

11202
29-73



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Centro Médico Nacional
IMSS

INTERACCIONES CLINICA DE ANESTESICOS GENERALES
CON BLOQUEADORES DE LOS CANALES DEL CALCIO
EN PACIENTES QUIRURGICOS.

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

presenta

Dra. María Teresa Silva Escorcía



TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

México, D. F.

Febrero 1988



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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

	Páginas.
1.- INTRODUCCION.	1.
2.-CALCIO Y BLOQUEADORES DEL CALCIO	2.
3.-ESTRUCTURA BIOTRANSFORMACION Y FARMACOCINETICA	7.
4.-ACCIONES CARDIOVASCULARES	11.
5.-USOS PERIOPERATORIOS	17.
6.-INTERACCIONES DE LOS BLOQUEADORES DE LOS CANALES DEL CALCIO EN PACIENTES QUIRURGICOS	29.
7.-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	36.

INTRODUCCION

El manejo anestésico del paciente con patología cardiovascular y respiratoria ha manifestado gran preocupación a los anestesiólogos por los grandes eventos que aguardan durante el acto anestésico/quirúrgico, ya que la labilidad para presentar desajustes por efectos ya sea, de los agentes anestésicos, de su patología ó de los cambios suscitados por la cirugía, de cualquier forma el médico ha tratado de prevenir y controlar estas situaciones utilizando una serie de fármacos que actúan a nivel de los terrenos antes mencionados. Es por esto, que en las últimas décadas se ha descubierto un grupo de diversos compuestos que actúan provocando un bloqueo específico en la entrada de los iones de calcio al cruzar los canales de las membranas celulares, y que guardan implicaciones importantes en la terapéutica cardiovascular.

Estos fármacos han recibido una serie de nominaciones que entre las mas comunes están: Bloqueadores de los canales lentos del calcio, Bloqueadores de la entrada del calcio. Antagonistas del calcio, etc^{1,2,3,4} Incluyen: Al verapamil, nifedipina, diltiazem, perexilina, prednilamina y lidoflaxina. Los primeros han sido estudiados más extensivamente y valorados ampliamente. De estas, la nifedipina es el más activo de estos compuestos y es 10 veces más potente que el verapamil⁵ en provocar relajación de los vasos coronarios, así como efectos vasodilatadores periféricos y también tiene un menor efecto sobre el sistema de conducción atrio/ventricular⁶.

Es por esto, que nuestro objetivo está dirigido a describir sus acciones farmacológicas, usos, e implicaciones clínicas para los anestesiólogos.

CALCIO Y BLOQUEADORES DEL CALCIO.

El calcio regula un vasto espectro de funciones biológicas de suma importancia en su participación fisiológica en las altamente especializadas funciones de automatismo, conductividad y contracción del músculo esquelético y cardiaco.

La concentración intracelular del calcio en el músculo liso se mantiene en una concentración menor de $10^{-7}M$ por medio de una expulsión activa contra un gradiente electroquímico a través de una membrana plasmática esencialmente impermeable. Con la activación del receptor y/o despolarización de la membrana, la permeabilidad de la membrana al calcio se incrementa, el calcio fluye hacia adentro de la célula. Adicionalmente el calcio se libera de los almacenes intracelulares, contribuyendo al incremento de la concentración citoplásmica de calcio. Conforme la concentración intracelular de calcio sube por arriba de $10^{-6}M$, el calcio se une al calmodulium, el cual forma entonces un complejo con miosina/kinasa, activando la miosina y permitiendo que la miosina y la actina hidrolicen el ATPc. Como resultado de su arreglo intracelular, los filamentos de la miosina y la actina se deslizan de uno a otro, produciendo contracción⁷ (fig 1 y 2).

En el músculo cardiaco y estriado el calcio refleja la inhibición del complejo troponina/tropomiosina en el cruce con actina y la miosina. En el músculo liso el receptor protéico es el calmodulium más que la troponina, la cual por lo tanto activa una miosina/kinasa hacia la fosforilación de la miosina en su cadena ligera, solamente la forma fosforilada puede unirse a la actina dando como resultado tensión y acortamiento. El calcio es también necesario para activar la ATPasa que provee energía para la contracción catalizando el ATP. De acuerdo a la relación de esta unión la concentración de calcio en el sarcoplasma disminuye rápidamente, este mecanismo ha sido mejor descrito en el músculo estriado⁸. En el retículo sarcoplásmico es el mayor almacenamiento de calcio intracelular, orga-

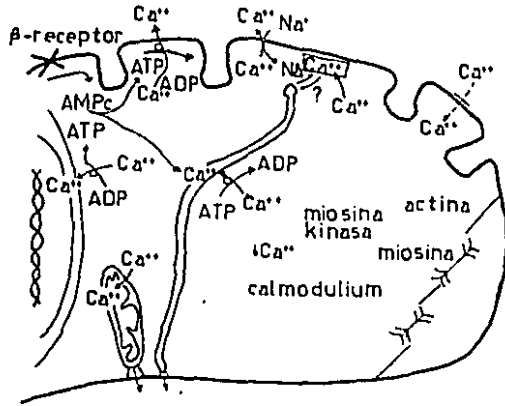


Fig 1.- Mantenimiento de las concentraciones bajas del Ca^{++} in traccular. La membrana plasmática es impermeable al Ca^{++} .

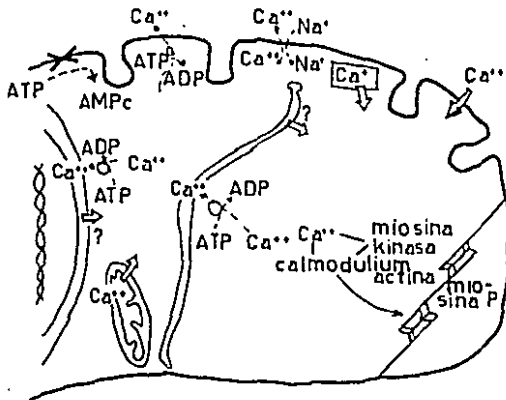


Fig 2.- Aumento de Ca^{++} intracelular: La despolarización o tratamiento con vasoconstrictores (noradrenalina) incrementan la permeabilidad de la membrana al Ca^{++} , produciendo un influjo intracelular.

nelos y en el músculo esquelético y puede reciclar el calcio intracelular, la mitocondria también puede almacenar calcio pero parece solo actuar como amortiguador y no como un paso básico.

El calcio juega un papel fundamental en la excitación, contracción y contracción/excitación conjunta de todos los músculos. En la excitación el calcio es necesario para los cambios en el potencial de membrana durante la actividad del músculo cardíaco. La función del calcio es distinta que la del sodio y potasio durante la excitación, la movilización del sodio a través de los canales "rápidos" al interior de la célula, así como el movimiento del calcio a través de los canales "lentos" contribuyen a la formación del potencial de acción. Los canales "lentos" son 100 veces más selectivos para el calcio que para el sodio y el potasio. En la célula contráctil ventricular, el movimiento del calcio contribuye mayormente a la placa del potencial de acción en la fase 2⁹ (fig 3).

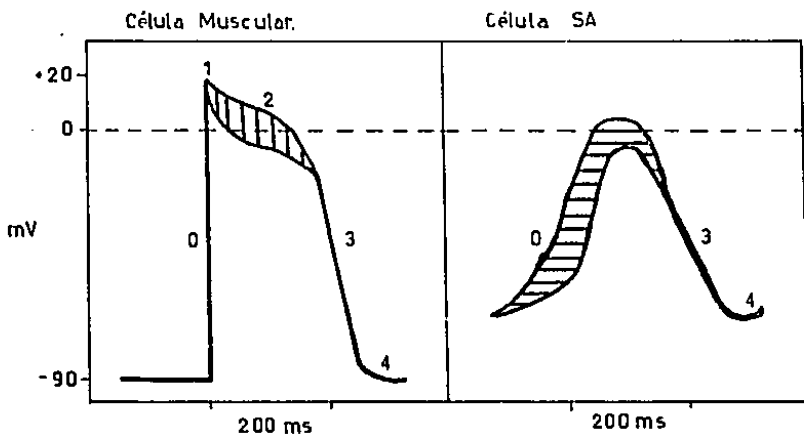


Fig 3.-Representación esquemática de la acción del Ca^{++} en la formación del potencial de acción en la célula contráctil ventricular y la célula del nodo seno auricular.

El aumento en la permeabilidad del sodio que causa una despolarización explosiva observada es consecuencia de la apertura de los canales de la membrana. Se encuentran en una porción adelgazada de la membrana, de manera que parece más un orificio que un canal. Cada canal mide por lo menos 3.1 por 5.1 Å en corte transversal, tamaño suficiente para permitir el paso del ión sodio con tres moléculas de agua. Probablemente el canal está tapizado por ocho oxígenos de los cuales dos pertenecen a un ácido carboxílico ionizado. La puerta del canal está controlada por un calcio, de forma, que un exceso de calcio impide el aumento en la permeabilidad que normalmente se produce al caer el potencial de membrana.

La apertura de los canales a través de la pared del axón también aumenta la permeabilidad para el potasio. Las vías de paso del sodio y del potasio son estructuras independientes. Para el potasio son conductos a través de los cuales pueden difundir concomitantemente 4 ó 5 iones uno tras otro, rodeados de sus moléculas de hidratación. El que las vías de paso del potasio se parezcan a conductos les da una conductancia mucho menor que la conductancia de las vías de paso del sodio. Sin embargo éstas son 50 veces menores que las del potasio en número y la diferencia de la suma de las conductancias de las vías de paso abiertas de cada uno de ellos es pequeña¹⁰.

Una supresión de la corriente interna del calcio ha sido demostrada "in vitro" al administrar medicamentos. La nifedipina es una molécula con carga que puede ser "tapón" del canal, así mismo reduce el número de los canales de activación. Se sabe poco aún acerca de su sitio de acción del diltiazem y verapamil pero pueden actuar en forma similar a los anestésicos locales preferentemente con la despolarización (1.6 veces más que la procaína) lo cual significa que puede afectar no solamente los canales "lentos" sino también los "rápidos".

