (fase 2) del potencial de acción cardíaco. Puesto que el grado de activación e inactivación de esta segunda corriente interna, varía en magnitudes lentas a diferencia la corriente interna rápida, por lo que se le llama - - "corriente interna lenta". Teniendo que ser estimada que los canales de membrana correspondientes a la corriente interna lenta e también "canales lentos" son 100 veces mas selectivos para el Ca^{++} que para el Na^+ . Por lo que se justifica en el miocardio de los mamíferos superiores el uso del término de -

"canales de calcio". Aunque la conductancia de la membrana celular para el Ca^{++} se incrementa menos rápidamente que la conductancia para el Na^{+} . La conductancia para el Ca^{++} permanece elevada por un período más prolongado.

El potencial de acción de las células contráctiles en la aurícula y ventrículo, del sistema especializado de conducción intracardiaco y la región distal del nodo AV, dependen de una corriente interna rápida y lenta. La conducción rápida del impulso cardiaco a través de esas estructuras es dependiente de la corriente pasiva de Na^{+} a través de los canales rápidos. Sin embargo, el paso pronunciado del nodo sinusal y automatismo celular de la región proximal del nodo AV, presentan un ascenso lento del potencial de acción y un grado de reducción en la conducción debido a una activación prolongada por la corriente interna lenta, con "respuesta lenta". Esto puede ser observado en otras células cardíacas en condiciones anormales, como son la isquemia, hipoxia y despolarización parcial de las células por exposición a catecolaminas.

Los mecanismos que controlan el Ca^{++} mioplásmico son:

- 1.- El primero es un movimiento interno de Ca^{++} por un gradiente de concentración a través del sarcolema, por los canales lentos de Ca^{++} .
- 2.- Pequeñas cantidades de Ca^{++} entran a la célula cardíaca en cada contracción, de ahí el que exista un mecanismo para remover el Ca^{++} de la célula y mantenerlo en un estado -

constante y estable. Existe evidencia para un sistema de cambio bidireccional de Na^+ Ca^{++} que medie el movimiento de Ca^{++} a través del sarcolema. La energía requerida para este sistema y mover el Ca^{++} fuera de la célula contra un gradiente de concentración puede ser proveído por el movimiento cuesta abajo de Na^{++} en el interior de la célula a lo largo del gradiente electroquímico. La dirección de estos cambios es dependiente por encima de una concentración relativa de Na^+ y Ca^{++} -- extracelular e intracelular. Así como los glucósidos cardíacos (digital) inhiben Na , K y ATPasa y de esta forma inhibiendo la bomba responsable de los cambios de Na y K . El sodio intracelular es elevado y en consecuencia el Ca^{++} entra a la célula y el efecto es inotrópico positivo.

3.- El sarcolema posee Ca^{++} y ATPasa lo que hace salir al Ca^{++} de la célula, siendo éste un proceso requeriente de energía.

4.- El magnesio estimula ATPasa en la membrana del retículo sarcoplásmico transportando Ca^{++} al interior del retículo sarcoplásmico y secuestrándolo por medio de un proceso -- que requiere energía. La fosfolamba es una proteína asociada con el retículo sarcoplásmico que cuando es fosforilada por el AMP cíclico (como consecuencia de activación de los receptores beta-adrenérgicos) incrementan el almacenamiento de Ca^{++} por el retículo sarcoplásmico, originando una contracción y relajación más rápida del músculo cardíaco expuesto a catecolaminas.

- 5.- El calcio puede también ser tomado y liberado por otras estructuras intracelulares, particularmente las mitocondrias y el interior del sarcolema, cuando el Ca^{++} intracelular sube el ATP generado por la mitocondria provoca un aumento de Ca^{++} por este organelo. El exceso de Ca^{++} tomado por la mitocondria interfiere con la función mitocondrial.
- 6.- Una variedad de ion-peros puede efectuar el movimiento selectivo de Ca^{++} a lo largo de un gradiente de concentración directamente a través del sarcolema.
- 7.- La amortiguación de Ca^{++} por proteínas intracelulares como son: Calmodulina, Troponina C y Miosin-fosforilasa en su cadena ligera, también regulan el Ca^{++} .

La contracción y relajación cardíaca normal son dependientes y moduladas por Ca^{++} mioplásmico, por consiguiente, hay evidencia que anomalías en alguno de estos sistemas pueden afectar la función miocárdica.

El canal de calcio: El sarcolema es una membrana altamente regulatoria entre los espacios extracelular e intracelular, siendo impermeable a iones por estar compuesta de moléculas de fosfolípidos que separan ambos compartimientos. Existen proteínas o macromoléculas que atraviesan la barrera de lípidos y selectivamente permiten el movimiento de iones de un sitio a otro de la barrera lo que son referidos como "canales". ---

Relativamente es poco lo conocido acerca de la estructura actual de los canales iónicos en la membrana celular, pero hay alta especificidad para un ion dado y puede ser asumido que el "poro" con que cada canal es provisto de un selectivo filtro que define el tipo de ion que puede pasar a través de ese tipo de canal. Desde que los canales iónicos pueden abrirse o cerrarse indica que el canal tiene sensores de voltaje en las regiones cargadas de la proteína del canal que determina si el canal o "puerta" esta abierta o cerrada.

Cuando una onda propagada de despolarización abarca la región de la membrana en donde se encuentra el canal de calcio, reduciendo el potencial de membrana (una disminución en la electronegatividad en el interior de la célula) causando la activación de la puerta y abriéndola, permitiendo el paso de Ca^{++} a través de la membrana hacia el interior de la célula. La puerta se cierra cuando en el interior de la célula adquiere otra vez su electronegatividad y el nivel de reposo del potencial transmembrana es retornado. Debido a que el movimiento de Ca^{++} a través de los canales es controlado por el potencial eléctrico se denomina "canales dependientes de voltaje".

