

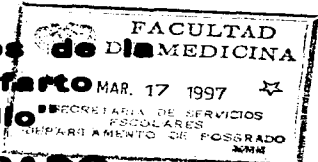
112053
27



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**Facultad de Medicina
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
Instituto Nacional de Cardiología
"Dr. IGNACIO CHAVEZ"**

**"Efectos Hemodinamicos de la
Nicardipina en el Infarto
Agudo del Miocardio"**



TESIS DE POSTGRADO

**Que Para Obtener el Título de:
LA ESPECIALIDAD EN
CARDIOLOGIA**

**P R E S E N T A:
Dr. Adalberto Arceo Navarro**

Directores de Tesis:

**Dr. Juan Verdejo Parra
Dr. Eulo Lupi Herrera**

**DR. EDUARDO SALAZAR
SUB-DIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA
Dr. Ignacio Chávez Rivera
DIRECTOR GENERAL DEL CURSO**



México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1997



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 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.

A MIS PADRES:

Entrego todo mi amor y agradecimiento por el apoyo incondicional y por la confianza que han depositado en todos los caminos que he elegido a lo largo de mi vida y que ahora fructifican una vez mas en este trabajo.

AL SR. ADALBERTO ARCEO HERNANDEZ

De quién soy parte, en esencia y en espíritu, porque me ha brindado como base, un cúmulo de principios y educación con el único afán de hacerme un hombre de bien y de servicio. Espero nunca defraudarlo.

A LA SRA. MARIA LUISA NAVARRO

Siempre a mi lado, apoyando y orientando con su inagotable fuente de amor todos los empeños que han venido a mi vida, a ti todo mi amor.

**A MIS HERMANOS:
ROCIO, FABIOLA Y RODRIGO.**

**A quienes agradezco su confianza y aliento para
continuar mi desarrollo a pesar de cualquier
adversidad.**

A MIS AMIGOS:

**A los que debo su apoyo, quienes me han
impulsado con ejemplo a lograr mis objetivos.**

AL DR. JUAN VERDEJO PARIS:

A quién con su entusiasmo y dedicación siempre dirigida a nuestra enseñanza y al bienestar de los pacientes y que como amigo sincero orientó y dirigió la realización del presente trabajo y muchos otros a lo largo de nuestra residencia.

**AL PERSONAL DE LA UNIDAD
CORONARIA:**

**Que con su disposición incondicional regalaron
su tiempo y trabajo para el desarrollo de este
trabajo.**

A LOS ENFERMOS:

**Por quienes este y todos los intentos de descubrir
algo que pueda mejorar su estado de salud ahora
es concretado.**

ÍNDICE

INDICE

ANTECEDENTES	1
CALCIOANTAGONISTAS	1
Angina Pectoris	2
Estable	2
Reposo	2
Infarto Agudo del Miocardio	3
Nuevos Calcioantagonistas	3
NICARDIPINA	4
ESTRUCTURA	4
CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS	4
PROPIEDADES FARMACOLOGICAS	6
A) Modelos Animales	7
Arterias Coronarias Intactas	7
B) Humanos	7
1.- Angina de Esfuerzo	8
2.- Infarto del Miocardio	9
INTRODUCCION	10
JUSTIFICACION	13
HIPOTESIS	14
MATERIAL Y METODOS	15
A) ESTUDIO DE POBLACION	15

Criterios de Inclusión	15
Criterios de Exclusión	15
B) PROTOCOLO DE ESTUDIO	16
1) Primera Fase	16
Medicación	16
Mediciones	16
Medidas Calculadas	17
2) Segunda Fase	17
ANALISIS ESTADISTICO	17
RESULTADOS	18
FASE I (INTRA VENOSA)	19
FASE II (ORAL)	21
GRAFICAS, TABLAS Y FIGURAS	23
TABLA I. CALCIOANTAGONISTAS	23
FIG. 1. HIPOTESIS	24
FIG. 2. MATERIAL Y METODOS	25
TABLA II. CARACTERISTICAS CLINICAS	26
FIG. 3. LOCALIZACION INFARTO Y CORONARIOGRAFIA	27
FIG. 4. COMPLICACIONES	28
GRAFICA 1. DP/DT MAX	29
GRAFICA 2. GC	30
GRAFICA 3. IC	31
GRAFICA 4. FC	32
GRAFICA 5. PCP	33
GRAFICA 6. TAS	34

GRAFICA 7. RVS	35
GRAFICA 8. TSAP	36
GRAFICA 9. RVP	37
GRAFICA 10. GC	38
GRAFICA 11. IC	39
GRAFICA 12. FC	40
GRAFICA 13. PCP	41
GRAFICA 14. TAS	42
GRAFICA 15. RVS	43
GRAFICA 16. RVP	44
GRAFICA 17. TSAP	45
DISCUSION	46
CONCLUSIONES	48
BIBLIOGRAFIA	49

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES

CALCIOANTAGONISTAS.

Ya desde el siglo pasado Ringer definió el papel crítico que juega el calcio en el proceso de acoplamiento excitación-contracción durante la contracción muscular ¹, hace unos 25 años Fleckenstein ² acuñó el término de "Antagonistas del Calcio".

Los calcioantagonistas incluyen un grupo de compuestos que en conjunto tienen su acción inhibiendo los canales lentos para el calcio en el corazón y sobre los flujos de calcio a través de las membranas celulares del músculo liso vascular produciendo dilatación de arterias y arteriolas periféricas con disminución de las resistencias vasculares sistémicas, dilatación de arterias coronarias con aumento de el flujo sanguíneo coronario y prevención de el espasmo coronario ³. Algunas de estas drogas además tienen efectos inotrópicos tanto negativo al actuar sobre los sistemas de generación y conducción de estímulos eléctricos cardíacos o positivo en forma de reflejo simpático al aumentar la frecuencia cardíaca secundaria a vasodilatación periférica.

De acuerdo con estas diferentes propiedades, han sido utilizados en diferentes estados cardiovasculares como la angina de pecho tanto de esfuerzo como de reposo; en arritmias cardíacas como la fibrilación auricular, las taquicardias paroxísticas supraventriculares, el flutter auricular, los síndromes de preexcitación y las arritmias ventriculares; en hipertensión arterial sistémica, en isquemia miocárdica silente, en infarto del miocardio, en cardiomiopatía hipertrofica, en insuficiencia cardíaca, en la

hipertensión arterial pulmonar; la enfermedad vascular cerebral y el espasmo arterial cerebral, la migraña; el fenómeno de Raynaud, la insuficiencia mesentérica y la claudicación intermitente; otras indicaciones no cardiovasculares son su uso en el asma bronquial, el espasmo esofágico y la dismenorrea ⁴. En la Tabla I, se muestra una lista de los calcioantagonistas existentes y algunas de sus propiedades particulares.

Particularmente en **ANGINA PECTORIS** los mecanismos de acción de estos fármacos son variados, al promover vasodilatación coronaria así como efectos depresores de la contractilidad y la conducción, atenuando marcadamente la vasoconstricción coronaria producida por la ergonovina y en el caso de el diltiazem y el verapamil disminuyendo la actividad del nodo sinusal y así mejorar la actividad física ^{5,6,7}.

En **ANGINA PECTORIS ESTABLE** estudios doble ciego, al azar de controles y placebo han confirmado la eficacia de del diltiazem, nifedipina, nifedipina y verapamil al reducir los ataques de angor, disminuir el consumo de nitroglicerina e incrementar la tolerancia al ejercicio ^{8,9,10}. Controversia ha existido de cual es la mejor opción entre los bloqueadores del calcio y los β -bloqueadores, lo que se ha demostrado es que el verapamil y diltiazem mejoran los síntomas en pacientes sintomáticos tratados con propanolol y la suspensión de estos no da rebote como se produce con los β -bloqueadores ^{11,12,13}. Por otro lado la nifedipina como droga inicial está limitada por su efecto reflejo simpático, con taquicardia y posible agravación de los síntomas ¹⁴.

En **ANGINA DE REPOSO** que incluye un grupo de desórdenes, como la angina variante (con elevación del ST y arterias coronarias normales angiográficamente), o la angina inestable asociada a enfermedad coronaria multivascolar, así como el vasoespasmo, en donde en estudios clínicos demostraron su eficacia al bloquear

espontáneamente el vasoespasmo inducido por drogas ^{15,16,17}. En otros estudios comparativos con propanolol y verapamil, este último demostró reducir los eventos de isquemia sintomática, en contraste con el propanolol que incluso exacerbó los fenómenos espásticos ¹⁸. En este aspecto finalmente el uso de terapia combinada con nitritos y β -bloqueadores parece ser mas eficaz en el tratamiento de la angina de pecho ⁷ aunque se debe seleccionar al paciente y la combinación de drogas ya que estas pueden potenciar sus efectos depresores de la contractilidad o de la conducción ⁸.