Los agentes bloqueadores de los canales del calcio también ac--

túan en el influjo del calcio transmembrana, pero también indirectamente neutralizando los efectos de las catecolaminas sobre los canales "lentos" (fig 4). En contraste los agentes estimulantes receptores B adrenergicos selectivamente aumentan la entrada del calcio durante el proceso de excitación, actuando de manera inicial como una cascada de reacciones regulatorias de la membrana mediada por el AMPc, complejo que determina finalmente la magnitud de la entrada del calcio, los agentes B bloqueadores, además actúan sobre la afluencia del calcio a través de la membrana pero lo hacen indirectamente neutralizando los efectos promotores de las catecolaminas sobre los canales "lentos".

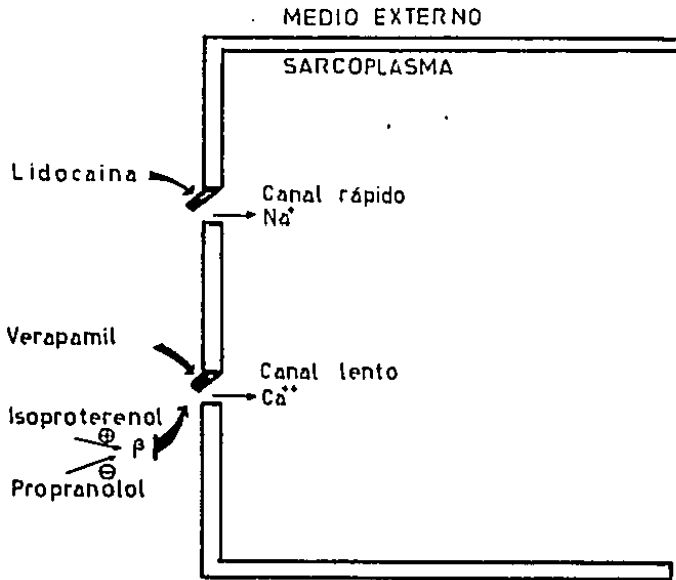


Fig 4.- Representación esquemática de la intervención farmacológica que cambia el flujo de calcio y sodio a través de la membrana celular.

ESTRUCTURA BIOTRANSFORMACION Y FARMACOCINETICA.

La lista de los bloqueadores de la entrada de calcio aumenta - constantemente con la síntesis de nuevos componentes, y el descubrimiento de las propiedades antagónicas del calcio entre las drogas antiguas de los distintos grupos farmacológicos (fenotiacina, - hexestrol, diazoxido y otros). La diversidad de su estructura es no table (fig 5), por ejem la nifedipina y el verapamil no se relacionan estructuralmente.

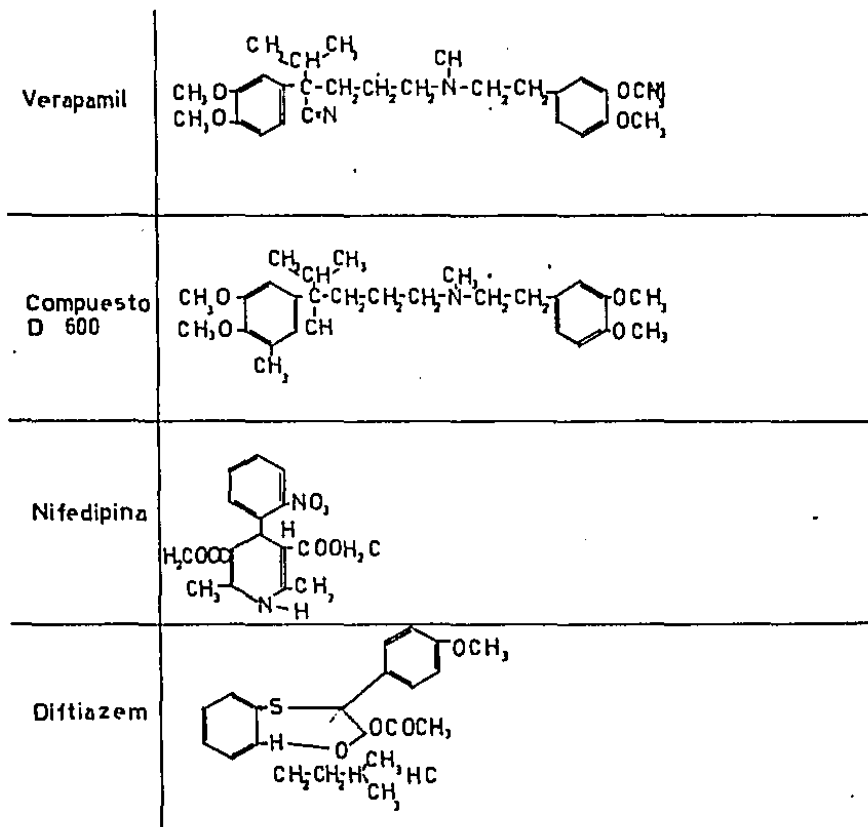


Fig 5.-Estructura química de algunos antagonistas del calcio.

El verapamil.- derivado sintético de la papaverina cuya preparación comercial es la mezcla racémica de los isómeros L y D con efectos predesibles, introducidos en 1962 como vasodilatador coronario, cinco años después se encontró que inhibe selectivamente los flujos transmembrana del calcio.

La biotransformación del verapamil ocurre a nivel hepático siendo aproximadamente el 80 al 90% de la droga y su almacenamiento se inicia en la circulación a través del hígado^{12,13}. La biodegradación consiste primeramente en una N-alkilación y sus metabolitos tienen del 5 al 10% de la actividad del compuesto primario. El metabolito activo es el norverapamil que al igual que la nifedipina y el mismo verapamil es altamente ligado a las proteínas y la presencia de otras drogas con aumento del índice de unión a las proteínas tal como el diazepam, lidocaina y propanolol aumentan significativamente la fracción libre activa del verapamil¹⁴.

La alfa vida media se encontró en el rango de 2 a 10 minutos (promedio 3.5 minutos), la beta vida media varió de 1.8¹⁵ a 5.3¹⁶ horas en pacientes sanos y por arriba de 13.6 horas en pacientes con enfermedad hepática.

La nifedipina.- derivado de la dehidropiridina sintetizada en 1968 e inicialmente utilizada como vasodilatador coronario obsoleto sin embargo sus propiedades bloqueadoras del calcio fueron establecidas sin demora.

La nifedipina se oxida con la luz y por lo tanto debe protegerse durante su uso y administración. Esta puede ser administrada por vía endovenosa de 5 a 15 mgr/kg ó por vía oral de 10 a 20 mgs y por vía sublingual de 10 a 20 mgs dosis única. Se une a las proteínas de 92 al 98%, se metaboliza en el hígado donde la nifedipina se oxida dando como resultado un ácido libre ó lactato, los metabolitos se han reportado como inactivos. El 80% de la dosis se excreta por vía renal y el 15% se elimina por tracto gastrointestinal. La vida media de la nifedipina se estudió con un modelo de dos compar-

timentos con una eliminación alfa de 150 a 180 minutos. Y una eliminación beta de 4 horas. Las concentraciones efectivas cardioactivas de nifedipina están entre 1 - 10 mcgr/ml.

El verapamil y la nifedipina tienen relativamente una vida corta en plasma, pero el verapamil tiene un metabolito activo de prolongada vida media que se acumula con la administración crónica, así, como en la enfermedad hepática y senilidad pueden disminuir la eliminación de éstos compuestos y la administración conjunta de drogas con alta afinidad por las proteínas plasmáticas pueden desplazar al verapamil y la nifedipina.

Las tres drogas poseen propiedades potentes de relajación en el músculo liso "in vitro", todas también son depresoras directas cardíacas. No obstante, en el animal intacto y en el humano, la nifedipina no tiene efecto virtual sobre la frecuencia cardíaca ó la conducción, mientras que, tanto el verapamil como el diltiazem tienen efecto en la frecuencia cardíaca y en la conducción aurículo ventricular (A-V) en parte como resultado de un bloqueo de los canales del sodio. Ninguna de las drogas afecta la despolarización ventricular. A dosis equipotentes de vasodilatación, hay más depresión cardíaca con verapamil y diltiazem que con nifedipina, tienen relación con dos factores: En primer lugar, porque es el más potente vasodilatador, la nifedipina produce una mayor disminución y como consecuencia puede modificar los efectos inotrópicos directos negativos. Secundariamente los efectos vasodilatadores producen más estimulación de los barorreceptores simpáticos mediatizados los cuales son modificados en algún grado por los efectos dromotrópicos y cronotrópicos negativos del verapamil y diltiazem. El resultado final es de menor de presión cardiovascular con nifedipina. Entre la variedad de los bloqueadores de los canales lentos del calcio, existe evidencia de vasodilatación selectiva en varios lechos vasculares, algunos derivados de la nifedipina parecen ser vasodilatadores más específicos en la circulación cerebral (nimodipina) y hay alguna evidencia de que el -

diltiazem puede ser un vasodilatador coronario más específico. Tanto en grandes resistencias y en pequeñas arteriolas son relajadas -- por éstos medicamentos, mientras que los vasodilatadores directos como los nitroprusiatos actúan primariamente sobre las grandes arterias.

Las drogas son todas bien absorbidas por vía del tracto gastrointestinal con gran absorción primaria en hígado tanto para el verapamil y la nifedipina, todas se unen a las proteínas y la vida media de eliminación es semejante. Todas son altamente metabolizadas y excretadas como metabolitos. El diltiazem parece depender más de la excreción de los metabolitos por las vías biliares que la nifedipina y el verapamil.

El verapamil intravenoso deberá ser usado solo en pacientes monitorizados, cuando haya enfermedades miocárdica ó el paciente esté -- con beta bloqueadores ó digital; la infusión empezará a dosis muy bajas (0.001 mg/Kg/min) y se titulará ó administrará en relación con la frecuencia cardíaca¹⁷. (fig 6).

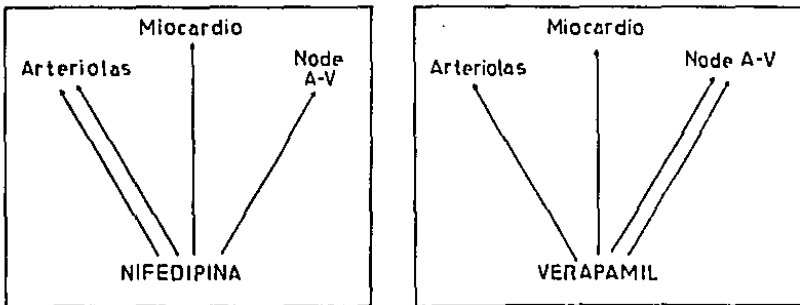


Fig 6.- Relativa potencia de acción de nifedipina y verapamil sobre varios compuestos en el sistema cardiovascular intacto.