Un importante rasgo de muchos canales de Ca^{++} es su sensibilidad a su control por receptores sarcolemicos. Esta bien establecido que los Beta-1 agonistas en el músculo cardíaco y los agonistas alfa-adrenérgicos en el músculo liso vascular incrementan el flujo interior de calcio por la corriente in-

terna lenta, en relación con esto aumenta la contractilidad, frecuencia y velocidad de conducción en el corazón, en el caso de beta-1 receptores. Y el grado de contracción de arteriolas en el caso de receptores alfa-adrenérgicos.

La activación de receptores adrenérgicos parece no incrementar la entrada de calcio por aumento en el tamaño de los canales de Ca^{++} o el grado en que las puertas se abran o cierran, más bien parece que aumenta el número de canales activos. Teniendo que ser propuesto que cuando la actividad endógena del sistema nervioso adrenérgico es disminuida o bloqueada por un bloqueador de receptores adrenérgicos, la proporción de los canales de Ca^{++} son incapaces de abrirse en respuesta a un estímulo de despolarización. De acuerdo a esta teoría, estímulos fisiológicos e drogas que activan receptores adrenérgicos elevan los niveles de AMP cíclico, facilitan la transferencia de un fosfato en ATP o formar un fosfoéster que se une con una de las proteínas en el canal de Ca^{++} inactivo y permite la participación de un canal para la entrada de Ca^{++} a la célula. En consecuencia la influencia adrenérgica incrementa el flujo de Ca^{++} a través del sarcolema; Los canales que actúan en función a receptores se denominan: "canales operados por receptor".(7)

Bloqueadores del canal de Ca^{++} : Diversos cationes inorgánicos como son: Manganeso, Cobalto, Lantanum y níquel (8), pueden funcionar en general como antagonistas de Ca^{++} , y son efectivos para bloquear una gran variedad de procesos dependientes del mismo, esta acción no selectiva está probablemente elevada por la habilidad de los cationes a substituirse por Ca^{++} . Estos probablemente bloquean la función de todos los canales de Ca^{++} substituyendo al Ca^{++} , denominándoseles bloqueadores de 1^a Generación.

Mucho más importante en la medicina clínica son los bloqueadores orgánicos de los canales de Ca^{++} e bloqueadores de 2^a Generación. El trabajo pionero de estos estudios hecho en 1971 por Fleckenstein (9) revela que estos compuestos pueden producir en forma selectiva un bloqueo de los canales internos lentos en el músculo cardíaco.

Los bloqueadores orgánicos de los canales de Ca^{++} ejercen su acción probablemente reconociendo estructuras específicas de los mismos canales, sin embargo, la variedad de estructuras moleculares de los bloqueadores de los canales de Ca^{++} , actúan en diferentes modos y sitios de acción, mas bien, que con la estrecha unión de estas drogas a un receptor específico. Es claro que se requiere más estudio acerca de la estructura molecular de los canales lentos y las vías con que todos ellos bloquean los canales de Ca^{++} .

Tiene importancia clínica la observación de que los bloqueadores del canal de Ca^{++} son de 3 a 10 veces más efectivos en -

inhibir la contracción del músculo liso vascular que en la célula contráctil muscular. Esta diferencia permite a los bloqueadores del canal de Ca^{++} , dilatar la arteria coronaria en tanto que no disminuye la contractilidad miocárdica.

Los agentes bloqueadores del canal lento de Ca^{++} pueden influir en la hemodinámica cardiovascular por tres principales acciones (7 y 10):

- 1.- Dilatación de la arteria coronaria.
- 2.- Dilatación de las arterias periféricas.
- 3.- Efecto inotrópico, cronotrópico y dromotrópico negativo.

El efecto hemodinámico de los bloqueadores del canal de Ca^{++} varía dependiendo de la relación de cada acción individual.

Al bloquear el canal de Ca^{++} , disminuye el tono del músculo liso en la arteria coronaria, en relación con esto reduciendo la resistencia vascular coronaria e incrementando el flujo sanguíneo.

El músculo liso vascular en el lecho arteriolar es más sensible que en el lecho venoso a la acción de los bloqueadores del canal de Ca^{++} . Por eso estas drogas pueden ser consideradas, como predominantemente dilatadores arteriales, entre los diversos lechos vasculares sistémicos. Las arterias coronarias parecen ser particularmente más sensibles a la acción de los bloqueadores del canal de Ca^{++} .

El número de agentes farmacológicos que inhiben la corriente interna lenta y de los que se cuenta con experiencia clínica son: Verapamil, Nifedipina, Perhexiline y Diltiazem. En México sólo los dos primeros se encuentran disponibles.

Katz y Reuter (11), mencionan que estas drogas se les debe denominar "Bloqueadores de los canales de calcio", ya que su acción es antagonizar el flujo de Ca^{++} en sitios específicos de la membrana celular.

Las drogas varían en su efecto electrofisiológico en las corrientes internas lentas y rápidas, así, el Verapamil y el Diltiazem son capaces de bloquear la corriente interna lenta, observándose también una inhibición en la corriente interna rápida y reduciendo el grado de ascenso del potencial de acción, sugiriéndose que el Verapamil interactúa preferentemente con la despolarización e inactivando el canal de Ca^{++} . La Nifedipina parece no modificar la corriente interna rápida.