Ahora en **INFARTO AL MIOCARDIO** inicialmente estudios experimentales indicaron que la nifedipina y el diltiazem reducian el tamaño de la necrosis miocárdica ^{19,20}, el mecanismo implicado en este beneficio fué: ya que la isquemia disminuye la síntesis de ATP y esto altera la función de las bombas de sodio y calcio, con sobrecarga de calcio citoplasmático y acumulación a nivel mitocondrial y los calcioantagonistas inhiben el flujo de iones de calcio hacia las miofibrillas esto debía ser benéfico, sin embargo, los trabajos realizados en humanos con el fin de aumentar la sobrevida y disminuir el riesgo de reinfartos en sobrevivientes de un infarto del miocardio al utilizar diltiazem, lidoflazina, nifedipina y verapamil, no fueron favorables ²¹. Así en 10 estudios al azar controlados con mas de 15,000 pacientes, hubo un ligero aumento de la mortalidad aunque de manera no significativa 741 muertes de 7,800 pacientes (9.5%) del grupo tratado contra 711 de 7,805 enfermos (9.1%), demostrandose su falla para limitar el tamaño del infarto, de reinfartos o angina recurrente, un subgrupo de pacientes tratados con diltiazem en un estudio empeoró su función ventricular izquierda, por lo que estos no son recomendados como indicación en infartos con onda Q.

Los NUEVOS CALCIOANTAGONISTAS (VASOSELECTIVIDAD). Son un grupo de calcioantagonistas heterogéneos que estructuralmente son relacionados a la

nifedipina, pero con mayor selectividad sobre la vasculatura periférica, la coronaria o la cerebral que esta ²², con mínimo o nulo efecto sobre la contractilidad miocárdica o la conducción cardíaca. Como ejemplo la *Felodipina*, *Nisoldipina* y *Nitrendipina* son potentes vasodilatadores selectivos sobre la circulación periférica pero variable sobre la cerebral o coronaria sin efectos sobre la función ventricular. La *Isradipina* es un potente vasodilatador periférico y coronario, con débiles efectos inotrópico y dromotrópico negativos, mejorando la hemodinamia y clínica de enfermos con angina de pecho e insuficiencia cardíaca.

Por otro lado la *Nimodipina* tiene escaso efecto en la circulación periférica o coronaria pero es un potente vasodilatador cerebral, revirtiendo el espasmo y mejorando el flujo sanguíneo cerebral a dosis terapéuticas.

NICARDIPINA.

ESTRUCTURA. La NICARDIPINA es una 1,4 dihidropiridina con una estructura química particular, 2-(Bencilmetilamino) etil metil 1,4 dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridinedicarboxilato, metil 2-[metil(fenilmetil)amino) etil éster ²³. Tiene una estructura de amina terciaria en la posición 3 de la cadena éster de el anillo dihidropiridina que la hace una sustancia única dentro de este grupo de compuestos.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS. Esta diferencia la hace tener un alto grado de afinidad por el sitio de unión (receptor dihidropiridina) ($pK_1=9.7$)

demostrado en músculo papilar, permitiendo la propiedad de disminuir el potencial de acción dependiente de canales de calcio al inhibir el canal del ión calcio tipo L ²⁴.

Es el único calcioantagonista disponible en presentación intravenosa (IV) de acuerdo con su alta solubilidad en agua 100 veces mas que la Nifedipina y menos lábil a la luz, también en presentación oral.

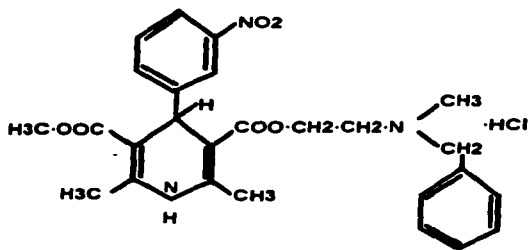
Su coeficiente de ionización ácida pKa es similar al pH fisiológico del líquido extracelular cuando la droga se encuentra protonada al 50% ²⁵. Su farmacocinética lleva un rápido y extenso metabolismo de primer paso en el hígado a metabolitos inactivos, eliminada en 3 fases después de su administración IV: a) Fase de Distribución Rápida (α -vida media de 6.4 minutos), b) Fase Intermedia (β -vida media de 1.5 horas) y c) Fase Terminal Lenta (γ -vida media de 7.9 horas) solo vista en infusiones prolongadas.

Se mantiene estable en infusiones continuas y declina rápidamente al cesar estas. Se elimina rápidamente por la bilis y heces sin ejercer ningún efecto consistente o predecible y solo el 0.03% por vía renal sin alterar su función ²⁶. En pacientes con falla hepática la vida media plasmática puede aumentar hasta 6.5 veces, .

Por vía oral ^{26,27} se absorbe rápidamente y se elimina también de el plasma, es sujeta a eliminación extensa presistémica, parcialmente saturable al aumentar la dosis o con el uso prolongado con dosis por arriba de 10-40 mg tres veces al día.

También se le han reconocido algunos efectos secundarios atribuidos inicialmente a su efecto vasodilatador periférico, comúnmente resultados con el tratamiento continuo, efectos vistos menos frecuentes que con el uso de verapamil o nifedipina, los mas comunes son: edema de miembros inferiores, vértigo, cefalea, astenia, rubicundez de cara y palpitaciones, los que ocurren con una incidencia menor al 10% ²².

Nicardipina



PROPIEDADES FARMACODINAMICAS. La Nicardipina ha demostrado selectividad en el músculo liso vascular sobre el músculo cardíaco al observar mayor potencia para inhibir la respuesta mecánica del músculo liso ($pIC_{50}=8.20$) que la del músculo cardíaco ($pIC_{50}=7.16$)²⁸, esta selectividad es mayor en la Nicardipina que en la Nifedipina. También ha demostrado selectividad sobre la vasculatura coronaria al observar mayor potencia para inhibir la respuesta mecánica en la arteria coronaria que en la mesentérica de el cerdo de Guinea, efecto no visto con la nifedipina²⁹.

De acuerdo con estas características la Nicardipina ha sido usada para el tratamiento de diferentes estados cardiovasculares como la isquemia miocárdica, la insuficiencia cardíaca y la hipertensión arterial sistémica, así como en la enfermedad cerebrovascular con muy buenos resultados³.

En relación con su actividad antiisquémica y de acuerdo con su alta selectividad por el lecho coronario ^{30,31}, se han realizado estudios tanto en modelos con animales de experimentación como en humanos, en arterias intactas, en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, buscando sus efectos directos en la hemodinámica de la circulación coronaria, con y sin isquemia inducida.

A) MODELOS ANIMALES. En ARTERIAS CORONARIAS INTACTAS. Al administrar Nicardipina (0.001 a 0.01 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) en perros anestesiados, se produjo un incremento dosis dependiente en el Flujo Sanguíneo Coronario (FSC) asociado a una disminución en la Tensión Arterial Sistémica (TAS) y la diferencia arteriovenosa de oxígeno, así como un incremento en el Gasto Cardíaco (GC) y ligero cambio en el Consumo de Oxígeno Miocárdico (COM), la Frecuencia Cardíaca (FC), dp/dt Máxima (dp/dt Max) del ventrículo izquierdo y del trabajo cardíaco ³², al aumentar la dosis a (0.1 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) se produjo mayor disminución en la TAS asociado a aumento en la FC y la dp/dt Max en forma refleja; a mayor dosis (0.3 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) hubo una ligera disminución en la dp/dt Max sin aumento adicional en la FC, estos efectos se observaron muy similares en estudios en el mono ³⁰. En otro modelo en perros al administrar Nicardipina (1 a 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) a perros con oclusión de la arteria descendente anterior y con estimulación con un marcapaso atrial, se observó atenuación de los cambios isquémicos ³³. Luego al dar Nicardipina oralmente (1 a 2 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) a estos perros por 16 semanas de oclusión de la descendente anterior, hubo desarrollo de colaterales comparado con los controles ^{31,34}. Al comparar en un modelo similar el efecto de la nifedipina y del verapamil no mostraron ningún efecto de preservación miocárdica ³⁵.

B) EN HUMANOS. Con ENFERMEDAD CARDIACA ISQUEMICA.

1.- Con **ANGINA DE ESFUERZO**. Un estudio en 15 enfermos con angina de esfuerzo, se administró Nicardipina IV hasta disminuir la TAS 10 a 20 mmHg observándose un aumento agudo de la FC y del GC y disminución de las Resistencias Sistémicas Vasculares (RSV)³⁶. En otro reporte la función ventricular izquierda mejoró con aumento de el Volumen Latido (VL) sin cambios en la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, también hubo aumento en el FSC a pesar de una disminución en la TAS y la presión de perfusión coronaria, observándose en conjunto un aumento del FSC y de la función dentro de la zona isquémica, efectos atribuidos en parte a un origen reflejo³⁷ o a la posibilidad de un efecto inotrópico positivo vía una habilidad por inhibir al Monofosfato Cíclico de Adenosina (AMP)-Fosfodiesterasa³⁸. Se observó también un aumento desproporcionado de el FSC (+41%) comparado con el incremento del COM solo (+18%), hubo también una disminución de las Resistencias Coronarias (Rcs) mayor que la disminución de las RSV efectos ambos benéficos y muestra de la selectividad de la Nicardipina. No hubo efecto de robo coronario o maldistribución del FSC a las zonas isquémicas. Por otro lado el efecto reflejo simpático de aumento de la FC visto al uso de Nicardipina parenteral no se observó con el tratamiento crónico oral³⁹.