ACCIONES CARDIOVASCULARES.

Todos los efectos cardiovasculares de los bloqueadores de los canales del calcio pueden ser explicados en base a la inhibición selectiva del influjo transmembrana del calcio (tabla No 1).

Tabla No 1.-mecanismos de acción de los bloqueadores de los canales del calcio sobre varias funciones cardiovasculares.

Función cardiovascular	Dirección de acción.	Mecanismos de acción	
		Inhibición de la membrana excitatoria dependiente de Ca^{2+}	Inhibición del acoplamiento de la excitación-contracción.
Automatidad del seno.	↓	+	
Conductividad atrioventricular.	↓	+	
Contractilidad Miocárdica.	↓		+
Tono vascular.	↓	+	+

Las fibras auriculares, ventriculares y de Purkinje, para su despolarización, dependen de la entrada del sodio por los canales del flujo rápido, mientras que el tejido nodal (seno/auricular y auriculo ventricular) para su despolarización, dependen de la entrada del calcio por los canales "lentos".

Existen dos mecanismos para la entrada de calcio:

- a).-Teoría de subunidades proteicas en la membrana.
- b).-Intercambio transmembrana del sodio y calcio.

Los efectos sobre la musculatura lisa vascular dependen de:

- 1.-La musculatura lisa arteriolar es muy sensible a los cambios del calcio extracelular; niveles aumentados producen contracción, mientras que los bloqueadores del calcio producen dilatación.

- 2.-La musculatura lisa venosa es muy sensible a las catecolaminas y los niveles altos de éstos producen constricción, mientras que los bloqueadores del calcio bloquean a su vez la constricción.
- 3.-En relación con el flujo coronario; aumenta la perfusión coronaria por aumento del llenado diastólico, disminución del tono de la musculatura lisa coronaria, posible aumento de la circulación colateral y disminución del agregado plaquetario, inhibición del espasmo coronario y prolongación del efecto de la adenosina¹⁶.

A.-EFECTOS CRONOTROPICO Y DROMOTROPICOS.

Las células que dependen en gran parte del influjo del calcio en la fase C de despolarización son: Las células del nodo sinusal, las células del nodo auriculo/ventricular y la despolarización anormal auricular, ventricular ó fibras de Purkinje^{17,18,19}.

Los bloqueadores de los canales del calcio tienen un importante efecto sobre la actividad eléctrica del marcapaso cardiaco y de las células del tejido de conducción. Los efectos más importantes de los bloqueadores de los canales del calcio, principalmente verapamil sobre las propiedades electrofisiológicas en el corazón son:

- 1.-La depresión de la velocidad de las descargas seno/auriculares.²⁰
- 2.-Prolongación en el período refractario del nodo auriculo/ventricular.
- 3.-Disminución en la conducción del nodo auriculo/ventricular²¹.

Las acciones cronotrópicas y dromotrópicas negativas de los antagonistas del calcio que constituyen las fases para sus efectos electrofisiológicos se han visto en preparaciones aisladas del nodo seno/auricular y auriculo/ventricular, sin embargo en humanos, la nifedipina en contraste al verapamil es diferente en cualquier efecto sobre la conducción del nodo auriculo/ventricular²².

La musculatura estriada vascular se ha visto que es mucho más susceptible a la nifedipina que a las células miocárdicas ó al nodo auriculo/ventricular, por esto, la vasodilatación y la disminución de la presión sanguínea con las respuestas de un reflejo simpático que contrariamente son acciones dromotrópicas y cronotrópicas negativas. Con el verapamil la hipotensión es un reflejo simpático que también ocurre pero es menos pronunciado que con la nifedipina, la diferencia entre los efectos hemodinámicos administrados por vía oral ó endovenosa dependen parcialmente de los reflejos simpáticos. El verapamil endovenoso generalmente produce una disminución de la presión sanguínea y con un aumento reflejo en la frecuencia cardiaca, éstos efectos raramente ocurren con la administración oral.

La nifedipina y el verapamil son capaces de producir efectos diferentes sobre la frecuencia cardiaca, aumenta enseguida con la nifedipina y tiene pequeños cambios con el verapamil. La administración de verapamil en pacientes con enfermedad arterial coronaria y buena función ventricular significativa, lentifica el intervalo PR y puede provocar un ritmo sinusal²³. Existen muchos reportes de que el verapamil puede producir bloqueo de 2o grado²³. La administración continua de verapamil (y posiblemente otros bloqueadores de los canales del calcio con propiedades bloqueadoras auriculo/ventricular como el diltiazem), con agentes bloqueadores beta adrenérgicos producen bloqueo auriculo/ventricular de 2o y 3er grado. Es de interés que los efectos del verapamil sobre la frecuencia cardiaca y la conducción ocurren a bajos niveles sanguíneos que probablemente reflejan los efectos hemodinámicos del verapamil, potencialmente mayor por los efectos electrofisiológicos (fig 6).

En una laboratorio de investigación canino Mangiardi²⁴ y colaboradores encontraron una buena asociación entre los niveles de drogas de verapamil y el intervalo A-H, pero el efecto sobre la conducción auriculo/ventricular ocurrió a bajos niveles en comparación con aquellos de vasodilatación y contractilidad. Si lo mismo es verdad en hu

menos, esas dosis bajas de verapamil podrán producir efectos electrofisiológicos mientras los hemodinámicos son menos afectados. Los efectos electrofisiológicos del verapamil son más difíciles de revertir con cloruro de calcio que los hemodinámicos²⁵.

B.- EFECTOS INOTROPICOS.

Muchas investigaciones han demostrado que los bloqueadores de los canales del calcio disminuyen la contractilidad miocárdica. - Estos efectos pueden ser revertidos con la administración de cloruro de calcio²⁵. En el humano los trabajos fueron documentados por la -- disminución del dp/dtMAX tanto de la nifedipina como del verapamil²⁶. En un estudio sobre los efectos directos de la nifedipina en pacientes sanos y pacientes con enfermedad coronaria, Royssseau²⁶ y colaboradores inyectaron 0.1mg directamente en la arteria coronaria izquierda, y los cambios hemodinámicos se midieron cada 5 minutos; treinta segundos después de la inyección, la nifedipina produjo una disminución significativa en dp/dtMAX (16%) y la presión sistólica (4%). Hubo simultáneamente aumento significativo en la frecuencia cardiaca - (16%) y presión ventricular izquierda al final de la diástole (13%). Estos hallazgos han sido confirmados con inyecciones de 2 mcgrs/kg - de nifedipina en 10 pacientes con injerto coronario²⁷. Pero el efecto directo de la nifedipina en el miocardio es disminuir la contractilidad con un resultante aumento en la presión ventricular izquierda al final de la diástole. La disminución de la presión ocurre antes que la vasodilatación sistémica y ésto refleja una disminución - del gasto cardíaco. Los cambios miocárdicos directos son muy transitorios y no son significativamente diferentes a los controles un minuto después de la inyección. El efecto inotrópico negativo primario de los bloqueadores del calcio es representado por vasodilatación y respuesta refleja simpática vista anteriormente, e estos pacientes - con función ventricular normal, actualmente puede manifestar un aumento del gasto cardíaco. En pacientes con función ventricular insuficiente, la nifedipina 10mg por vía oral reduce significativamente

la presión en cuña y aparentemente la función cardiaca izquierda — secundaria a la disminución de la postcarga²⁸. La nifedipina sublingual (20mg) es también efectiva en aumentar el gasto cardiaco por — disminución de la postcarga en pacientes con disfunción ventricular izquierda. Del mismo modo, el verapamil (en infusión endovenosa) mejora significativamente el gasto cardiaco y el índice cardiaco con — discreta disminución de la fracción de eyección²⁹. La nifedipina — oral puede producir edema pulmonar en pacientes con función ventricular dañada previamente³⁰. Pero, en pacientes con función ventricular normal, la acción directa inotrópica negativa de los antagonistas — del calcio son compensados por sus efectos reflejos. En pacientes — con función ventricular deficiente, los bloqueadores del calcio pueden mejorar la función ventricular por disminución de la postcarga, pero en pacientes con función ventricular dañada severamente sus efectos inotrópicos negativos pueden precipitar la insuficiencia cardiaca congestiva.

C.-VASODILATACION.

La acción hemodinámica más prominente de los bloqueadores de los canales del calcio es una disminución de la presión sanguínea y de las resistencias vasculares sistémicas^{31,32}. Todos los lechos — vasculares son dilatados por los bloqueadores de los canales del calcio.

Observaciones "in vitro" de arterias coronarias, pulmonares, mesentéricas, del brazo, hepáticas, femoral, uterina, renal y cerebral presentaron profundas características relajantes de estas drogas¹⁷. Considerando la potencia, la nifedipina y el verapamil producen 100 y 100 respectivamente, mayor relajación por potasio, la contracción producida de las coronarias aisladas con papaverina, un vasodilatador coronario muy conocido¹. La nifedipina es un vasodilatador más — potente de las resistencias arteriales que el verapamil³³. Fleckenstein¹ con numerosas investigaciones "in vitro" demostró que la dilatación coronaria producida por potasio despolariza las coronarias por

bloqueadores del calcio significativamente diferentes que por los vasodilatadores coronarios comunmente usados, y los nitratos en tres caminos potencialmente importante en la terapeutica;

- 1.- El principio de acción es más rápido con nitratos.
- 2.- La relajación es menos completa con nitratos.
- 3.- La relajación por nitratos es transitoria igual en la presencia de la administración de la droga.

Adicionalmente aunque no existen evidencias incontrovertibles, - más investigadores estan de acuerdo en que los agnetes bloqueadores de los canales del calcio tienen un pequeño efecto sobre las venas - de capacitancia³², mientras que los nitratos causan una marcada dilatación de este sistema³. Esta es una evidencia conflictiva por muchas especies dependientes concerniente a la dilatación de pequeñas y grandes arterias³⁴. En humanos esta es una gran evidencia de que los bloqueadores de los canales del calcio son potentes dilatadores de las grandes arterias coronarias, también como en las de pequeñas resistencias en la circulación sistémica. En estudios de laboratorio parece que los bloqueadores de los canales del calcio relajan las arterias sistémicas pequeñas y arteriolas, mientras que la nitroglicerina actúa sobre las arterias coronarias grandes del músculo aislado de perros intactos³⁵.