Algunos autores postulan que la nifedipina reduce el número de canales internos sin afectar la cinética de los canales operantes remanentes (12), en contraste, el verapamil y Methoxy derivative D-600, que modifican la cinética de la corriente lenta por alteración en el grado de activación e inactivación y recuperación de los canales lentos. El verapamil, pero no la nifedipina, es capaz de bloquear la corriente externa para K^+ que ocurre durante la despolarización.

Varios trabajos consideran los posibles efectos de los agentes bloqueadores de canales de Ca^{++} sobre la corriente externa tardía del potencial de acción (repolarización), y es resumida por Coraboeuf (13), Esta corriente externa tardía es transportada principalmente por K^+ y siendo el paso a través -

de canales de K^+ en la membrana, hay evidencia que una elevación de Ca^{++} intracelular, incrementa la conductancia para la salida tardía de K^+ (14) y posiblemente los bloqueadores de los canales de Ca^{++} pueden reducir la corriente externa tardía por reducción de los niveles de Ca^{++} intracelular.

Por su modo de acción los bloqueadores del canal de Ca^{++} se dividen en dos grupos:

- 1.) Los agentes que evitan la activación de los canales lentos por ejem: la Nifedipina.
- 2.) Agentes que alteran la cinética de activación y recuperación e inactivación de los canales lentos. Ejem: (-)Verapamil, Diltiazem y Perhexiline (12).

Efecto de la circulación coronaria y sistémica: La Nifedipina es el más activo de los compuestos disponibles y es varios cientos de veces más activo que la papaverina en inducir relajación en el músculo liso vascular. Sabiéndose que en perros la nifedipina incrementa el diámetro de las arterias coronarias y arteriolas, causando preferentemente dilatación coronaria y en relación con esto, incrementa en el flujo sanguíneo coronario.

Los agentes que bloquean el canal lento de Ca^{++} , dilatan la arteria pulmonar, Hepática, Femoral, Renal y Mesenterica superior. Estudios comparativos en perros, muestran un efecto vasodilatador de Nifedipina, Verapamil y Perhexiline, mostrando que incrementan el flujo sanguíneo en la arteria femoral, se-

guide por la coronaria, renal y mesenterica superior.

Comparación del efecto hemodinámico de los bloqueadores del canal lento de calcio con nitratos: La acción de los nitratos al inducir relajación es mucho más rápida que la observada con los bloqueadores del canal de Ca^{++} ; la relajación es siempre incompleta, al igual que en altas concentraciones de nitratos, hay una contractura residual de 20% a 40%. Distinto es el efecto de los bloqueadores del canal de Ca^{++} . La relajación inducida por los nitratos es transitoria, así que en muchos casos, el tono vascular coronario se recobrará aún con la presencia de nitratos. Al adicionarse Ca^{++} inmediatamente el efecto de los nitratos se neutraliza.

Los nitratos y los bloqueadores del canal de Ca^{++} también difieren en su efecto en la resistencia arterial y la capacitancia venosa. El efecto primario de los bloqueadores del canal de Ca^{++} es disminuir la resistencia arterial, aunque este concepto no está enteramente establecida, muchos investigadores agregan que los bloqueadores del canal de Ca^{++} tienen escaso efecto sobre la capacitancia venosa. En el otro caso los nitratos causan dilatación especialmente en la capacitancia venosa y ejercen menor efecto sobre la resistencia arterial. Los bloqueadores del canal de Ca^{++} también pueden ser considerados por su mayor efecto periférico en la postcarga, los nitratos tienen efecto en la precarga y postcarga.

Efecto en la contractilidad miocárdica: Todos los bloqueadores del canal de Ca^{++} ejercen una clara inhibición de la contractilidad dependiendo de la dosis, que puede ser reversible incrementando la concentración de Ca^{++} extracelular.

El efecto inotrópico negativo de los bloqueadores del canal de Ca^{++} es, en orden decreciente: Nifedipina, Verapamil, Diltiazem y Perhexiline; asociado con el efecto inotrópico negativo dependiendo de la dosis, disminuye el consumo de oxígeno por el miocardio. Sin embargo altas dosis producen un grado de dilatación arterial periférica y el efecto inotrópico negativo directo es compensado por el efecto reflejo de los barorreceptor que responden como inotrópicos positivos y taquicardia (15).

Hay que mencionar que dosis bajas de bloqueadores del canal de Ca^{++} que producen vasodilatación, pueden ser insuficiente para producir un efecto inotrópico negativo.

Efecto hemodinámicos comparativos: La nifedipina es el agente más potente y el de menos potencia es el perhexiline, siendo el verapamil y diltiazem intermedios, esto tomado en base de sus efectos: a) acción inotrópica negativa, b) acción cronotrópica negativa, c) acción dromotrópica negativa, d) acción vasodilatadora.

Sus diferencias consisten en:

La nifedipina es un potente vasodilatador originando por reflejo una respuesta potente beta-adrenérgica, balanceando el efecto inotrópico, dromotrópico y cronotrópico negativo (15), por consiguiente, el efecto de la nifedipina es vasodilatación pura.

En contraste, el verapamil que ejerce el mismo grado de vasodilatación que la nifedipina, produce eminente efecto dromotrópico negativo y la actividad beta-adrenérgica inducida por reflejo puede no ser suficiente para balancear el efecto electrofisiológico directo, el verapamil y diltiazem causan prolongación de la conducción del estímulo auriculoventricular y prolongación de la función del periodo refractario del nodo AV; La nifedipina no tiene efectos significantes en estas variables, por lo que la administración de verapamil o diltiazem como vasodilatador coronario puede causar disturbios en la conducción AV, por consiguiente, el verapamil es más bien usado a bajas dosis con efecto antiarrítmico particularmente en el nodo AV, con pequeñas consecuencias hemodinámicas (16).