Ha sido también estudiado el efecto directo de la Nicardipina en la hemodinámica coronaria. En un estudio en 10 pacientes durante cateterismo cardíaco al administrar Nicardipina intracoronaria hubo además de aumento en el FSC, depresión de los índices de función contráctil ventricular y ligero deterioro de la relajación miocárdica que mejoraron al suspender el medicamento⁴⁰.

Otros estudios se han encaminado a evaluar los efectos durante isquemia inducida durante ejercicio o por taquicardia provocada con marcapaso atrial en pacientes con enfermedad coronaria, observándose que la Nicardipina aumenta el FSC tanto en

reposo como en ejercicio, prolonga la duración de el ejercicio en bicicleta e incrementa el tiempo de aparición de depresión del segmento ST en 1 mm ⁴¹.

2.-En INFARTO AL MIOCARDIO. Hay un estudio en humanos de oclusión aguda arterial coronaria (arteria descendente anterior) con balón de angioplastia ⁴² análogo de la fase aguda del Infarto Agudo al Miocardio, en la que se observó al administrar Nicardipina aumento en el flujo residual de la región afectada por isquemia, retardandose el inicio de aparición de isquemia miocárdica al aumentar el flujo colateral coronario y reducir las demandas de oxígeno.

En la literatura hay dos trabajos en infarto al miocardio pero en su fase tardía en infartos ya cicatrizados. El primero de Róvere y Cols. ⁴³ estudió 10 enfermos con un primer infarto del miocardio de 40 ± 5 días de evolución en promedio y sin isquemia residual, tanto en forma intravenosa como oral, en reposo y en ejercicio demostró un incremento significativo de el GC con reducción de la TAS, RVS, la presión pulmonar y la Presión Capilar Pulmonar (PCP). El otro de Ogawa y Cols. ⁴⁴ estudió 17 enfermos con infartos de 3.4 ± 0.8 meses de evolución en promedio, aplicando Nicardipina a 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ intravenosa, observando un efecto bifásico sobre el GC, con depresión de la dp/dt Max, con disminución significativa de la TAS y RVS, así como las pulmonares, con mejoría franca de la relajación miocárdica.

Solo un trabajo en la fase aguda del infarto del miocardio, el de Silke y Cols. ⁴⁵ realizado en 15 enfermos usando dosis acumulativas de 1.25, 2.5, 5.0 y 10.0 mg cada 15 minutos, con lo que se observó un incremento significativo dosis dependiente del índice cardíaco, de el índice de volumen latido y la FC., con disminución de las RVS y de la TAS.

INTRODUCCION

INTRODUCCION

El Infarto Agudo del Miocardio (IAM) es una patología cada vez mas frecuente, alcanzando cerca de 1,500,000 enfermos anualmente y ocupando la cuarta causa de mortalidad global; mas del 60% de estas muertes ocurren durante la primera hora de evolución y son atribuidas a arritmias, mas comunente la fibrilación ventricular. Ahora esta mortalidad durante hospitalización previa a la era de los trombolíticos era del 10% relacionado a arritmias primarias, secundarias o falla de bomba especialmente en enfermos con grandes masas de tejido necrótico durante los 3 a 4 días de evolución del infarto, mortalidad que se ha abatido hasta en un 80% después de la era de los trombolíticos y las terapias invasivas como la angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria ^{46,47,48,49,50}.

La terapia trombolítica intravenosa, ha demostrado sin duda mejoría en la sobrevida de enfermos con IAM, la sobrevida a un año fué mayor a 93.1% ⁵¹, este beneficio se obtienen mejor cuando la terapia se inicia tempranamente en menos de 4 a 6 horas y mejor si es menos de 1 a 2 horas de iniciados los sintomas, estos beneficios de permeabilizar una arteria ocluida son atribuidos a reestablecer el balance entre el suplemento y la demanda de oxígeno miocárdico, a mejorar la hemodinámica y disminuir el tamaño del infarto, además de reducir la ocurrencia de arritmias ventriculares, asistolia y el choque cardiogénico ^{52,53,54}. Por otro lado la Angioplastia Primaria o de rescate (por falla del trombolítico), ha demostrado mayores índices de reperusión, con éxito técnico hasta de un 94% ⁵⁵.

En el tratamiento farmacológico del IAM los objetivos básicos son: el de minimizar a corto y largo plazo la morbilidad y mortalidad así como aliviar los síntomas, ya que el mayor determinante de pronóstico es el tamaño del infarto, el objetivo primario es

limitar la extensión de la necrosis, esto es logrado al reanudar el flujo coronario, por lo que todos los enfermos en principio deben ser considerados elegibles para alguna terapia de reperfusión como se comentó arriba, sin embargo, solo un porcentaje bajo, 25% son candidatos a esta terapia, el resto requiere como objetivos liberar del dolor y la ansiedad, limitar la extensión de la necrosis y prevenir las complicaciones ⁵⁶.

El uso de vasodilatadores en el IAM también ha demostrado beneficios con algunos medicamentos así como deterioro con otros. Los β -bloqueadores administrados tempranamente durante la evolución del IAM reducen el consumo de oxígeno miocárdico, el índice cardíaco, la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, con disminución de la producción de ácido láctico y de arritmias ventriculares, en estudios multicéntricos como el ISIS 1, al usar atenolol en un promedio de 5 horas de iniciado el IAM, se demostró una disminución significativa de la mortalidad de un 15% durante la primera semana, manteniéndose durante el primer año de seguimiento, en 28 estudios multicéntricos controlados aleatoriamente se observó también una disminución en la mortalidad durante la primera semana de un 14%, con disminución de eventos de paro cardíaco no fatales y reinfartos intrahospitalariamente de un 15 y 18% respectivamente, otros estudios han sido controversiales como el TIMI II con el uso de metoprolol ^{57,58}.

Por otro lado el uso de nitritos, específicamente de la Nitroglicerina intravenosa como vasodilatador coronario durante el IAM, al disminuir resistencias coronarias, la presión capilar pulmonar y la arterial sistémica, así como los volúmenes sistólico y diastólico finales del ventrículo izquierdo y disminuye zonas de asinergia ventricular, propiciando una disminución del tamaño del infarto, de las complicaciones mecánicas y mejorando el remodelamiento ventricular; así como una disminución consistente tanto de la mortalidad (hasta en un 35% a corto plazo) como de la frecuencia de eventos de arritmias ventriculares ^{59,60,61}.

Ahora el uso de calcioantagonistas durante el IAM ha sido controvertido, ya que como se comentó arriba, este grupo de compuestos es muy heterogéneo y diferentes drogas tienen efectos diferentes tanto a nivel de contractilidad y de conducción miocárdica así como de vasodilatación coronaria, en general los cuatro más usados (verapamil, diltiazem, nifedipina y nicardipina) tienen este último efecto. De manera global al dilatar arterias coronarias liberan del vasoespasmo coronario y mejoran el suplemento de oxígeno miocárdico y teóricamente tienen algún efecto de cardioprotección al disminuir el daño celular y el tamaño del infarto por disminución de la sobrecarga de calcio y el daño por reperfusión⁶². Sin embargo, en diferentes estudios clínicos como se muestra en este metanálisis con 22 estudios aleatorizados y controlados con 19,000 enfermos tratados, en global no demostraron beneficio sobre mortalidad, incidencia de reinfarctos o tamaño del infarto⁶³.

JUSTIFICACION

JUSTIFICACION

De acuerdo a lo comentado arriba sobre las propiedades de la Nicardipina como parte de la nueva generación de calciantagonistas, con efectos vasoselectivos sobre la circulación coronaria y que hasta el momento solo se han conducido trabajos a nivel experimental en modelos animales de infarto al miocardio, como los de Alps y Cols³³, Miyasawa³¹ y Endo³⁴ así como el modelo de fase temprana de IAM en humanos al ocluir la arteria descendente anterior⁴². Dos trabajos el de Rovere⁴³ y el de Ogawa y Cols⁴⁴ fueron realizados en pacientes postinfartados en la fase tardía, con infartos ya cicatrizados y solo el trabajo de Silke⁴⁵ fué realizado en pacientes durante el IAM.

En vista de la escasa información actual sobre el uso de Nicardipina en el IAM, decidimos evaluar los efectos hemodinámicos y antiisquémicos de la Nicardipina en esta población de enfermos.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS I:

De acuerdo con la habilidad por inhibir al Monofosfato Cíclico de Adenosina Fosfodiesterasa de la Nicardipina y de su propiedad vasoselectiva dilatadora de la circulación coronaria, se obtendrá mejoría en los parámetros del perfil hemodinámico y de función ventricular ^{28,30,31,32,33,34,35}.

HIPÓTESIS II:

El efecto vasodilatador coronario será expresado en aumento del Flujo Sanguíneo Coronario y disminución de las Resistencias Vasculares Coronarias, así como aumento del flujo sanguíneo coronario colateral ^{30,31,32,33,34}.