Los efectos primarios hemodinámicos de los bloqueadores del calcio son una disminución en la resistencia vascular sistémica y en la presión con respuesta variable en la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y contractilidad. Ninguna de las dos administraciones aguda ó crónica bloquean la respuesta simpática; efectivamente un reflejo -- de taquicardia y aumento en la contractilidad son observados después. El efecto electrofisiológico más importante de verapamil es prolongación de la conducción en el nodo auriculo/ventricular en el período refractario.

USOS PERIOPERATORIOS DEL VERAPAMIL Y NIFEDIPINA.

Los bloqueadores del calcio son nuevas drogas importantes con muchos usos potenciales (tabla No 2).

Tabla No 2.- Drogas bloqueadoras de los canales del calcio.

	Arritmias auriculares	Depresión cardiaca	Vasodilatación		t 1/2 Beta	Unión proteica
			Sistémica	Coronaria		
Verapamil	+++	+ +	++	++	5/7 hrs.	90 %
Nifedipina	0	0	+++	+++	4/5 hrs.	90 %
Diltiazem	+	+	++	+++	4 hrs.	80 %

Ellas son importantes por dos razones:

- 1.- Tienen un modo específico de acción.
- 2.- Parecen ser el tratamiento farmacológico selecto.

Son usados ampliamente por lo menos en dos enfermedades: Arritmias supraventriculares y vasoespasma coronario. Ellos se usarán también en el manejo de la clásica angina de pecho. Su uso es controversial en el manejo médico de las cardiomiopatías hipertróficas, hipertensión sistémica e hipertensión pulmonar. Los bloqueadores del calcio teóricamente se usan en la protección miocárdica durante la cirugía de corazón, espasmo de la arteria cerebral y para la relajación uterina. Los anestesiólogos pueden aplicar los bloqueadores del calcio en el período perioperatorio en cualquiera de los padecimientos citados. El uso transoperatorio potencial de los bloqueadores del calcio, solamente el verapamil ha sido demostrado en pacientes anestesiados. El verapamil ha sido utilizado para el tratamiento de arritmias³⁶ y para hipotensión inducida durante la anestesia³⁷.

A.- ARRITMIAS.

El verapamil es una droga efectiva antiaritmica del tipo de arritmias supraventriculares, mientras que la nifedipina no lo es^{22,-38,39}. El verapamil puede prevenir ó yugular episodios de taquicardia paroxística supraventricular al prolognar la conducción del nodo auriculo/ventricular y/o el periodo refractario (Tabla No 3), todas las formas de taquicardia paroxística supraventricular las cuales dependen del establecimiento de un ritmo circular por la vía de un circuito de reentrada que puede ser bloqueado por verapamil^{38,39,40,41}. El verapamil es la droga de elección para el tratamiento de episodios agudos de taquicardia paroxística supraventricular en adultos y en niños porque su eficacia es mayor^{22,39,40,42}. En serie combinada de 291 pacientes con taquicardia paroxística supraventricular, el verapamil retornó a ritmo sinusal normal al 96.7% en 1 a 3 minutos. La dosis para el tratamiento de la taquicardia paroxística supraventricular en adultos es de 0.75 a 0.15 mgs por Kg en infusión en 1 a 3 minutos y para mantener el efecto una infusión de 0.005 mg/Kg/min¹.

El verapamil es muy efectivo para lentificar frecuencias ventriculares en el flutter auricular en la fibrilación^{35,40,43}. El éxito del verapamil en lentificar la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular y en el flutter auricular resulta de una disminución de la conducción auriculo/ventricular y un aumento del bloqueo auriculo/ventricular³⁸. Esto parece ser porque el verapamil no es mejor que los glucósidos cardiacos en convertir la fibrilación auricular a sinusal, sin embargo, el verapamil parece más seguro que la digital en la terapia de cardioversión eléctrica⁴⁰. Las arritmias ventriculares no responden particularmente al verapamil ó a la nifedipina, ciertamente, otros antiarritmicos son más efectivos³⁸. Una posible excepción de arritmias ventriculares es la causada por espasmo de las arterias coronarias⁴⁴. La nifedipina fué efectiva en el tratamiento y prevención de estas arritmias que ponen en peligro la vida en pacientes con espasmo arterial coronario⁴⁴.

Tabla 3.- Propiedades electrofisiológica clínicas de los antagonistas del calcio.

	Verapamil	Nifedipina	Diltiazem	Gallopamil (D ₅₀₀)	Tiapamil
Intervalo R-R				#	
QRS	0	0	0	0	0
Q-T	0	0	0	0	0
PR	↑	0	↑	↑	↑
A-H	↑	0	↑	↑	↑
H-V	0	0	0	0	0
PRE Auricular	0	0	0	0	0
PRE Nodo AV		±	↑	↑	↑
PRE Nodo AV		±	↑	↑	↑
PRE Ventricular	0	0	↑	0	0
PRE His-Purkinja	0	0	0	0	0
PRE de la derivación del sistema.	±	0	?	0	0
Tiempo de recupera- ción del nodo sinusal	0'	0	0'	0'	0'
Automaticidad ventri- cular	0	0	0	0	0

↑Prolongado en el síndrome de enfermedad del seno.

Abreviaciones: =disminución; ±aumento; #efecto variable; PRE=pe-
riodo refractorio; y PRP=periodo refractario funcional.

El verapamil se ha utilizado para el tratamiento operatorio y --
postoperatorio de arritmias. En un estudio de 383 pacientes aneste-
siados con halotano a concentraciones elevadas, el verapamil fué uti-
lizado sucesivamente para tratar la mayoría de las arritmias supra-
ventriculares y ventriculares³⁶. El verapamil es eficaz en pacientes
postoperatorios de cirugía cardíaca⁴⁵. La fibrilación auricular es una
arritmia común postoperatoria y su lentificación puede conseguirse -
con verapamil¹⁵ (fig. 7).

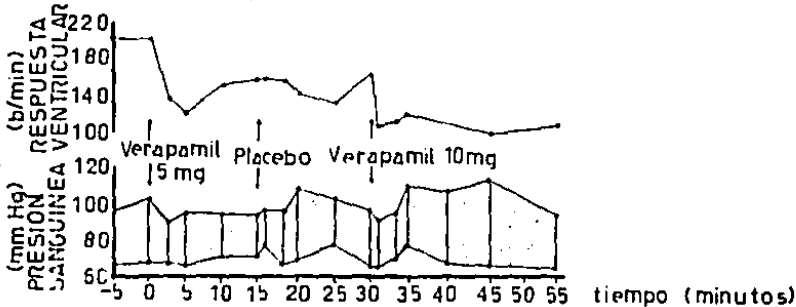


Fig. 7.-Efecto del verapamil y el placebo en el tratamiento de la fibrilación auricular durante el postoperatorio en pacientes con cirugía de derivación de arteria coronaria.

La terapéutica con verapamil se asocia casi siempre con una hipotensión transitoria, pero existen algunos casos en que la hemodinamia mejora con el retorno del ritmo sinusal en taquicardia paroxística supraventricular⁴⁶ ó se lentifica la frecuencia ventricular en la fibrilación ó flutter auricular.

La eficacia del verapamil es clara, pero una advertencia se recuerda con la interacción de drogas. El verapamil administrado a pacientes con drogas bloqueadoras beta adrenérgicas pueden deprimir la función cardíaca^{47,48}.

El verapamil cuando se administra en pacientes que recibieron drogas beta adrenérgicas (y/o nifedipina) pueden provocar bloqueo auriculo/ventricular de 3er grado y asistolia^{36,49}. En un estudio de pacientes con enfermedad isquémica cardíaca se convino terapia a base de propranolol con verapamil (40, 80 y 120 mgs V.O.) sin producir incrementos significativos en el intervalo PR, en el grupo de verapamil en el que se administraron dosis altas, tampoco ocurrió bloqueo de 2o ó 3er grado⁴⁷. La combinación con digoxina parece ser segura⁴⁵ no obstante, la administración crónica de verapamil reduce significativamente la eliminación de digoxina y prolonga su eliminación de la vida media. Otras drogas potencialmente adversas que producen interacción con el verapamil es el potasio provocando cardiplejia, así como también puede causar bloqueo auriculo/ventricular.

B.- ISQUEMIA MIOCARDICA.

Prizmental describió una variante de angina en 1959 que hasta ahora su nombre no es específico y que algunos la han llamado angina variable atípica, angina por espasmo de la arteria coronaria y espasmo coronario. El espasmo de la arteria coronaria ya sea en los grandes ó pequeños vasos puede presentarse. La angina variable se caracteriza por dolor torácico en reposo, con cambios transitorios en el segmento ST, y es causada por espasmo de las arterias coronarias⁵⁰. Pueden estar presentar varios episodios con cambios en el segmento ST con dolor anginoso sintomático en pacientes con angina variable⁵¹.

El espasmo de la arteria coronaria ocurre en el período postoperatorio⁵², y podría ser considerado cuando existen cambios en el segmento ST sugestivos de isquemia miocárdica cuando no hay causa de un descenso del consumo de oxígeno (taquicardia e hipertensión) y/o disminución del aporte de oxígeno miocárdico (hipoxia e hipotensión).

Muchos reportes recientes demuestran la utilidad de los bloqueadores de los canales del calcio en la angina variable^{27,53} pero desafortunadamente los estudios largos son poco controlados en su mayor parte y los trabajos controlados tienen extremadamente reducidos el número de pacientes. En un pequeño pero bien designado estudio (10 - pacientes) Johnson y asociados⁵³ examinaron la eficacia tanto de la nifedipina como del verapamil en pacientes con angina variable. Los pacientes inicialmente fueron al azar y recibieron tanto placebo como verapamil (400mg/día) a intervalos de 2 meses y durante 2 meses finales del estudio de 8 meses, se le dio nifedipina (82 mg/día) tanto el verapamil como la nifedipina disminuyeron la frecuencia de la angina, así mismo, se presentó una disminución significativa en la cantidad de nitroglicerina requerida por semana. Se ha encontrado -- que los bloqueadores de los canales del calcio previenen el desbalance de la energía miocárdica en el vasoespasmo experimental; en conejos la obstrucción coronaria sugirió que el efecto antagónico de los bloqueadores del calcio es importante en el tratamiento de la isquemia miocárdica por vasoespasmo⁵⁴. El espasmo coronario que ocurre en el trans y postoperatorio puede ser tratado efectivamente ya sea con verapamil ó nifedipina. El verapamil puede ser administrado por vía endovenosa y la nifedipina puede darse por vía oral, sublingual ó nasal. La elección de un bloqueador del calcio en particular para el paciente anestesiado dependerá sobre todo del potencial de interacción farmacológica y quizá sobre su fácil administración.