El efecto inotrópico negativo del verapamil puede ser potenciado por los agentes beta-bloqueadores.

Efecto hemodinámico durante el reposo: El efecto de una dosis sistémica de nifedipina sobre el trabajo latido del ventrículo izquierdo (dP/dt) es variable.

Después de 10 mg. de nifedipina dada por vía sublingual - el dP/dt baja ligeramente. Después de 20 mg. no obstante con el reflejo beta-adrenérgico, por la disminución de las resistencias vascular periférica el dP/dt aumenta ligeramente.

Padelatti y cols.(17) estudiaron la electrofisiología sobre el efecto de 20 mg. de nifedipina sublingual en pacientes en reposo, concluyendo que el automatismo intrínseco, la función del nodo sinusal y nodo AV, así como la conducción del His --

Purkinje fueron inalterados después de la administración. El ritmo cardíaco aumentó; sin embargo, esto puede ser secundario al reflejo simpático activado.

Efecto hemodinámico durante el ejercicio: El efecto hemodinámico de los bloqueadores del canal de Ca^{++} resulta de un efecto complejo ya sea directo o reflejo.

La nifedipina aumenta el aporte de oxígeno al miocardio - por vasodilatación coronaria y disminución de las demandas en el consumo de oxígeno por disminución de la postcarga. El verapamil, diltiazem y perhexilina ejercen un efecto similar en - aumento del aporte de oxígeno y también por disminución en las demandas de oxígeno, así como disminución de la frecuencia cardíaca y de la postcarga.

En base a lo anterior, los bloqueadores del canal de Ca^{++} son usados en diversas alteraciones cardiovasculares (7):

1.- Angina vasoespástica.

a) Angina de Prinzmetal.

b) Angina inducida por esfuerzo con elevación del ST.

c) Angina de umbral variable.

d) Angina temprana post-infarto.

2.- Angina estable e inestable.

3.- Infarto agudo del miocardio.

4.- Arresto miocárdico inducido por cirugía.

5.- Arritmias (verapamil)

a) Taquicardia paroxística supraventricular.

b) Fibrilación auricular.

c) Floter auricular.

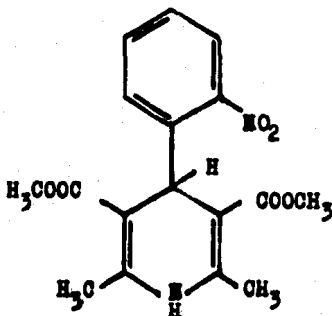
- 6.- Hipertensión sistémica.
- 7.- Hipertensión pulmonar.
- 8.- Falla cardíaca congestiva.
- 9.- Cardiomiopatía hipertrófica.

NIFEDIPINA

Farmacología: La nifedipina pertenece a una nueva clase de -
sustancia, la 1,4-dehidropiridina, la cual fué primeramente
sintetizada por Bossert y Vatez (16).

El grupo NO_2 - en la posición orto del anillo de Benceno le
da la potencia farmacológica a la nifedipina.

La estructura química de la nifedipina es:



4-(2-nitrofenyl)-2,6 dimetil-3,5-dicarbomethoxy-1,4-dihidropi-
ridina.

Farmacocinesis: Después de la administración oral o sublingual de la nifedipina, la droga es absorbida en un 90%. Detectándose en el suero a los 3 min. en la administración sublingual y 20 min. después de la administración oral. El pico de concentración sérica máxima ocurre de 1 a 2 horas después de la administración oral. El 90% de la droga circulante se une a las proteínas. Aproximadamente el 75% de la droga es eliminada por vía renal y cerca del 15% a través del tracto gastrointestinal. Su vida media en plasma es de 4 a 5 horas. (19).

Mecanismo de acción: Para evitar repeticiones a lo antes mencionado se observan dos vías en que la nifedipina puede contrarrestar la isquemia al miocardio. Una por su acción compleja a nivel hemodinámico y la otra, por protección a la membrana contra un exceso de flujo de Ca^{++} .

Los mecanismos hemodinámicos que conciernen a los diferentes cambios cardiovasculares son los responsables de un efecto anti-isquémico. El principal sitio de acción es la pared vascular y el músculo cardíaco, la dilatación de las arterias produce una disminución de la resistencia vascular periférica y por consecuencia una disminución en la postcarga. La acción dilatadora de los vasos coronarios incrementa el flujo, particularmente en las colaterales de las áreas menos perfundidas.

Los barorreceptor activados al presentarse cambios de presión-volumen, por la acción vasodilatadora de nifedipina influyen en el trabajo miocárdico y modulan la acción inhibitoria de nifedipina en el músculo cardíaco.

Efectos indeseables: Generalmente son producidos por su efecto vasodilatador. En un número de 4,863 pacientes estudiados (19), se presentaron los siguientes efectos:

7.2% Cefalea.

5.3% rubor.

3.3% Náuseas y vómito.

3.1% Mareo y vértigo.

1.9% Alteraciones gastrointestinales (ardor gástrico, dispepsia, malestar gástrico).

1.0% Palpitación.

0.6% Depresión

0.6% Edema en piernas.

0.5% Hipotensión.

La nifedipina no altera la función pulmonar, hepática o renal, y tampoco al sistema hematopoyético.

La nifedipina puede ser combinada con otras drogas como digitálicos, anticoagulantes, hipoglucemiantes, furosemide sin presentarse problemas. En combinación con antihipertensivos y Beta-bloqueadores su efecto es aditivo en relación a la reducción de la presión sanguínea. Su combinación con nitratos es ventajosa cuando se requiere reducir la precarga.