HIPÓTESIS III:

La mejoría en la función ventricular además del efecto intrínseco vía la inhibición de la AMPc-Fosfodiesterasa, será relacionado a relajación miocárdica con disminución de la tensión de la pared y a mejoría en el aporte sin aumento en la demanda de oxígeno miocárdico ^{37,38} Fig. 1.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL Y METODOS

A) ESTUDIO DE POBLACION:

Pacientes con Infarto Agudo al Miocardio.

CRITERIOS DE INCLUSION.-

Fueron pacientes que ingresaron a la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", de cualquier edad y sexo, con Infarto Agudo del Miocardio de cualquier localización, diagnosticados por la historia de dolor precordial, cambios electrocardiográficos y elevación de enzimas cardíacas séricas. Con o sin trombolisis, con mas de 24 horas de aplicada la misma. Que estuviesen en clase funcional I ó II de la New York Heart Association. Deberían estar dentro de las primeras 48 horas de evolución a partir de iniciados los síntomas. Ningún paciente debió haber ingerido β -bloqueadores al menos una semana antes de el estudio, calcioantagonistas 48 horas antes o nitritos 24 horas previos al estudio, ni estar tomando alguna otra droga cardioactiva. Todos los pacientes debieron dar informe de consentimiento por escrito previo a participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION.-

Fueron excluidos los pacientes con enfermedad vascular coexistente, cardiomiopatía, fibrilación auricular o extrasistolia ventricular frecuente que pudiesen limitar las mediciones del perfil hemodinámico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y falla renal o hepática.

B) PROTOCOLO DE ESTUDIO:

El estudio fué llevado en dos fases: 1) Para evaluar los efectos de la Nicardipina Intravenosa (IV) y la 2) Para evaluar los de la Nicardipina Oral en la fase aguda del infarto del miocardio.

1) PRIMERA FASE.-

Se instaló por vía de vena subclavia interna en cuello o por vena basilica en miembros torácicos un catéter de termodilución (Flotación) 7 Fr hasta darle posición en la arteria pulmonar derecha confirmado angiográficamente. Se instaló también un catéter de teflón en la arteria radial para monitoreo de la tensión arterial, así como un catéter cola de cochino (pig tail) en el ventrículo izquierdo.

MEDICACION: Una vez estabilizado hemodinámicamente el paciente se administró a través de la porción proximal del catéter de flotación, Nicardipina IV en bolo inicial de 2 mg durante 1 minuto y seguido de una infusión iniciada a 50 µg/min y ajustada hasta mantener la TAS entre 10 a 20 mmHg abajo del valor inicial⁶⁴.

MEDICIONES: Fueron tomadas directamente: la presión media del atrio derecho (AD), sistólica, diastólica y media de la arteria pulmonar (TAPS, D y M), presión capilar pulmonar (PCP) y de arteria radial sistólica, diastólica y media (TAS, D y M) usando un transductor de presión HP 1290-A de Quarzo, conectado directamente a un monitor-polígrafo (Simultaneous Recorder VR6 de Electronics for Medicine) o con un manguito para la toma de la presión arterial con esfigmomanómetro de mercurio. Se tomaron gasto cardíaco (GC) por técnica de termodilución usando una computadora de GC Edwards Mod 9520A. La frecuencia cardíaca (FC) se obtuvo de un monitoreo electrocardiográfico continuo en monitores Electronics for Medicine.

MEDIDAS CALCULADAS: Por fórmulas convencionales el índice cardíaco (IC) corregido para el área de superficie corporal, las resistencias sistémicas (RVS) y pulmonares totales (RVPT) así como el volumen latido (VL), índice de volumen latido (IVL), índice del trabajo del ventrículo izquierdo (ITVI) y el índice del trabajo del ventrículo derecho (ITVD) y finalmente la dp/dt Max del ventrículo izquierdo (que matemáticamente es la primera derivada de presión y su grado de cambio con respecto al tiempo), esta fué obtenida directamente de la presión del ventrículo izquierdo y convertida de una señal fisiológica usando un circuito electrónico llamado diferenciador, ésta como parámetro de función ventricular izquierda.

Las mediciones se hicieron de manera basal, a los 15, 30 y 60 minutos de infusión de la Nicardipina, de acuerdo a lo descrito para sus vidas medias^{3,65,66}. En este momento se retiró el catéter cola de cochino y los enfermos entraron a la fase II del estudio.

2) SEGUNDA FASE.-

Se administró Nicardipina en forma oral 20 mg cada 8 horas, realizandose las mismas determinaciones con excepción de la dp/dt Max, esto se hizo de manera basal, a la hora, dos y cuatro después de cada dosis, de acuerdo a lo descrito para su máxima concentración plasmática y vida media después de una dosis oral^{66,67} y se siguió durante 48 horas, tiempo en que se alcanzan niveles plasmáticos estables en esta forma de presentación.

A todos se les realizó además angiografía coronaria y ecocardiografía como parte de su estudio.

ANALISIS: Los resultados fueron analizados por análisis de multivarianza de Newman-Keuls, tomando el nivel de significancia estadística en 0.05 Fig. 2.

RESULTADOS

RESULTADOS

De Enero a Junio de 1994 se estudiaron 17 enfermos con Infarto Agudo del Miocardio con los criterios de inclusión comentados, fueron 13 hombres y 4 mujeres con edad promedio de 51.5 ± 9 años y rango de 39 a 74 años. Las características clínicas se describen en la Tabla II.

De los antecedentes más importantes, 8 enfermos (41.1%) tenían antecedentes heredofamiliares para cardiopatía isquémica, 12 (71%) tabaquismo, 6 (35%) hipertensión arterial sistémica, 3 (17.5%) diabetes mellitus tipo IIb, 4 (24%) hipercolesterolemia, 1 (5.9%) enfermedad vascular cerebral, 1 (5.9%) psoriasis, 2 (11.8%) alergia a la penicilina, 1 con herpes zoster, 1 con hernia hiatal y 1 con antecedente de tuberculosis pulmonar.

De los 17 enfermos, las localizaciones del infarto fueron como sigue: 4 (24%) tuvieron localizaciones anteriores (2 anteroseptales, 1 anteroapical y 1 anterior extenso) y 13 (75%) localizaciones inferiores (5 posteroinferior, 7 posteroinferior con extensión al ventrículo derecho y 1 posteroinferior con extensión lateral baja) Fig. 3.

De estos 10 enfermos (58.8%) fueron trombolizados, todos con Estreptoquinasa (STK) de estos 8 (80%) tuvieron criterios de reperfusión tanto clínicos, enzimáticos como angiográficos.

La coronariografía mostró lesiones coronarias significativas con la siguiente distribución: descendente anterior 7 enfermos (41%), circunfleja 4 (24%), obstruccion marginal 1 (5.9%), coronaria derecha 11 (65%), descendente posterior 1 (5.9%), ramus

intermedio 1 y tronco de la coronaria izquierda 1 enfermo. Estas localizaciones corroboraron adecuadamente con las localizaciones de los infartos Fig. 3.

Durante su estancia se les realizó estudios encaminados a detectar isquemia residual, con el fin de evaluar una terapia posterior, se les realizó a 6 enfermos pruebas de medicina nuclear a base de Hexa-MIBI Tc99, de manera basal y con esfuerzo en banda o farmacológico con dipiridamol, documentándose en 2 con isquemia residual y 4 sin isquemia. A 4 enfermos mas se les realizó ecocardiograma en modo bidimensional, digital, sincronizado de esfuerzo farmacológico con el uso de dobutamina, documentándose de igual manera en 2 isquemia residual y en 2 sin isquemia.

De los 17 enfermos, 4 (24%) fueron enviados a cirugía de revascularización coronaria, a todos se les aplicaron un puente de arteria mamaria interna izquierda y 2 puentes venosos. Otros 4 enfermos fueron sometidos a angioplastia coronaria transluminal de un solo vaso, uno a la descendente anterior y 3 a la coronaria derecha.

Las complicaciones observadas mas frecuentes fueron: fibrilacion ventricular en 1 enfermo (5.9%), apertura de pleura izquierda (cirugía) en 1, hemorragia postoperatoria (cirugía) en 1, hemorragia de tubo digestivo alto en 1, trombo intracoronario en 2 (11.8%) y fiebre durante el estudio en 3 enfermos (17.4%) Fig. 4.

Finalmente ningún enfermo murió y todos fueron egresados del hospital en buenas condiciones.

FASE I (INTRAVENOSA):

Hubo mejoría importante de los parámetros de función ventricular, con incremento estadísticamente significativo hacia los 15 minutos de infusión del medicamento en la *dp di Max del ventriculo izquierdo* de $2,520 \pm 634$ a $2,788 \pm 634$ mmHg/seg ($p < 0.05$) con

una delta porcentaje de incremento del $\Delta=11\%$, este efecto se mantuvo hacia el final, a la hora de infusión con promedio de 2.798 ± 732 mmHg/seg, Gráfica 1. De igual manera el *gasto cardiaco* tuvo un incremento significativo de 4.8 ± 1 a 6.3 ± 1.5 Lts/min con una $\Delta=29\%$ ($p<0.05$), efecto también mantenido hacia el final de la infusión con 5.9 ± 1.5 Lts/min, Gráfica 2. El *índice cardiaco* como parámetro calculado ajustado a la superficie corporal tuvo comportamiento similar, con incremento inicial de 2.9 ± 0.7 a 3.7 ± 1 Lts/min/m² con una $\Delta=22\%$ también con una $p<0.05$, Gráfica 3. Este mismo comportamiento fué observado en el resto de parámetros hemodinámicos como el *volumen latido* y los calculados como el *índice de volumen latido* y el *índice de trabajo del ventrículo izquierdo*.