ANGINA DE FECHO TIPICA.- Generalmente es considerada simplemente como un resultado del desbalance entre el aporte y la demanda de oxígeno. La causa que sobrepasa con las lesiones obstructivas ateromato

sas de las arterias coronarias. El ejercicio y la estimulación del sistema nervioso simpático exacerba la angina de este tipo ya que -- las zonas del corazón utilizan más oxígeno del que puede ser adminis-- trado. Los bloqueadores de los canales del calcio son compuestos --- efectivos antianginosos en el tratamiento de la angina estable⁵⁵ y -- de la inestable²⁷, inducida por ejercicio^{56,57} y con pruebas provoca-- das con infusión fría⁵⁸ en enfermedad isquémica cardíaca. El mecanis-- mo de acción de los bloqueadores del calcio en la enfermedad isquémica cardíaca probablemente es una combinación de vasodilatación (coro-- naria y sistémica) así como una depresión miocárdica derecha. La ma-- yoría de los investigadores refieren que el efecto predominante anti-- anginoso es el relacionado a disminuir el consumo de oxígeno miocár-- dico y una menor limitación en el incremento del aporte de oxígeno. Por ejemplo Ferlinz y Turbow⁵⁹ encontraron que las acciones satisfac-- torias del verapamil parecen relacionarse primariamente a disminuir -- las demandas de oxígeno miocárdico medidas, más bien que incre-- mentar el aporte⁵⁹. En estudios con humanos Hugenoltz y colaboradores²⁷ de-- mostraron que la nifedipina (2mcgr/Kg) administrada en la circulación-- cardíaca izquierda reduce la contractilidad miocárdica regional, pro-- duciendo un efecto de aporte de oxígeno. Los bloqueadores de los ca-- nales del calcio parecen disminuir el consumo de oxígeno miocárdico-- disminuyendo la tensión y la contractilidad (y la frecuencia cardíaca en el caso del verapamil); el aporte de oxígeno puede aumentar si se presenta espasmo. El lugar del verapamil y la nifedipina en el tra-- tamiento de la enfermedad isquémica miocárdica durante el transpor-- te ya se ha establecido y puede reemplazar al propranolol ó la ni-- troglicerina ó también pueden ser administrados juntos.

C.-PROTECCION MIOCARDICA:

La efectividad de los bloqueadores de los canales del calcio co-- mo un agregado para protección del riesgo miocárdico durante la is-- quemia global es el resultado de recientes investigaciones clínicas. Algunos invetigadores utilizaron el corazón aislado^{60,61}, y prepara--

ciones en animales intactos han demostrado la preservación de la estructura miocárdica y funcionamiento cuando se han administrado previamente agentes bloqueadores del calcio ó también inmediatamente -- después del inicio de la isquemia global. Además esos agentes después en el período de isquemia ó durante la reperfusión no se observan -- efectos deletérios de daño isquémico, sin embargo, previene la extensión de la lesión durante la reperfusión^{61,62}. Los agentes bloqueadores de los canales del calcio parecen reforzar su efecto benéfico -- primario al disminuir la energía dependiente, la mediación del calcio, la actividad miocárdica en el tiempo en que los fosfatos de alta energía y los sustratos son necesarios para mantener la integridad estructural de las membranas de los organelos. La prevención de daño estructural durante la isquemia permite la reutilización del metabolismo normal y de la función después de la reperfusión⁵⁹.

Algunos estudios han comparado los efectos protectores de los -- agentes bloqueadores de los canales del calcio con la cardioplejia -- inducida por potasio. En un modelo de corazón felino aislado, isovolumétrico, la nifedipina preservó la estructura miocárdica y su funcionamiento fue semejante al obtenido con cardioplejia potásica fría durante 90 minutos de isquemia obstructiva por hipotensión y 4^o minutos de reperfusión normotérmica⁶³. La protección de la nifedipina -- fue a dosis respuesta y el retorno de la función ventricular fue retrasado en gatos tratados con nifedipina. Estudios en los que se utilizaron perros intactos con 60 minutos de normotermia global isquémica durante puentes cardiopulmonares, se sugirió que la última preservación es conseguida cuando el agente bloqueador (verapamil) se uso en combinación con potasio⁶⁴. Presumiblemente la inactivación de la combinación de los canales lentos del calcio con verapamil y de los canales rápidos del sodio con potasio producen una gran reducción del consumo de oxígeno miocárdico y por lo tanto mejor preservación de la estructura y función que pudiera ser lograda con cualquiera de los -- agentes por separado.

Ya sean ó no agentes diferentes con dosis variables, solos ó en combinación con potasio, serán efectivos para protección miocárdica en humanos durante los períodos en que permanece la suspensión del cruce aórtico establecido. Estudios preliminares por Clarse y Gols sugirieron un efecto benéfico⁶⁵. En humanos, la presencia de hipertrofia ventricular previa a daño miocárdico, lesiones de arterias coronarias obstruidas y la ausencia de flujo colateral no coronario son los únicos problemas en la distribución homogénea y mantenimiento de la cardioplejia no observada con frecuencia en estudios en animales. Hasta ahora, la documentación efectiva en la preservación del miocardio humano depende del uso óptimo de metodos suplementarios diseñados para asegurar su distribución uniforme, la rápida iniciación y el mantenimiento efectivo. Además, en vista de los bajos niveles de daño miocárdico comunmente realizado con potasio frío en la cardioplejia. Gran número de pacientes se requerirían para demostrar estadísticamente la eficacia de los bloqueadores de los canales del calcio en la preservación del miocardio en humanos. Las altas dosis usadas de bloqueadores del calcio usadas para protección miocárdica podrían deprimir la función cardíaca.

D.-HIPERTENSION SISTEMICA.

La eficacia de los bloqueadores de los canales del calcio para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica está establecido. No obstante la superioridad sobre los compuestos comunmente utilizados no ha sido demostrada. La potente vasodilatación de la nifedipina la hace útil para reducir significativamente las resistencias vasculares sistémicas y la presión sanguínea elevada a dosis respuesta en pacientes con hipotensión arterial esencial^{66,67}. La disminución de las resistencias vasculares sistémicas es presumiblemente a un reflejo de la relativa resistencia de los vasos pequeños. La nifedipina oral ha sido usada para controlar la hipertensión severa asociada con síntomas de encefalopatía hipertensiva. La disminución de la presión sanguínea se asocia con aumento en la frecuencia cardíaca

y el gasto cardiaco. Esta respuesta simpática puede ser abatida por la administración conjunta de propranolol. El aumento de la frecuencia cardiaca no se asocia con verapamil. En el tratamiento de hipertensión esencial⁶⁸, la ventaja teórica de los bloqueadores de los canales del calcio para el control de la presión arterial es que controla la presión arterial por disminución de la resistencia vascular sistémica así como disminución del gasto cardiaco. También, del mismo modo que las drogas bloqueadoras beta adrenérgicas no se acompañan significativamente de un aumento en la liberación de renina^{67,68}.

El uso principal de los antagonistas del calcio, como agentes antihipertensivos en el período perioperatorio en pacientes hipertensos con enfermedad isquémica cardiaca ya que producen vasodilatación de las arterias coronarias. La elección de una droga en particular dependerá de su acción sobre la frecuencia cardiaca y las interacciones potenciales farmacológicas.

Es improbable que los bloqueadores de los canales del calcio reemplacen los vasodilatadores comúnmente usados para el tratamiento de la hipertensión.

E.- ANESTESIA HIPOTENSIVA.

El uso de los bloqueadores de los canales del calcio es provocar hipotensión inducida electiva en anestesia. Oates⁶⁹ comparó la infusión de verapamil con nitroprusiato en ratas y encontró la dosis respuesta del efecto del verapamil al inicio y al final para descenso tensional, dentro de lo aceptable, continuando la infusión (30 minutos) se presentó taquifilexia con nitroprusiato, pero no con el verapamil, de importancia potencial, es el hecho de que el verapamil no presenta rebote después de discontinuar la droga. En humanos Zimfer y cols³⁷ dieron una administración única de verapamil (0.07 mg/kg) - para disminuir electivamente la presión sanguínea durante neurolepto anestesia.

El promedio de presión arterial sanguínea disminuyó de 108 a 84

mmHg ($P < 0.001$), pero la frecuencia cardiaca y la presión arterial -- pulmonar se mantuvieron sin cambios. Se presentó una significativa -- prolongación del intervalo PR. Los efectos hemodinámicos del verapamil fueron abolidos con 15 mgs/kg de gluconato de calcio endovenoso ³⁹. Existe un futuro atractivo de los bloqueadores de los canales del calcio para la hipotensión inducida en anestesia:

- 1.- Quizá alguno de los reflejos que aumenta la contractilidad sea bloqueado.
- 2.- Las arterias coronarias y cerebrales podrían ser dilatadas al máximo disminuyendo el flujo y la presión de perfusión.
- 3.- Con el verapamil la taquicardia refleja podría ser bloqueada en algún grado.

Sin embargo nunca se comprobó como agentes adjuntos en hipotensión inducida en anestesia. El verapamil podría tener menor taquicardia asociada y una menor duración de acción. Para un efecto hipotensor sostenido, se necesitaría verapamil en infusión. Los bloqueadores de los canales del calcio no deben ser administrados en pacientes -- hipovolémicos y deberán utilizarse hasta que el volumen sea restablecido.

F.- HIPERTENSION PULMONAR.