Indicaciones y Dosis: La nifedipina es usada para la prevención del espasmo arterial coronario en pacientes con angina variante y también tiene algo de valor en la angina clásica. Su diferencia a con otros bloqueadores del canal de Ca^{++} es que pug

de asociarse con Beta-bloqueadores con relativa seguridad para mayor beneficio terapéutico. La nifedipina también puede ser de valor en el tratamiento de la angina inestable, en el infarto agudo del miocardio y en la hipertensión. La nifedipina no es usada como el verapamil en el tratamiento de la taquiarritmia supraventricular.

La dosis usada es de 10 a 30 mgs. de nifedipina 3 a 4 veces al día, con una dosis máxima de 120 mgs. diarios. La administración de la droga cada 4 horas puede ser necesaria si los síntomas recurren antes de las 6 u 8 horas después de la dosis.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 52 pacientes adultos de ambos sexos entre los 20 y 80 años de edad, con hipertensión arterial sistémica moderada y grave que acudieron al C.H. Dr. Fernando Quiroz G. del ISSSTE, en las áreas de consulta externa, urgencias, hospitalización y Unidad de Cuidados del Paciente Crítico.

A todos los pacientes estudiados se les efectuó una historia clínica completa y toma de ECG a los que se les detectó arritmia y otro tipo de alteración durante la exploración. La hipertensión arterial fué registrada con un esfigmomanómetro estandar de mercurio, tomándose antes de la administración del medicamento y a los 5, 15, 30 y 45 min. después de la toma así como la frecuencia cardíaca en clinostatismo y ortostatismo.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos:

Grupo A: 22 pacientes con presión diastólica igual o menor de 110 mm de Hg. administrándose 10 mgs. de Nifedipina por vía sublingual.

Grupo B: 30 pacientes con presión diastólica mayor de 110 mm de Hg. administrándose 20 mgs. de nifedipina por vía sublingual.

En caso de requerirse una segunda dosis, esta se administró de acuerdo a la presión arterial registrada a los 45 min. de la primera dosis.

Ninguno de los pacientes recibió otro tipo de medicamento antes y durante el estudio.

En todos los pacientes se anotó los efectos secundarios que presentaron por efecto del medicamento, y al final del estudio se efectuó una exploración física completa y ECG en los que lo requirieron.

Se excluyeron los pacientes portadores de crisis hipertensiva, alteraciones en el estado de conciencia o con encefalopatía hipertensiva así como los que presentaron insuficiencia cardíaca.

Se previó en todos los pacientes los riesgos inherentes a que se someterían y afortunadamente no se presentó ningún contratiempo, tampoco se puso en peligro la vida de los pacientes por motivo del protocolo ya que no se fundamenta desde el punto de vista ético.

El análisis estadístico en ambos grupos fue calculado con la desviación estandar (S) y de esta forma efectuar una medida estadística comparativa de promedios (\bar{X}) de ambos grupos por la T de Student y obtenerse en la tabla de distribución la significancia. Los niveles de $P < 0.01$ fue considerado significativo.

RESULTADOS:

Se estudiaron un total de 52 pacientes con hipertensión arterial sistémica, dividiéndose en dos grupos:

Grupo A, correspondieron 22 pacientes con hipertensión arterial moderada. (tabla 1)

Grupo B, correspondieron 30 pacientes con hipertensión arterial grave. (tabla 1)

TABLA 1

Características de los pacientes	Sexo		Edad	Dosis
	M	F	\bar{X}	Nifedipina
Grupo A (N=22), PAD \leq 110 mm Hg.	5	17	50.3 \pm 27	10 mgs.
Grupo B (N=30), PAD $>$ 110 mm Hg.	13	17	59.4 \pm 20	20 mgs.

PAD=Presión arterial diastólica.

Considerando los dos grupos, la causa de la hipertensión arterial de los pacientes estudiados fué la siguiente:

- Hipertensión esencial 73 %
- Enfermedad renal crónica 11.5%
- Síndrome de Cushing 3.8%
- Efecto de masa intracraneal 1.9%

Aunque estas cifras no correlacionan con las mencionadas en la literatura mundial debido a que en nuestro hospital es un centro hospitalario de concentración por lo que observamos formas secundarias de hipertensión con una frecuencia hasta 20%, que evidentemente no pueden aplicarse a la población general.

La sintomatología que presentaron los pacientes estudiados como consecuencia de su hipertensión arterial fué la siguiente:

Cefalea	51.9%	27 pacientes
Ticnitus	19.2%	10 "
Fosfenos	17.3%	9 "
Asintomáticos	13.4%	7 "
Epistaxis	11.5%	6 "
Mareo	9.6%	5 "
Parestesia	7.6%	4 "
Palpitación	3.8%	2 "

En el Grupo "A" las cifras de presión arterial sistólica a los 30 min. de la administración de 10 mgs. de nifedipina por vía sublingual, variaron de un máximo de 160 mm Hg a un mínimo de 110 mm Hg, para una media de 132.7 ± 23 . (tabla 2)

Las cifras de presión diastólica a los 30 min. variaron de un máximo de 105 mm Hg. a un mínimo de 70, para una media de 82.5 ± 18 . (tabla 2)

El promedio de reducción de la presión sistólica a los 30 minutos despues de la administración de nifedipina fué de 43.2 ± 13 mm Hg. (24.5 por ciento) de los valores de la presión sistólica al iniciarse el tratamiento con un valor de p muy significativo (menor de 0.001), y los valores de presión diastólica registraron una disminución promedio de 25.9 ± 6 (23.8%) de los valores iniciales de la presión diastólica con un valor de p significativo (p menor de 0.005). (tabla 2).