Por otro lado la *frecuencia cardiaca* no tuvo modificaciones significativas importantes teniendo promedios con rangos entre 82.5 ± 16.8 y 89.4 ± 14.3 pulsos/min ($p=0.129$), Gráfica 4, de igual manera la *presión capilar pulmonar* sin modificaciones de interés osciló entre 7.82 ± 5.36 y 9.23 ± 5.70 mmHg ($p=0.234$), Gráfica 5.

Ahora la *tensión arterial sistémica sistólica* (TAS) así como las *resistencias vasculares sistémicas* (RVS) tuvieron descensos significativos esperados para valorar su buen efecto. Así la TAS tuvo un descenso hacia los 15 minutos de infusión de 120.9 ± 15.6 a 106.8 ± 10.6 mmHg con una $\Delta= -12\%$ y una $p<0.05$ también efecto mantenido hacia el final de la infusión con 110.3 ± 14.9 mmHg, Gráfica 6. Las RVS disminuyeron hacia los 15 minutos de $1.426.7\pm 278.2$ a 977.5 ± 363.4 dy/seg/cm⁻⁵ con una $\Delta=-31\%$ y una $p<0.05$, mantenido hacia el final de la infusión en $1,120.5\pm 363.4$ dy/seg/cm⁻⁵, Gráfica 7.

Finalmente la *tensión sistólica de la arteria pulmonar* (TSAP) no tuvo modificaciones significativas con promedios de 26.2 ± 7.8 a 25.4 ± 8.4 mmHg ($p=0.584$),

Gráfica 8 y las resistencias vasculares pulmonares (RVP) tuvieron como parámetro calculado y dependiente inversamente del gasto cardiaco, disminuciones que aunque significativas no adquieren un valor clínico de interés y que fué de 126.8 ± 52.4 a 87.6 ± 41.7 dy/seg/m³ con una $\Delta = -31$ y una $p < 0.05$ hacia los 15 minutos de infusión. efecto mantenido hacia el final de la misma en 90.2 ± 43.7 dy/seg/m³, Gráfica 9.

FASE II (ORAL):

Una vez concluida la fase intravenosa los enfermos pasaron a esta fase que tuvo una duración de 48 horas. Al igual que con la Nicardipina IV observamos incrementos significativos en los parámetros de función ventricular izquierda como el gasto cardiaco, el índice cardiaco, el volumen latido, el índice de volumen latido y el índice del trabajo del ventrículo izquierdo. Del *gasto cardiaco* se observaron incrementos significativos hacia la 1ra. o 2da. hora después de cada toma, como se muestra en la 1ra. toma, que fué de 6.0 ± 1.8 a 7.0 ± 1.8 lts/min hacia la 2da hora con una $\Delta = 15\%$ y una $p < 0.05$, siendo significativo también en la 2da, 4ta y 5ta. tomas y no significativo en la 3ra y 6ta, como se observa en la Gráfica 10. Efecto similar visto en el *índice cardiaco* como se muestra en la 2da. toma con incremento significativo hacia la 1ra hora, de 3.1 ± 0.6 a 3.6 ± 0.7 lts/min/m² con una $\Delta = 17\%$ y una $p < 0.05$ como se muestra en la Gráfica 11. Cabe mencionar que en ambos parámetros hubo una tendencia a disminuir el efecto hacia las 4 horas después de cada toma.

Por otro lado la *frecuencia cardiaca* con promedios entre 82.4 ± 16.8 y 89.5 ± 11.4 latidos/min ($p = 0.129$), la *presión capilar pulmonar* con promedios entre 7.4 ± 3.2 y 9.0 ± 5.6 mmHg ($p = 432$), y la *tensión arterial sistémica sistólica* con promedios entre

110.0±13.2 y 116.9±17.0 mmHg (p=0.493) como se observa no tuvieron modificaciones estadísticas significativas, Gráficas 12, 13 y 14.

Finalmente y de igual manera las RVS entre 920±242.8 y 1272.6±485.0 dy/seg/cm⁵ (p=0.294), las RVP entre 97.4±55.1 y 152.2±98.3 dy/seg/cm⁵ con una p<0.05 y la TSAP entre 24.2±7.7 y 28.6±6.8 mmHg (p=0.279) tuvieron resultados muy variados siendo no valorables ni de interés clínico, Gráficas 15, 16 y 17.

GRÁFICAS, TABLAS
Y FIGURAS

Características de Algunos Calcioantagonistas

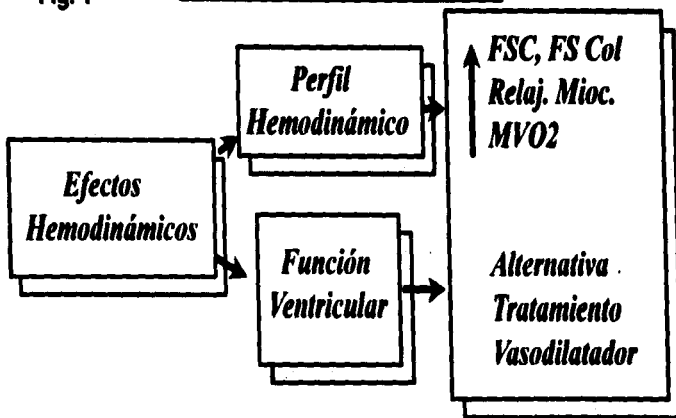
Tabla I

	Vasodilat Sist.	Depres Mioc.	BAV	Vasosele ctividad	Efect. No Vasc	Efect. Vasodil	Uso Betablo
Diltiazem	+	+	+	+	+	+	+
Nifedipina	++	+	0	+++	0	+++	++
Verapamil	+	+++	++	0	+++	+	0
Felodipina	++	+	+	++	+	++	++
Nicardipina	++	0	0	++++	0	++	+++
Nisoldipina	++	0	0	+++	-	++	-
Nitrendipina	++	0	0	+++	0	++	++

0 a ++++ escala de menor a mayor

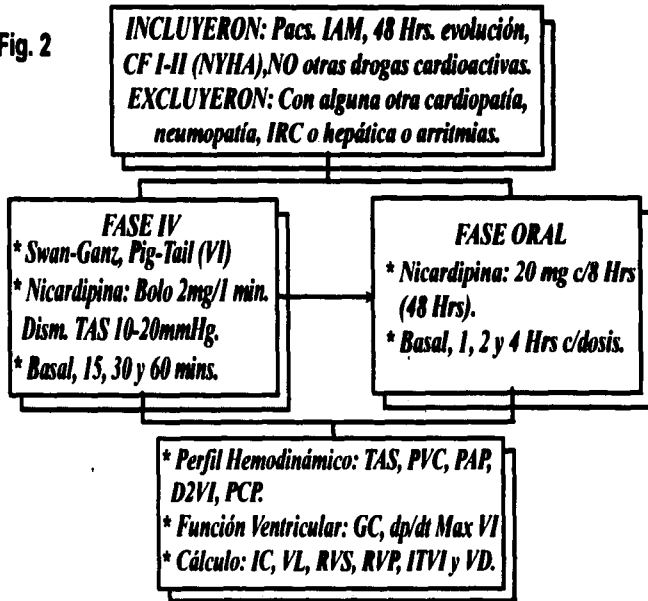
Hipótesis

Fig. 1



Protocolo de Estudio

Fig. 2



Características Clínicas

Tabla II

<i>n=17</i>	<i>F</i>	<i>M</i>	\bar{X}
<i>Sexo</i>	4	13	
<i>Edad</i>	56.3	50	51.1
<i>Peso</i>	57.5	73.4	70
<i>Talla</i>	158	168	166
<i>S.C.</i>	1.58	1.83	1.77
<i>AFCI</i>	8 (47%)		
<i>Tabaq</i>	12 (71)		
<i>HTA</i>	6 (35)		
<i>DM II</i>	3 (17.5)		
<i>Hipercol</i>	4 (24)		