La hipertensión arterial pulmonar es muy difícil de tratar. Es -- un hecho de que tanto la terapia como los conocimientos de los factores etiológicos sean instituidos en forma temprana, antes que desarrollen hipertrofia de la capa media y de otros cambios anatómicos -- en que las drogas ya sean útiles ⁶⁹. En 9 pacientes con hipertensión arterial primaria y en 3 con causa secundaria (la edad promedio fue de 43 años), el verapamil (0.15 mg/kg I.V.), redujo significativamente la presión de la arteria pulmonar (12%) sin embargo el índice cardiaco también disminuyó y las resistencias arteriales pulmonares calculadas por lo tanto fueron iguales ⁷⁰. Parece que el verapamil no es efectivo en disminuir las resistencias vasculares pulmonares aumenta

das, observadas en pacientes con hipertensión primaria de la arteria pulmonar. Cuando la hipoxia es la causa de la hipertensión arterial pulmonar, los bloqueadores de los canales del calcio son efectivos para disminuir la vasoconstricción pulmonar. En pacientes con obstrucción crónica y aguda con insuficiencia respiratoria, la nifedipina (20 mgs sublingual) reduce significativamente la presión de la arteria pulmonar (17%), las resistencias vasculares pulmonares (37%) y aumenta el gasto cardiaco (19%). Ya que el mecanismo reflejo de vasoconstricción de la arteria pulmonar durante la hipoxia parece ser mediado por la influencia del calcio⁷¹, esto puede ser porque los bloqueadores de los canales del calcio son particularmente útiles en disminuir las resistencias vasculares pulmonares aumentadas y asociadas con insuficiencia cardiaca importante observada durante la hipoxia por hipertensión arterial pulmonar. El hecho de que los bloqueadores de los canales del calcio no disminuyen uniformemente la resistencia vascular pulmonar en la hipertensión arterial pulmonar primaria podría pensarse que son drogas inapropiadas y/o la dosis tendría que ser probada (por ejem el verapamil no es tan potente vasodilatador como la nifedipina) ó que la enfermedad haya progresado tanto que los cambios anatómicos de los vasos sean resistentes a la terapia farmacológica. También es importante recordar que los bloqueadores de los canales del calcio no reducen a las cifras normales la presión de la arteria pulmonar como en la presión arterial sistémica^{31,32}, por lo tanto la eficacia de las drogas como vasodilatadores pulmonares puede ser unicamente en casos de hipertensión arterial pulmonar secundaria. Por lo tanto los bloqueadores de los canales del calcio no son la respuesta esperada de muchas dificultades perioperatorias de insuficiencia cardiaca derecha secundaria a un aumento de las resistencias vasculares pulmonares.

G.- VASOESPASMO ARTERIAL CEREBRAL.

El vasoespasma cerebral es comunmente asociado con alguna patolo

gía intracerebral como hemorragia subaracnoidea y trauma⁷². Los bloqueadores de los canales del calcio son potentes vasodilatadores cerebrales⁷³. El espasmo arterial cerebral de múltiples características etiológicas producido en animales de laboratorio es bloqueado por la nifedipina y el verapamil^{74,75}. Esto sugiere que sea cual sea la causa del espasmo arterial cerebral, los bloqueadores de los canales del calcio tratan ésto igual que el espasmo de la arteria coronaria. No existe bibliografía importante en humanos que demuestre la eficacia de los bloqueadores de los canales del calcio en el espasmo arterial intracerebral, pero los informes de laboratorio son prometedores. Un uso importante de los bloqueadores de los canales del calcio en pacientes neuroquirúrgicos es para el control de la hipertensión. En un estudio retrospectivo de 136 pacientes en la unidad de cuidados intensivos neuroquirúrgicos la hipertensión se asoció con una significativa mortalidad mayor que en los normotensos⁷⁶. Es posible que los bloqueadores de los canales del calcio con su efecto dual de prevenir el espasmo arterial cerebral y efectos antihipertensivos puedan proporcionar una utilidad particular en el tratamiento de la hipertensión en la unidad de cuidados intensivos neuroquirúrgicos. Quizá la vasodilatación de los bloqueadores de los canales del calcio - dañen la complianza intracraneal no ha sido investigada en humanos. Si los estudios demuestran pequeños cambios en la presión intracraneal con los bloqueadores de los canales del calcio podrían en verdad ser muy importantes vasodilatadores en el paciente neuroquirúrgico.

IMPLICACIONES DE LOS BLOQUEADORES DE LOS CANALES DEL CALCIO EN PACIENTES QUIRURGICOS.

Un elevado número de pacientes que requirieron anestesia estarán recibiendo bloqueadores de los canales del calcio por lo tanto es importante que consideremos las interacciones de su uso en pacientes quirúrgicos⁷⁷.

A.- INTERACCIONES CON LOS ANESTESICOS GENERALES.

Los anestésicos generales como grupo son depresores cardiovasculares y hasta ahora, está bien establecido que son depresores del miocardio⁷⁸ y dilatadores vasculares. Con efecto mínimo relacionado para interferir con el movimiento y/o translocación del calcio al cruzar las membranas y el espacio intracelular. Los efectos intrópicos negativos del halotano están relacionados con el movimiento del calcio intracelular^{78,79}. El halotano y el enflurano prolongan la conducción auriculo/ventricular^{80,81}, el halotano en parte por bloqueo de los canales del calcio⁸². Existe un considerable potencial de interacciones de drogas relacionada al sistema cardiovascular entre los anestésicos generales y los bloqueadores del calcio. Las largas series clínicas tratadas con verapamil por arritmias en pacientes anestesiados con halotano demostraron que esas dos drogas pueden ser utilizadas juntas con seguridad³⁶, pero disminuyen la presión sanguínea en 5 minutos y una incidencia de un 4% en el aumento del intervalo PR ocurrido. Estos hallazgos clínicos podrían predecir por el trabajo de laboratorio de Kapur y cols⁸³ quienes demostraron transitoriamente pero significativa disminución en la resistencia vascular sistémica, presión sanguínea, contractilidad miocárdica (dP/dt) de ventrículo izquierdo e incremento en la presión al final de la diástole en ventrículo izquierdo, gasto cardiaco e intervalo PR en perros anestesiados con 1.1 de CAM de halotano y dando verapa

mil (0.2 mg/kg en 30 segundos). Excepto para el intervalo PR, esos cambios fueron tempranos, posteriormente regresaron a la cifra basal en 10 a 20 minutos. Los cambios cardiovasculares pudieron ser minimizados al dar la misma dosis para un período de tiempo más prolongado⁸³. La administración de verapamil durante el uso de isofluorano y enfluo-rano producen consecuencias hemodinámicas cuantitativamente si-milares a aquellas con halotano, pero con infusión de verapamil pro-duce menos depresión hemodinámica durante un CAM sw isofluorano que con un CAM de enfluo-rano⁸⁴. Se ha demostrado que ha dosis respuesta decreciente la función del ventrículo izquierdo ha sido demostrada - con la combinación de verapamil e isofluorano⁸⁵. Una serie de drogas interactúan con anestésicos inhalatorios y el verapamil es un blo-queador potencial auriculo/ventricular aunque ambas drogas prolon-guen la conducción auriculo/ventricular^{36,81,83} y la reversión del -bloqueo es difícil. Si el verapamil ya sea con enfluo-rano, isofluo-rano ó halotano necesita ser combinado, el intervalo PR debe ser moni-torizado cuidadosamente.

Otras drogas potenciales que interactúan con el verapamil son - los agentes bloqueadores neuromusculares, hay evidencia de que la re-lativa dosificación elevada de verapamil disminuye la contracción -muscular en amplitud, el mecanismo de acción no es clara, pero proba-blemente se involucre en algunas propiedades de los bloqueadores del calcio con el verapamil⁸⁶. La significancia clínica de las acciones del verapamil y las interacciones con los bloqueadores neuromuscula-res necesita de estudios posteriores.

Se ha investigado la interacción de la nifedipina (10-15 mcgr/kg I.V. en dos minutos) y halotano en perros normales y se encontró que hay descenso en las resistencias vasculares sistémicas, presión san-güínea, gasto cardíaco, contractilidad miocárdica ventricular izquier-da y fuerza de contracción después de la administración de nifedipi-na, la cual durante 30 minutos no tiene diferencia significativa de la basal con 1 ó 2% de halotano⁸⁷ utilizando corazón aislado de rata

para examinar la interacción de nifedipina y halotano sobre la contractilidad miocárdica y la tensión sistólica máxima con rango de dosis clínicas, se encontró que los efectos directos inotrópicos de la nifedipina y del halotano son aditivos en conjunto. Las implicaciones clínicas de estas investigaciones fueron en pacientes normales, la depresión cardiovascular de los anestésicos inhalatorios y la nifedipina son ó están probablemente muy unidos. No obstante dosis bajas de cada uno debería de darse inicialmente pero la combinación probablemente es segura. Sin embargo en pacientes con insuficiencia coronaria ó función ventricular deficiente deberán administrarse los agentes inhalatorios y bloqueadores de los canales del calcio con precaución puesto que la asociación potencializa el efecto inotrópico negativo así como la vasodilatación.

B.-INTERACCION DE DROGAS.

La nifedipina y el verapamil disminuyen la eliminación renal de la digoxina provocando un aumento de las concentraciones plásmaticas. Esto puede provocar una marcada disminución de la conducción auriculo/ventricular ya que tanto la digoxina como el verapamil tienen esta propiedad.

Los efectos de los bloqueadores de los canales del calcio y la acción directa de los vasodilatadores pueden ser aditivos. Por lo tanto se deberá tener precaución cuando las drogas sean utilizadas juntas. Por otra parte, si se desea hipotensión las drogas pueden suplementarse una de la otra.

Cualquier droga puede afectar la conducción auriculo/ventricular y pueden interactuar con el verapamil. El antiaritmico disopiramide ha sido implicado tanto como los beta bloqueadores⁸⁸.

El verapamil exagera los efectos hemodinámicos de hiperkalemia durante la anestesia con halotano y disminuye la cantidad de potasio, será necesaria la infusión de potasio para evitar los niveles tóxicos de potasio sérico⁸⁹.

Otras drogas potenciales que interactúan con el verapamil son los

agentes bloqueadores neuromusculares, hay evidencia de que la relativa dosificación elevada de verapamil disminuye la contracción muscular en amplitud, el mecanismo de esta acción no es clara.

C.-RESPUESTA AL STRESS.