La frecuencia cardíaca en el grupo "A" a los 30 min. de la administración de nifedipina por vía sublingual, variaron de un máximo de 112 latidos/min. a un mínimo de 74 latidos/min. para una media de 94 ± 18 lat./min. como promedio de aumento de la frecuencia cardíaca del 6.8%, correspondiendo a 6 latidos de aumento por minuto en relación a la frecuencia cardíaca iniciales.

TABLA 2

Efecto de Nifedipina 10 mgs. sublingual en pacientes con hipertensión moderada.

Grupo "A"

	PA Sistólica mm Hg.	PA Diastólica mm Hg.	F.C. Lat/min.
Antes del Estudio:	175.9 ± 36	108.4 ± 12	88 ± 18
Después de nifedipina: 30 mins. 10 mgs.	132.7 ± 23	82.5 ± 16	94 ± 18
Diferencia:	- 43.2 ± 13	- 25.9 ± 6	+ 6
Porcentaje de efecto:	- 24.5 %	- 23.8 %	+ 6.8%
Significancia:	$p < 0.001$	$p < 0.005$	NS

NS=No Significativo

En el Grupo "B" las cifras de presión arterial sistólica a los 30 min. de la administración de 20 mgs. de nifedipina por vía sublingual, variaron de un máximo de 170 mm Hg. a un mínimo de 110 mm Hg. para una media de 152.6 ± 20 (tabla 3).

Las cifras de presión diastólica a los 30 min. variaron de un máximo de 110 mm Hg. a un mínimo de 80 mm Hg. para una media de 91.5 ± 10 mm Hg. (tabla 3).

El promedio de reducción de la presión sistólica a los 30 min. después de la administración de nifedipina fue de 46.4 ± 15 mm Hg. (23.3 %), de los valores de la presión sistólica al iniciarse el tratamiento con un valor de p muy significativo - - (menor de 0.001), y los valores de la presión diastólica registraron una disminución promedio de 31.1 ± 2 mm Hg. (25.3%), de los valores iniciales de la presión diastólica con un valor de p muy significativo (p menor de 0.001). (tabla 3)

La frecuencia cardíaca en el grupo "B" a los 30 min. de la administración de nifedipina por vía sublingual (20 mgs.), variaron de un máximo de 100 latidos/minuto a un mínimo de 76 lat./min. para una media de 90.1 ± 12 lat./min. la frecuencia cardíaca aumentó un promedio de 6.1 ± 3 lat./min. correspondiendo a un 7.9% de aumento por minuto a la frecuencia cardíaca iniciales.

de los pacientes estudiados se observó que en 3 pacientes del grupo A y 4 pacientes del grupo B no presentaron cambios en la frecuencia cardíaca lo que indica un 13.3 % de los pacientes estudiados la nifedipina no alteró la frecuencia cardíaca.

Tres pacientes del grupo B requirieron una segunda dosis de Nifedipina por presentar pobre respuesta en la primera dosis, controlándose la TA con esta segunda dosis.

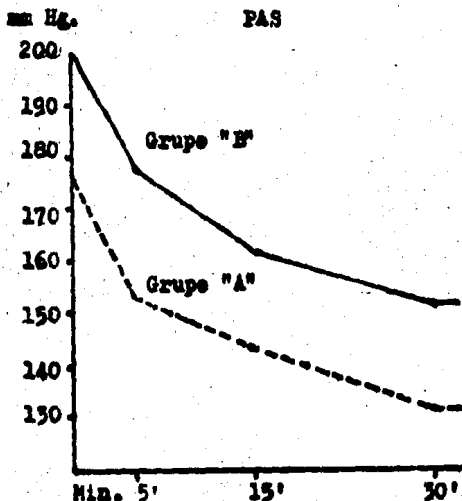
TABLA 3

Efecto de nifedipina 20 mgs. sublingual
en pacientes con hipertensión grave.

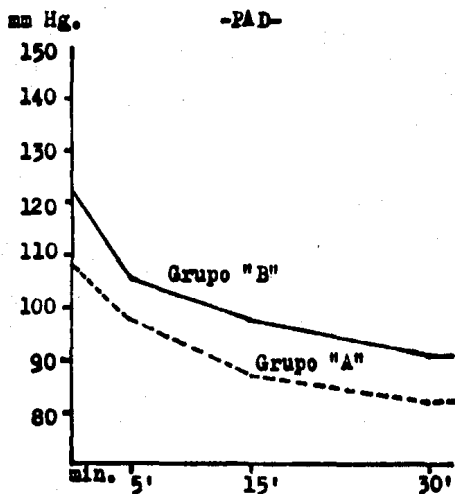
Grupo "B"

	PA Sistólica mm Hg.	PA Diastólica mm Hg.	F.C.-- Lat/min.
Antes del estudio:	199±35	122.6±12	84±15
Después de Nifedipina: 20 mgs. sublingual.	152.6±20	91.5±10	90.1±12
Diferencia:	- 46.4±15	- 31.1±2	+ 6.1±3
Porcentaje de efecto:	- 23.3 %	- 25.3 %	+ 7.9 %
Significancia:	p<0.001	p<0.001	NS

NS=No Significativo

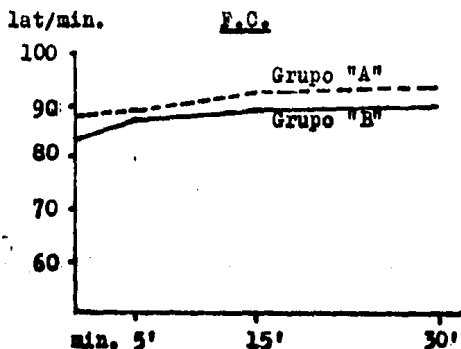


Gráfica 1: Curva gráfica comparativa de la presión arterial sistólica.