Localización del Infarto

Fig. 3

Coronariografía

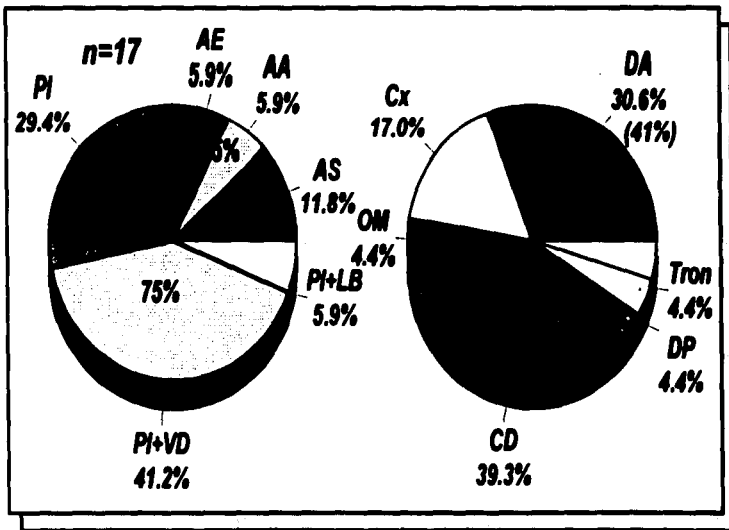
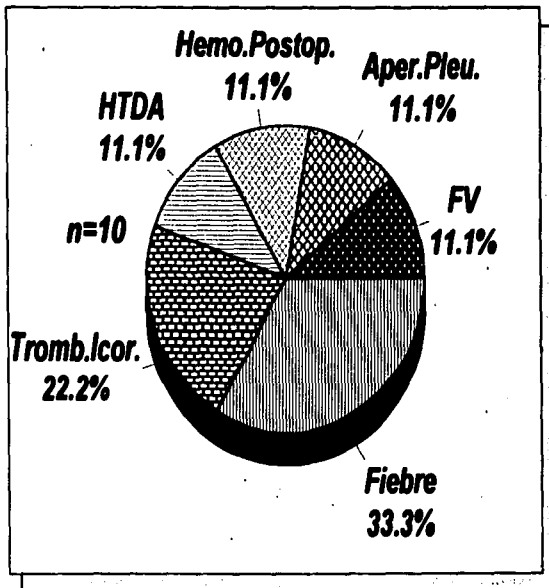


Fig. 4

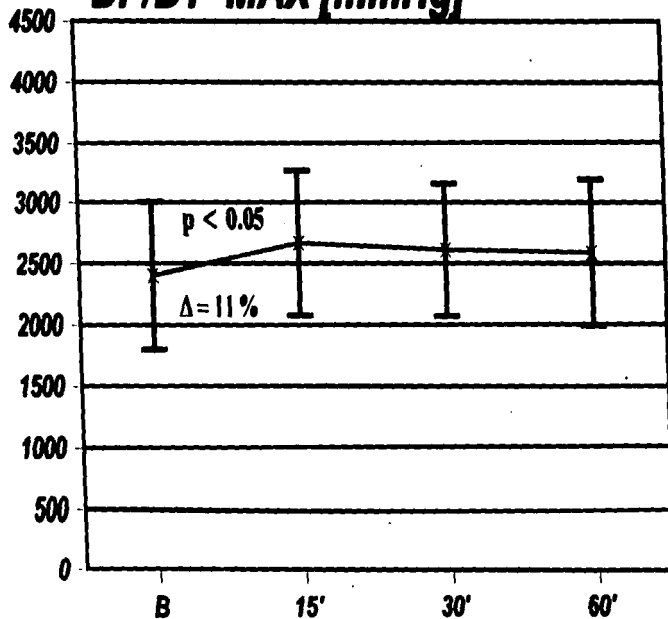
Complicaciones



Gráfica 1

Nicardipina IV en el IAM

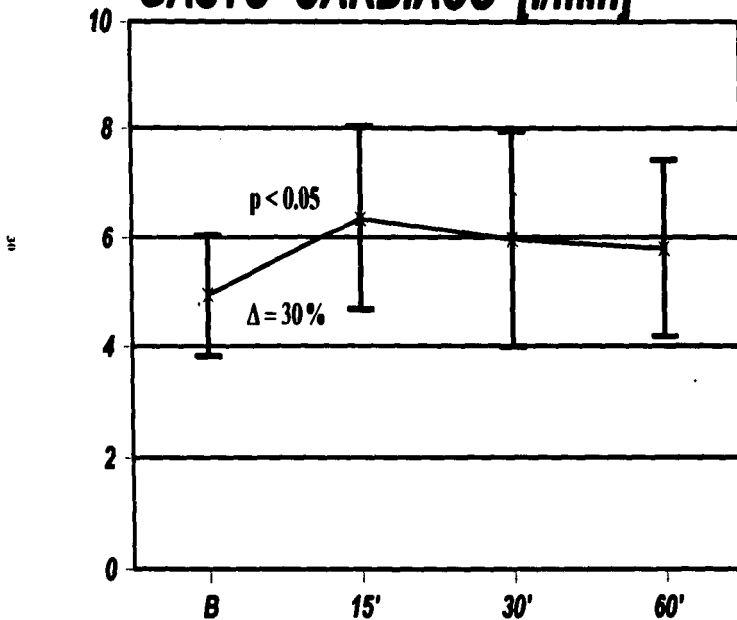
DP/DT MAX [mmHg]



Nicardipina IV en el IAM

Gráfica 2

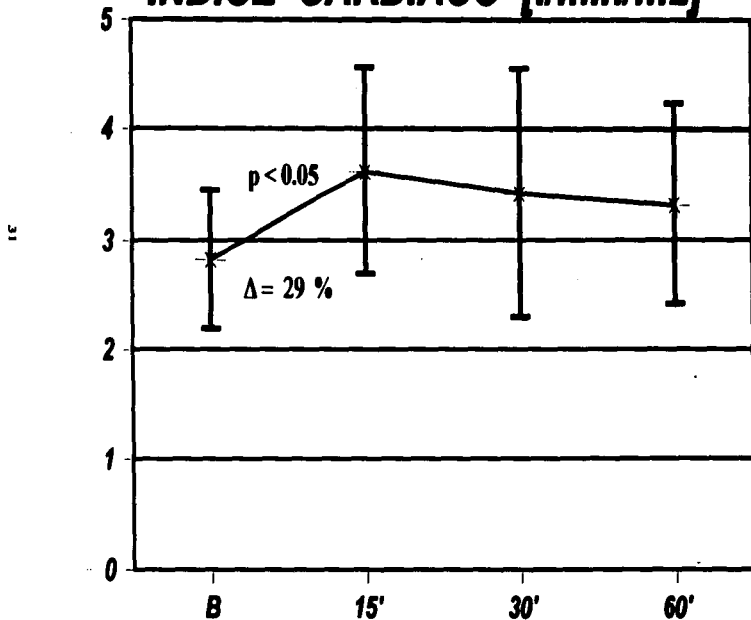
GASTO CARDIACO [l/min]



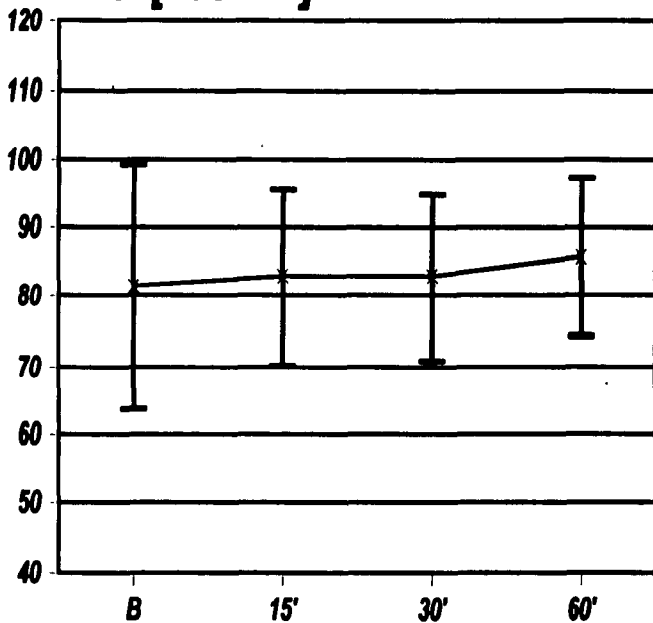
Nicardipina IV en el IAM

Gráfica 3

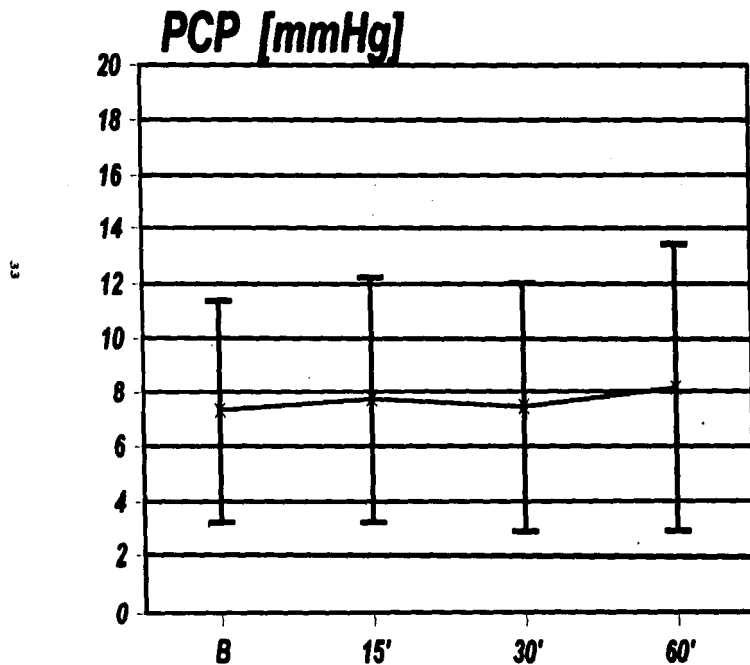
INDICE CARDIACO [l/min/m²]