El stress del ejercicio en pacientes despiertos no son completamente aplicables a aquellos provocados por la anestesia y la cirugía, pero los cambios hemodinámicos por el ejercicio son cuantitativamente semejantes a aquellos encontrados con frecuencia durante la cirugía. La administración crónica de los bloqueadores del calcio no empeoran la función hemodinámica y no bloquean la respuesta del ejercicio en la frecuencia cardiaca y tensión arterial. El ejercicio igual que el trabajo en pacientes con angina de Prinzmetal produce un aumento de la presión sanguínea, fracción de eyección y frecuencia cardiaca, pero el aumento en la frecuencia cardiaca fue significativamente menor durante el verapamil que con nifedipina⁵³. En 9 pacientes con angina por enfermedad arterial coronaria, la nifedipina disminuyó significativamente el aumento en la presión al final de la diástole del ventrículo izquierdo, V_{max} , pero en la frecuencia cardiaca, presión arterial, contractilidad e índice cardiaco inducido por el ejercicio. Hubo sin embargo en 4 pacientes no anginosos con el mismo ejercicio que presentaron angina de los 9 pacientes, antes de la terapia farmacológica, esos resultados en pacientes con enfermedad isquémica cardiaca indican que el ejercicio estresante y quizá otros (intubación, incisión y manipulaciones quirúrgicas) pueden provocar respuestas hemodinámicas expectantes en pacientes que ingieren únicamente bloqueadores de los canales del calcio, pero las respuestas hemodinámicas pudieron ser un poco expectantes. Puesto que la angina no ocurre en pacientes despiertos con enfermedad isquémica cardiaca, el flujo sanguíneo coronario probablemente se incrementa para compensar el aumento en las demandas de oxígeno durante el stress. Si los bloqueadores de los canales del calcio confieren protección igual en pacientes anestesiados con ó sin enfermedad arterial coronaria necesita ser determinada.

D.- EFECTOS COLATERALES:

1.- Depresión cardiovascular. Con verapamil y diltiazem en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva con descompensación ulterior. Con las tres drogas, los pacientes con enfermedad isquémica cardíaca pueden desarrollar hipotensión interfiriendo con el flujo sanguíneo coronario efectivo. Tanto el verapamil como el diltiazem pueden producir bloqueo aurículo/ventricular particularmente en pacientes con enfermedad del sistema de conducción ó en tratamiento con drogas presinopontas.

2.- Es posible que las drogas pueden empeorar la diabetes, sin embargo hay reportes que contradicen éste hecho. Ciertamente el influxo del calcio es importante en la liberación de insulina de las células beta del páncreas.

3.-Misceláneas. Pacientes que se quejan de síntomas misceláneos como cefalea, náuseas, perturbaciones gastrointestinales y fatiga.- Estos son problemas que requieren terapia crónica⁸⁸.

MANEJO DE EFECTOS ADVERSOS.

No obstante que los bloqueadores de los canales del calcio no producen bloqueo estrictamente competitivo, el exceso de calcio podría usualmente revertir los efectos en mínima parte. Esto es cierto en los efectos vasodilatadores e inotrópicos negativos. Grandes dosis de calcio pudieran ser necesarias para la bradicardia y/o bloqueo aurículo/ventricular. Los beta agonistas pueden ser efectivos en ésta situación y los alfa agonistas pueden revertir la vasodilatación.

E.- INDICACIONES CLINICAS.

Hay en la actualidad dos usos apropiados para los bloqueadores del calcio. El verapamil due la primera droga utilizada como antiaritmico y para taquicardia supraventriculares. Esto también ha sido espectacularmente útil en la conversión de taquicardias supraventriculares y paroxísticas y no es mejor que otros métodos para las taquicardias no paroxísticas. Es útil en arritmias por isquemia y también se ha demostrado un aumento del umbral para los beta adre-

nergicos que inducen arritmias durante la anestesia con halotano.

Las tres drogas son utilizadas para la enfermedad isquémica miocárdica en particular son efectivas en la enfermedad vasoespástica (angina de Prinzmetal ó variante). La terapéutica previa (los nitratos) no fue tan efectiva y desde entonces el vasoespasmo se acompaña mucho de aterosclerosis, las drogas han sido ampliamente usadas para éste proposito. Son vasodilatadoras, particularmente la nifedipina, y pudiera suceder que al incrementar la dosis puede resultar una disminución de la presión de perfusión coronaria. Por otra parte puede beneficiar al paciente con insuficiencia cardiaca congestiva por disminución de la postcarga y al mismo tiempo el flujo sanguíneo coronario es aumentado.

La hipertensión arterial sistémica responde bien al verapamil como a los beta bloqueadores, los bloqueadores de los canales del calcio han demostrado ser efectivos. Sin embargo, la combinación está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa. La nifedipina y el diltiazem pueden producir disminución de -- gradientes.

Las drogas han sido ampliamente usadas en Japón y Europa para el tratamiento de la enfermedad cardiaca congestiva y pudiera extenderse a éste país.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.-FLECKENSTEIN A: Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1977; 17:149-160
- 2.-ANTMAN EM, STONE PH, MULLER JE, et al: Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part II: Basic and clinical electrophysiologic effects. *Ann Intern Med* 1980; 93:875-885.
- 3.-STONE PH, ANTMAN EM, MULLER JE, et al: Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part II: Hemodynamic effects and clinical applications. *Ann Intern Med* 1980; 93; 886-904.
- 4.-VANHOUTTE PM: Calcium antagonists. *Am Heart J* 1980; 99:805-810.
- 5.-KRAYNACK B: Calcium channel blocking agents; Side effects and drug interactions, American Society of Anesthesiologist Annual Meeting (ASA) 1983; 238:1-7.
- 6.-SODEYAMA O: Nifedipine for control of postoperative hypertension. *Anesthesiology* 1983; 59: A18.
- 7.-MOUSESIAN M A: Calcium physiology in smooth muscle, *Progress in Cardiovascular disease* 1982; 25: 211-224.
- 8.-MERIN R G: Pharmacology therapy in cardiac patient. Calcium channel and beta-adrenergic blocking drugs, Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists New Orleans USA 1984; 712: 1-7.
- 9.-REVES J.G.: Calcium entry blockers: Uses and implications for anesthesiologist, *Anesthesiology* 1982; 77: 503-512.
- 10.-ELLRODT G, CHEW CYC, SINGH BN: Therapeutic implications of slow-channel blockade in cardiocirculatory disorders. *Circulation* 1980; 62: 669-679.
- 11.-BRAMAN N: Electrophysiologic and hemodynamic effects of slow-channel blocking drugs, *Prog in Cardio Disease* 1982; 25:103-132.
- 12.-WOODCOCK EG, RIETBROCK I, VOHINGER HF, et al: Verapamil disposition in liver disease and intensive-care patients: Kinetics, clearance, and apparent blood flow relationships, *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29:27-34.
- 13.-WOODCOCK EG, KOBER G, SCHULZ W, et al: Direct determination of hepatic extraction of verapamil in cardiac patient. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:52-56.
- 14.-YONG CL, KUNKA RL, BATES TR: Factors affecting the plasma protein binding of verapamil and norverapamil in man, *Res Commun Chem Pharmacol* 1980; 30:329-479.
- 15.-DOMINIC JA, BOURNE DWA, TAN TG, et al: The pharmacology of verapamil. III. Pharmacokinetics in normal subjects after intravenous drug administration, *J Cardiovasc Pharmacol* 1981; 3:25-38.
- 16.-SHOMERUS M, SPIEGELHALDER B, STIEREN B, et al: Physiological disposition of verapamil in man, *Cardiovasc Res* 1976; 10:605-612.

- 17.-HENRY PD:Comparative pharmacology of calcium antagonists: Nifedipine, verapamil and diltiazem, Am J Cardiol 1980; 207:49-55.
- 18.-TRIGGLE DJ, SVAMY VC: Pharmacology of agents that affect calcium Agonists and antagonists, Chest 1980; 78:174-178.
- 19.-CRANFIELD PP, WIT AL, HOFFMAN DP: Conduction of the cardiac impulse. III. Characteristics of very slow conduction, J Gen Physiol 1972; 59:227-246.
- 20.-CRANFIELD OP, ARONSEN RS, WIT AL: Effects of verapamil on the normal action potential and on a calcium-dependent slow response of canine cardiac purkinje fibers, Circ Res 1974;34:204-213.
- 21.-ZIPES DP, FISCHER JC: Effects of agents which inhibit the slow channel on sinus node automaticity and atrioventricular conduction in the dog, Circ Res 1974;34:184-192.
- 22.-ROWLAND E, EVANS T, KRIBER D: Effect of nifedipine on atrioventricular conductions as compared with verapamil, Br Heart J 1979; 42:124-127.
- 23.-SINGH EM, HECHT HS, NADEMANEE K, CHEW CYC: Electrophysiologic and hemodynamics effects of slow-channel blocking drugs, Progress Cardiovasc Disease 1982; 25:103-132.
- 24.-FRYS R: State of the heart, hypertension and anesthesia, Anesthesiology 1983;59:A18.
- 25.-HARIMAN RJ, HANGIARDI LM, Mc ALLISTER RG, et al:Reversal of the cardiovascular effects of verapamil by calcium and sodium; differences between electrophysiologic and hemodynamic responses, Circulation 1979;59:797-804.
- 26.-ROUSSEAU MF, VERITER C, DETRY JMR et al: Impaired early left ventricular relaxation in coronary artery disease; effects of intracoronary nifedipine, Circulation 1980;62:764-772.
- 27.-HUGENHOLTZ PG, MICHELS HR, SERRUYS FW, et al: Nifedipine in the treatment of unstable angina, coronary spasm and myocardial ischemia, Am J Cardiol 1981;47:163-173.
- 28.-BECK OA, HOCHREIN H:Wirkung und Wirkungsduer von nifedipine auf den pulmonalarterienruck bei dekompensierten Koronarcranken,Med - Klin 1978;73:457-462.
- 29.-CHEW CYC, HECHT HS, COLLETT JT,et al: Influence of severity of ventricular dysfunction on hemodynamic responses to intravenously administered verapamil in ischemic heart disease, Am J Cardiol - 1981;47:917-922.
- 30.-GILLNER DJ, KARK P: Pulmonary edema precipitated by nifedipine,- Br Med J 1980;280:42C-42L.
- 31.-SINGH BN, ROGUE AHG: Effects of intravenous verapamil on hemodynamics in patients with heart disease, Am Heart J 1977;94:593-599.
- 32.-MATSUNOTO S, ITO T, SADA T, et al: Hemodynamic effects of nifedipine in congestive heart failure, Am J Cardiol 1980;46:476-480.
- 33.-ROBINSON BF, DOBBS RJ, KELSEY CR:Effects of nifedipine on resistance vessels, arteries and veins in man, Br J Clin Pharmacol 1980; 10:433-438.