Gráfica 2: Curva gráfica comparativa de la presión arterial diastólica.

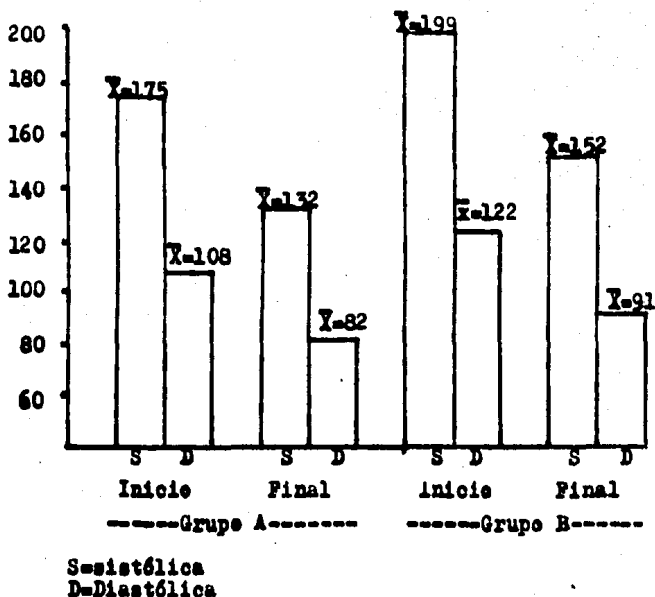
Como se observa en las gráficas 1 y 2, la presión arterial sistólica y diastólica del grupo A y B descienden progresivamente después de la administración de nifedipina por vía sublingual, siendo más pronunciado su descenso a los 5 min. y manteniéndose a los 30 min., es importante señalar que las dos curvas guardan una relación equidistante entre una y otra lo que indica que aunque se dobla la dosis de nifedipina en el grupo B (20 mg.) el grado de descenso de la PA fue prácticamente el mismo que para el grupo A, esto mismo se puede observar en las tablas 2 y 3 en relación al promedio en descenso, en mm Hg. de ambos grupos.



Gráfica 3: Curva comparativa de la frecuencia cardíaca.

En la gráfica 3 se observa la relación de ascenso de la FC en ambos grupos, apreciándose que aunque el grupo "B" recibe 20 mgs. de nifedipina, en relación al grupo "A", el grado de ascenso prácticamente no varió, siendo la diferencia en relación a la FC de inicio de 6 a 7 latidos/min. lo que no es significativo para ambos grupos.

En la gráfica 4; por medio de columnas, se comparan el resultado comparativo al inicio y final del tratamiento para el control de la hipertensión arterial sistémica del grupo "A" y "B", en las que claramente se observa la eficacia del medicamento para el control de la presión arterial. Demostrándose que el descenso de la tensión arterial del grupo A (10 mgs.) con el grupo B (20 mgs.) presentó casi el mismo grado de reducción.



Gráfica 4: Cifras de presión arterial sistólica y diastólica de ambos grupos.

Reacciones adversas: En general ambas dosis de nifedipina fueron bien toleradas. Presentando en el grupo "A" solo dos pacientes rubicundes facial (9 %).

En el grupo "B"; cuatro pacientes presentaron rubicundes facial y dos pacientes, hipotensión postural sintomática después de recibir 20 mgs. de nifedipina, correspondiendo en total un 20% de efectos secundarios en el grupo B.

Considerando los dos grupos el porcentaje de efectos secundarios fué:

11.5 %	Rubor.
3.8 %	Hipotensión.

ESTA TESTS NO DEBE
SALIR DE LA BUREL

DISCUSION:

En 1972, Murakami y cols.(20) publicaron los primeros resultados en el tratamiento de la hipertensión arterial con nifedipina y, en 1978, Kyuse Aeki y cols.(21), reproducen satisfactoriamente estos resultados, utilizando la nifedipina sola e asociada a betabloqueadores y/o diuréticos. Posteriormente Olivari y cols (22), en experiencias agudas, confirman en hipertensos esenciales, estos resultados favorables y con efectos laterales mínimos.

En el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica con vasodilatadores son deseables los efectos sobre las resistencias sistémicas, sobre todo en los casos que cursan con gasto cardíaco normal o reducido, y particularmente útiles en los casos en que existe función ventricular izquierda alterada por la cardiopatía hipertensiva misma, e cuando el padecimiento se acompaña de enfermedad coronaria obstructiva. Todos los vasodilatadores tienen acciones reflejas inmediatas y tardías sobre la frecuencia cardíaca en mayor o menor grado, y en pacientes con coronariopatía obstructiva este efecto es indeseable si no se obtiene paralelamente una reducción significativa de la resistencia coronaria y un aumento del flujo coronario. La acción de la nifedipina, tanto sobre la circulación coronaria como por sus efectos sobre las arteriolas sistémicas, tiene una clara indicación para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica, tanto por el efecto sobre la postcarga como por la - -

mejoría obtenida en la circulación coronaria, en especial en -
pacientes en los que la tensión parietal del ventrículo izquier-
do es elevada o en los pacientes que cursan con obstrucciones -
coronarias significativas. La experiencia informada con nifedipina en formas moderada y grave de hipertensión por Olivari y -
Guazzi (22), se comprobó en nuestro grupo de pacientes, en los
que los resultados más manifiestos y estadísticamente significa-
tivos se observaron en pacientes con hipertensión sistémica de
grado moderado.