Gráfica 4 **Nicardipina IV en el IAM**
FC [Lat/min]

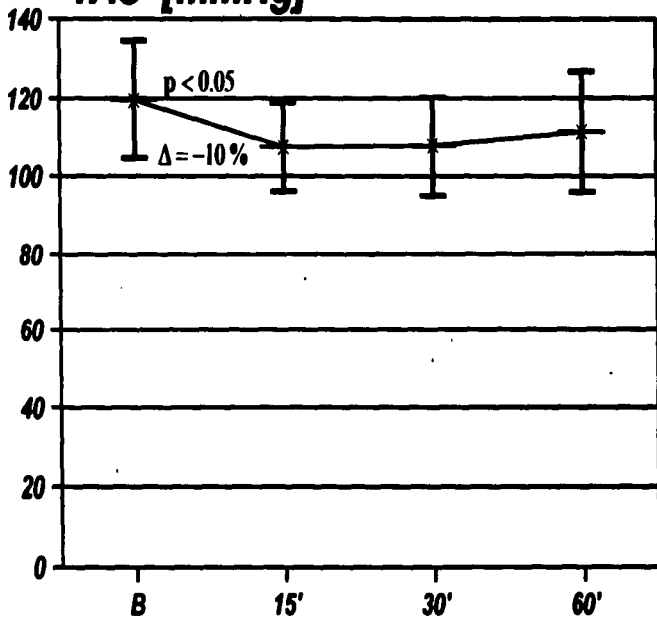


Gráfica 5 Nicardipina IV en el IAM



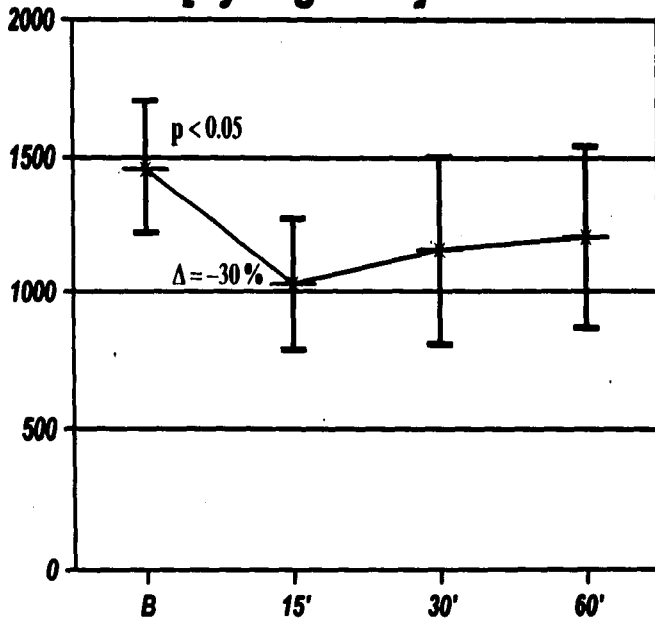
Gráfica 6 **Nicardipina IV en el IAM**

TAS [mmHg]



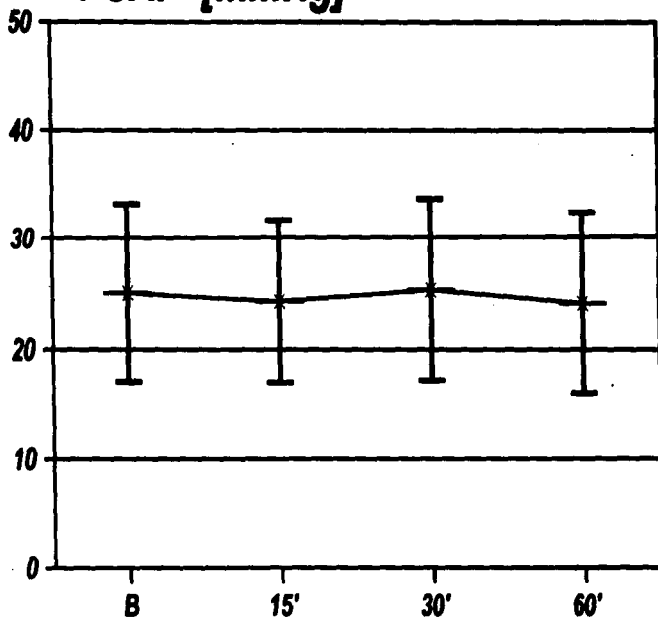
Gráfica 7 Nicardipina IV en el IAM

RVS [dy/seg/cm-5]

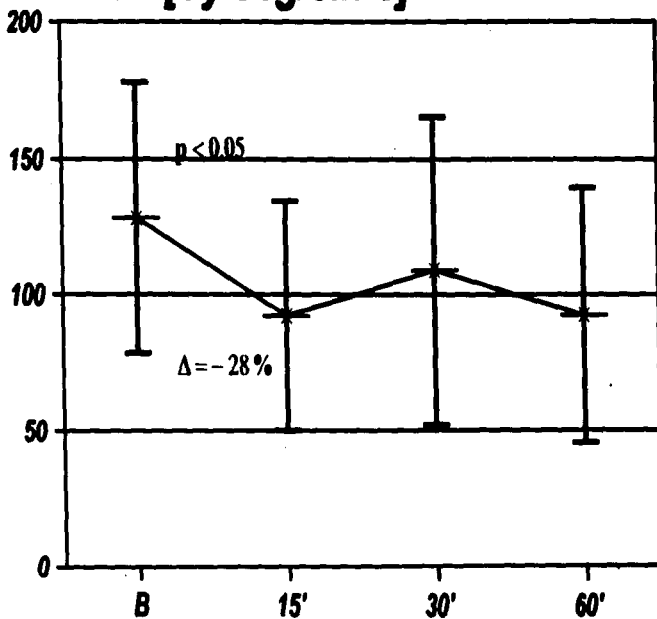


Gráfica 8 **Nicardipina IV en el IAM**

PSAP [mmHg]

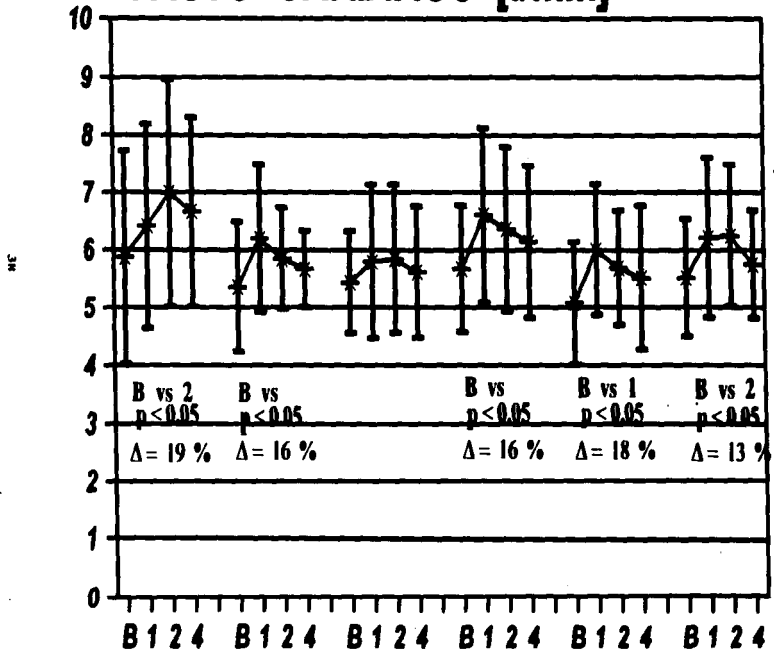


Gráfica 9 **Nicardipina IV en el IAM**
RVP [dy/seg/cm-5]



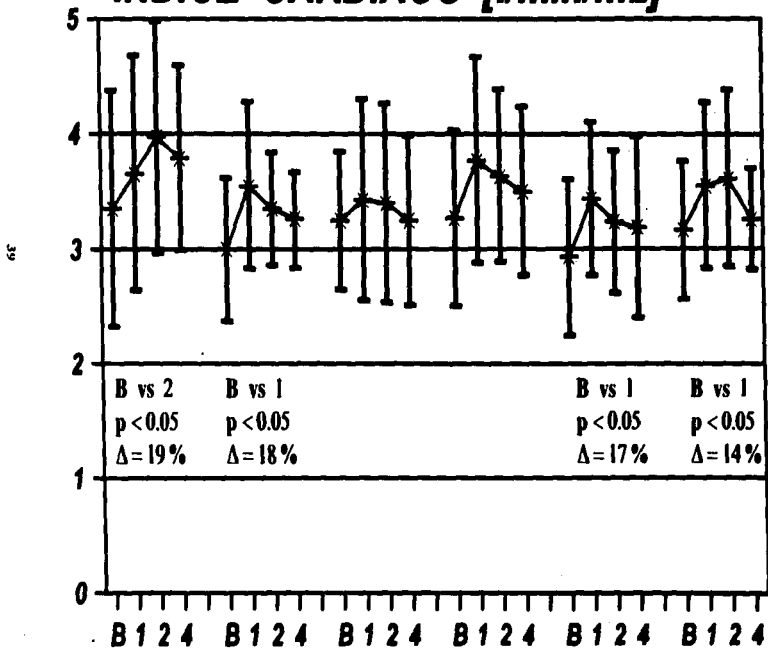
Gráfica 10 **Nicardipina Oral en el IAM**