- 34.-WILLIAMS DO: Effects of entionginal agents on the coronary circulation, *Am Heart J* 1981;101:473-479.
- 35.-FORMAN R, KIRK ES: Comparative effects of vasodilator drugs on large and small coronary resistance vessels in the dog, *Cardiovasc Res* 1980;14:661-666.
- 36.-BRICHARD G, ZIMMERMAN PE: Verapamil in cardiac dysrhythmias during anesthesia, *Br J Anaesth* 1970;42:1005-1012.
- 37.-ZIMPFER M, FITZAL S, TONCZAR L: Verapamil as a hypotensive agent during neuroleptanaesthesia, *Br J Anaesthesia*, *Br J Anaesth* 1981 53:885-889.
- 38.-ELLRODT G, CHEW CYC, SINGH BN: Therapeutic implications of slow channel blockade in cardiocirculatory disorders, *Circulation* -- 1980;62:669-673.
- 39.-SINGH BN, ELLRODT G, PETER CT: Verapamil: A review of its pharmacological properties and therapeutic use, *Drugs* 1978;15:169-177.
- 40.-HENG MK, SINGH BN, ROCHE AHG, et al: Effects of intravenous verapamil on cardiac arrhythmias and on the electrocardiogram, *Am Heart J* 1975;90:487-498.
- 41.-SCHAMROTH L: The clinical use of intravenous verapamil, *Am Heart J* 1980;100:1070-1075.
- 42.-SCHAMROTH L, KRICKLER MP, GARRTT C: Immediate effects of intravenous verapamil in cardiac arrhythmias, *Br Med J* 1972;1:660-662.
- 43.-ARONOW WS, LANDA D, PLASENCIA G, et al: Verapamil in atrial fibrillation and atrial flutter, *Clin Pharmacol Ther* 1979;26:578-583.
- 44.-MASERI A, L'ABBATE A, CHERCHIA S, et al: Significance of spasm in the pathogenesis of ischemia heart disease, *Am J Cardiol* 1973; 44:788-792.
- 45.-PLUMB VJ, KARFERE, KOUCOUKOSMT, et al: Verapamil therapy of atrial fibrillation and atrial flutter following open heart surgery, *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:590-596.
- 46.-SCHLEIFER N, WEPFNER HG, MERLE G: Hemodynamic effects of supraventricular tachycardias and their alterations by electrically and verapamil induced termination, *Cardiovasc Res* 1978;12:28-33.
- 47.-PACKER MP, MELLER J, MEDINA N, et al: Hemodynamic consequences of combined beta-adrenergic and slow calcium channel blockade in man, *Circulation* 1982;65:660-668.
- 48.-KIEVAL J, KIRSTEN EB, KESSLER WK, et al: The effects of intravenous verapamil on hemodynamic status of patients with coronary artery disease receiving propranolol, *Circulation* 1982;65:653-659.
- 49.-BENAIM ME: Asystole after verapamil, *Br Med J* 1972;2:169-170.
- 50.-MELLER J, PICHARD A, DACK S: Coronary arterial spasm in Prinzmetal's angina: A proved hypothesis, 1976;37:938-940.
- 51.-MASERI A, SEVERI S, DENES M, et al: "Variant" angina: one aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia, *Am J Cardiol* 1978;42:1019-1035.
- 52.-BUPFINGTON CW, YVEI TD: Coronary artery spasm during general anesthesia, *Anesthesiology* 1981;55:466-469.

- 53.-JOHNSON SE, MAIRUFSON DR, WILLERSON JT, et al: Comparison of verapamil and nifedipine in the treatment of variant angina pectoris: Preliminary observations in 10 patient, Am J Cardiol 1981;47:1395-1300.
- 54.-KISSIN I, KILPATRICK JV: Effects of nifedipine on myocardial energy balance in experimental coronary vasoconstriction and occlusion, J Cardiovasc Pharmacol 1982;3:992-1001.
- 55.-KENNURE ACP, SCRUTON JH:A double-blind controlled trial of the anti-anginal efficacy of nifedipine compares with propranolol, Br J Clin Pract (suppl) 1980; 8:49-52.
- 56.-OSAKADA G, KUMADA T, GALLAGHER KP: Reduction of exercise induced ischemic regional myocardial dysfunction by verapamil in conscious dogs, Am Heart J 1981;101:707-712.
- 57.-FREDMAN B, DUNN RP, RICHMOND DR, et al:Coronary artery spasm during exercise:Treatment with verapamil, Circulation 1981;64:68-75.
- 58.-GUNTHER S, GREEN L, MULLER JE, et al: Prevention of exercise induced ischemic regional by nifedipine of abnormal coronary vasoconstriction in patient with coronary artery disease, Circulation 1981;63:849-855.
- 59.-FERLINZ J, TURBOW ME:Antianginal and myocardial metabolic properties of verapamil in coronary artery disease, Am J Cardiol 1980; 46:1019-1026.
- 60.-ROBB-NICHOLSONG, CURRIE WD, WECHSLER AS: Effects of verapamil on myocardial tolerance to ischemic arrest, Circulation (3pt2) 1978; 1119-1124.
- 61.-WATTS JA, KOCH CD, LENOUE KF: Effects of Ca^{++} antagonism on energy metabolism: Ca^{++} and heart function after ischemia, Am J Physiol 1980;238:H909-H916.
- 62.-NAYLER WC, FERRARI R, WILLIAMS A: Protective effect of pretreatment with verapamil, nifedipine and propranolol on mitochondrial function in the ischemic and reperfused myocardium, Am J Cardiol 1980;46:242-248.
- 63.-MAGEEPC, FLAHERTY JT, BIXLER TJ, et al: Comparison of myocardial protection with nifedipine and potassium, Circulation 1979;(2pt2) 60:1151-1157.
- 64.-PINSKY WW, LEWIS RM, McMILLIN WOOD JB et al:Myocardial protection from ischemic arrest:potassium and verapamil cardioplegia, Am J Physiol 1981, 240:H326-H335.
- 65.-CLARK RE, FERGUSON TB, MARBARGER JP, et al: The first American clinical trial of nifedipine in cardioplegia, J Thorac Cardiovasc Surg 1981;82:848-859.
- 66.-AOKI K, KONDO S, KOCHIZUKI A, et al: Antihypertensive effects of cardiovascular Ca^{++} antagonist in hypertensive patients in the absence and presence of beta-adrenergic blockade, Am Heart J --- 1978;96:218-226.
- 67.-OLIVARI MT, BARTORELLI C, POLESE A, et al: Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium antagonistic agents, Circulation

1979;59:1056-1062.

- 68.-ANAVEKAR SN, CHRISTOPHIDIS N, LOUIS WJ, et al: Verapamil in the treatment of hypertension, *J Cardiovasc Pharmacol* 1981;3:287-292.
- 69.-KAKBARA H, FUJIMOTO K, WAKABAYASHI A, et al: Primary pulmonary hypertension: beneficial therapy with diltiazem, *Am heart J* 1981; 101:230-231.
- 70.-LANDMARK K, REFSUM AH, SIMONSEN S, et al: Verapamil and pulmonary hypertension, *Acta Med Scand* 1978;204:299-302.
- 71.-BOHR DF: Vascular smooth muscle updated, *Circ Res* 1973; 32:665-672.
- 72.-SUNDT TM Jr, SZUNSZEWSKI J, SHARBROUGH FW: Physiological considerations important for the management of vasospasm, *Surg Neurol*, 1977;7:259-267.
- 73.-EDVINSSON L, BRANDT L, ANDERSSON KE, et al: Effect of a calcium antagonist on experimental constriction of human brain vessels, *Surg Neurol* 1979;11:327-330.
- 74.-ALLEN GS, BAHR AL: Cerebral arterial spasm: Part 10. Reversal of acute and chronic spasm in dogs with orally administered nifedipine, *J Neurosurg* 1979;4:43-47.
- 75.-ALLEN GS, BANGHART SB: Cerebral arterial spasm: Part 9. In vitro effects of nifedipine on serotonin, phenylephrine, and potassium induced contractions of canine basilar and femoral arteries, *J Neurosurg* 1979;4:37-42.
- 76.-MCKAY RD, NEWFIELD P, REYES JG, et al: Hypertension and mortality in neuro ICU patients, *Anesthesiology* 1981;55:A101.
- 77.-MERLIN RG: Slow channel inhibitors, anesthetic and cardiovascular function, *Anesthesiology* 1981;55:198-200.
- 78.-KOMAI H, RUSY BF: Effect of halothane on rested-state contractions in rabbit papillary muscle: Relationship to negative inotropic action, *Anesth Analg (Cleve)* 1982;61:403-409.
- 79.-BLANCK TJ, THOMPSON M: Calcium transport by cardiac sarcoplasmic reticulum: Modulation of halothane action by substrate concentration and pH, *Anesth Analg* 1981;60:390-394.
- 80.-ATLEE JL III, ALEXANDER SC: Halothane effects on conductivity of the AV node and his-purkinje system in the dog, *Anesth Analg*. -- 1977;56:378-386.
- 81.-ATLEE JL III, RUSY BF, FREUL JP, et al: Supraventricular excitability in dogs during anesthesia with halothane and enflurane, *Anesthesiology* 1978;49:407-413.
- 82.-LYNCH C, VOGEL S, SPENELAKIS N: Halothane depresses cardiac slow action potentials, *Anesthesiology* 1980;53:S47C.
- 83.-KAIUR PA, FLACKE WE: Epinephrine induced arrhythmias and cardiovascular function after verapamil during halothane anesthesia in the dog, *Anesthesiology* 1981;55:218-225.
- 84.-KAPUR PA, FLACKE WE, OLIVINE SK: Comparison of effects of isoflurane versus enflurane on cardiovascular and catecholamine responses to verapamil in dogs, *Anesth Analg* 1982;61:193-194.
- 85.-ZATES RA, KAFLAN JA, HUG CC, et al: Hemodynamic interactions of verapamil and isoflurane in dogs, *Anesth Analg* 1982;61:194-195.

- 86.-TOSONE RS, REVES JG, KISSIN I, et al:Nifedipine and halothane: - Additive hemodynamic depression in dogs, Anesth Analg 1982;61:-- 218-219.
- 87.-FRISHMAN WH, KLEIN NA, STROM JA, et al:Superiority of verapamil to propranolol in stable angina pectoris:a double-blind randomized crossover trail, Circulation (suppl) 1982;65:51-59.
- 88.-ROSING DR, KENT KM, BORES JS, et al:Verapamil therapy; a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy I, Hemodynamic effects, Circulation 1979;60:1201-1207.
- 89.-NUGENT M, et al:Verapamil worsen rate of development of hemodynamic effects of acute hyperkalemia, Anesthesiology 1984;60:435-439.