En los pacientes con hipertensión grave (grupo B), aunque los
valores fueron estadísticamente significativos para la reacción
a la nifedipina la comparación con la reacción de las cifras -
con el grupo A no mostró diferencias importantes. Y sin embargo
aumentaron los efectos secundarios por la nifedipina.

A este respecto, debe señalarse que para el tratamiento de -
estos casos de hipertensión grave, es aconsejable administrar -
10 mgs. de nifedipina y si es necesario valer una segunda do-
sis a los 45 min. después de la primera administración.

En el estudio se incluyeron dos pacientes que presentaron -
hipertensión arterial sistémica secundaria por efecto de masa
intracraneal observándose un efecto nulo a la acción de la ni-
fedipina.

CONCLUSIONES:

La nifedipina tiene efectos benéficos y estadísticamente -
significativos para el tratamiento de la hipertensión arterial
sistémica de grados moderado y grave.

En casos en que ocurran simultáneamente hipertensión sisté-
mica y cardiopatía isquémica por enfermedad coronaria obstruc-
tiva, existe una clara indicación para el uso de nifedipina por
sus efectos sobre la circulación coronaria y sus efectos sobre
las resistencias sistémicas.

Los resultados de este estudio sugieren que la administra-
ción sublingual de nifedipina puede con efectividad y seguridad
tratar una emergencia hipertensiva. Con una rápida acción ini-
cial y una vía de administración fácil.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- E. Braunwald, Tratado de Cardiología, Vol.I, 1983
- 2.- Freis, E.D.; Rose, J.C.; Higgins, T.E. y cols. The hemodynamic effects of hypotensive drugs in man. *Circulation*, 1953; 8:199.
- 3.- Guazzi, M.; Olivari, M.; Pelese, A. y cols.: Nifedipine, - a new antihypertensive with rapid action. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1977; 22:528.
- 4.- Jay H. Stein; *Medicina Interna*, Tomo 1, 1983. pg.655.
- 5.- V.A. cooperative study on antihypertensive agents. *JAMA*, 1970; 213:1143.
- 6.- MacGillivray, I., Rose, G. A., and Rowe, B.: Blood pressure survey in pregnancy. *Clin Sci.* 37:395, 1969.
- 7.- Eugene Braunwald, M.D. Mechanism of action of Calcium-Channel-Blocking Agents. *The new Eng. J. of Med.* Dec. 23, 1982.
- 8.- Stone PH, Antman EM, Muller JE, Braunwald E. Calcium Channel Blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders Hemodynamic effects and clinical application. *Ann Intern Med.* 1980; 93:886-904.
- 9.- Fleckenstein A. Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle. *Annu Rev. Pharmacol Toxicol.* 1977; 17:149-66.
- 10.- Elliott M. Antman, M.D.; Peter H. Stone, M.D.; James E. Muller M.D.; and E. Braunwald. M.D. Boston Massachusetts. Calcium channel blocking agent in the treatment of cardiovascular disorders. part. I Basic and Clinical electrophysiologic effects. *Ann of Int. Med.* 1980; 93:875-885.
- 11.- Katz AM, Reuter H. Cellular calcium and cardiac cell death. *Am J. Cardiol.* 1979, 44:188-90. Ed.
- 12.- Henry PD, Calcium ion (Ca++) antagonists: mechanism of action and clinical applications. *Prac Cardiol.* 1979; 5:145-56.

- 13.- Coraboeuf E. Ionic basis of electrical activity in cardiac tissues. *Am. J. Physiol.* 1976;234:H101-16.
- 14.- Isenberg G. Cardiac Purkinje fiber: Ca^{++} , controls steady state potassium conductance. *Fluegers Arch.* 1977;271:71-6
- 15.- Schmier J, Bruckner UB, Mittman U, Wirth MH, Intercoronary collaterals and intramyocardial blood distribution in dogs following nifedipine administration compared with controls the third international Adalat symposium, Amsterdam: - *Excerpta Medica*; 1976:42-9.
- 16.- Singh BN, Collett JT, Chew CYC. New perspectives in the pharmacologic therapy of cardiac arrhythmias. *Prog. Cardiol. vasc. Dis.* 1980;2:243-301.
- 17.- Padeletti L, Franchi F, Brat A, Dabissi MD, Michelucci A. The cardiac electrophysiologic effects of nifedipine. *Int. J. Clin Pharmacol. Biopharm.* 1979;17:290-3.
- 18.- Bossert, F. and Vater, W. (1971): *Naturwissenschaften*, 58, 578.
- 19.- G. Kroneberg and R. Krebs. International Adalat Symposium, 4th, Paris, 1979.
- 20.- Murakami M, Murakami E, Takekoshi N. et.al. antihypertensive effect of 4(2 nitrophenyl),2,6 dimethyl,1,4 dihydroxipirine 3,5 dicarbonic acid, dimethyl ester, a new coronary dilator. *Heart J.* 13:128,1972.
- 21.- Kyuso Aeki, Shuta Kendo, Akihirochisuki, et.al. Antihypertensive effect of cardiovascular Ca^{++} antagonist in hypertensive patients in the absence and presence of beta-adrenergic blockade. *Am Hart J.* 96:218, 1978.
- 22.- Olivari M T, Bartorelli C. Poless A, et.al. Treatment of Hypertensive with nifedipine, a calcium antagonistic agent *Circulation* 59: 1056, 1979.
- 23.- Susan Beer, M.D. cols. Efficacy of sublingual nifedipine in the acute treatment of systemic hypertension. *Chest*, - 79: 5, May, 1981. 571-74.