GASTO CARDIACO [l/min]



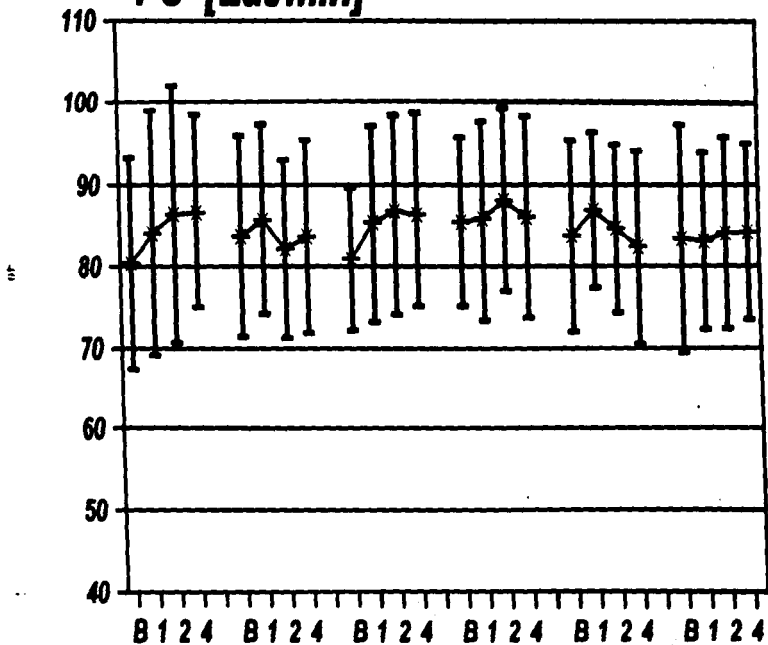
Gráfica 11 Nicardipina Oral en el IAM

INDICE CARDIACO [l/min/m²]



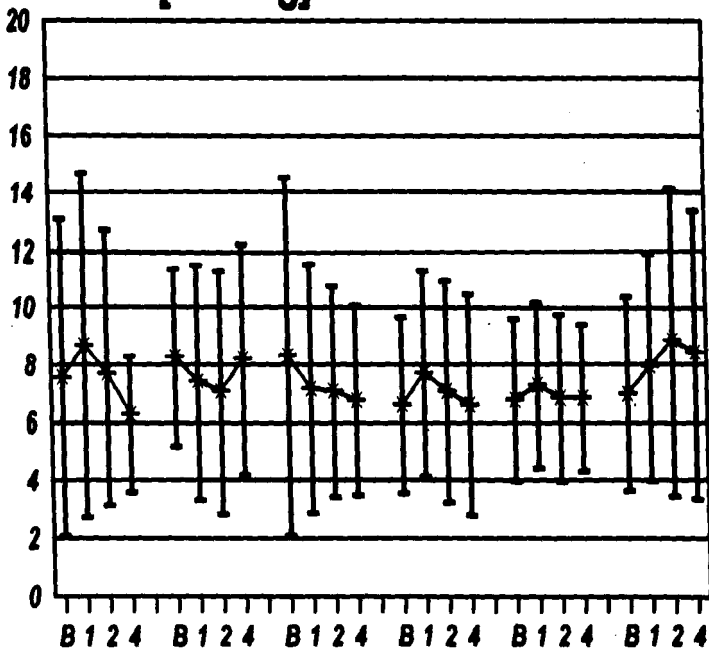
Gráfica 12 *Nicardina Oral en el IAM*

FC [Lat/min]



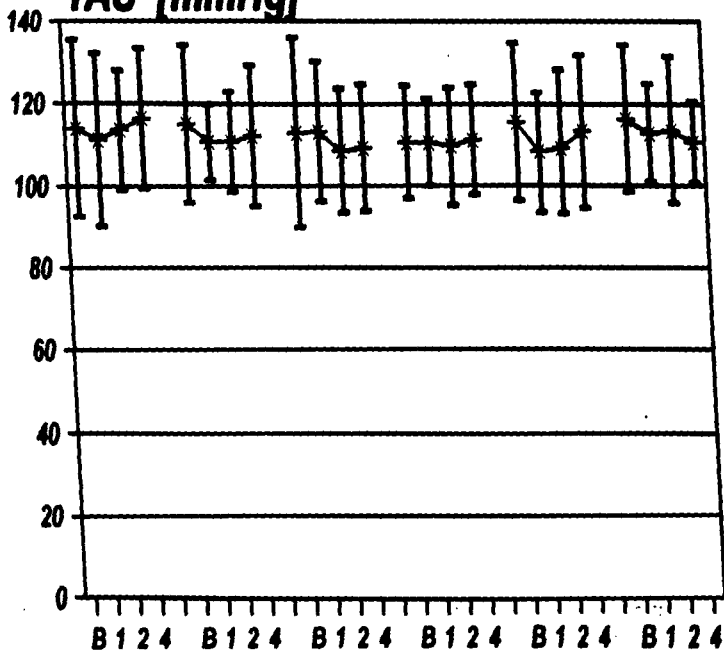
Gráfica 13 **Nicardipina Oral en el IAM**

PCP [mm Hg]



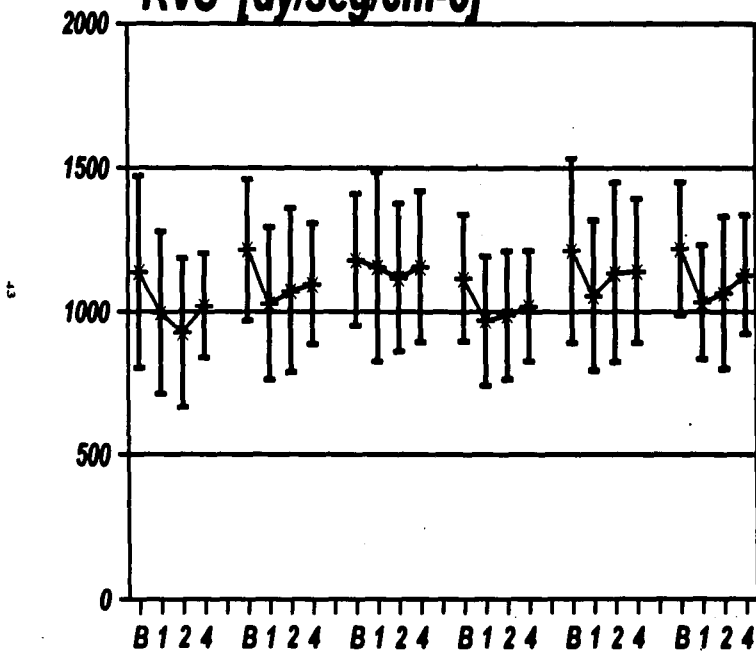
Gráfica 14 Nicardipina Oral en el IAM

TAS [mmHg]



Gráfica 15 **Nicardipina Oral en el IAM**

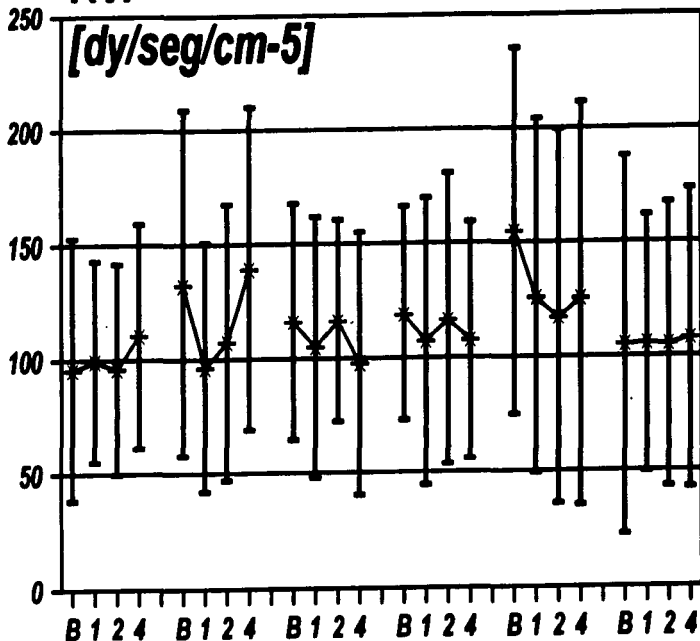
RVS [dy/seg/cm-5]



Gráfica 16 **Nicardipina Oral en el IAM**

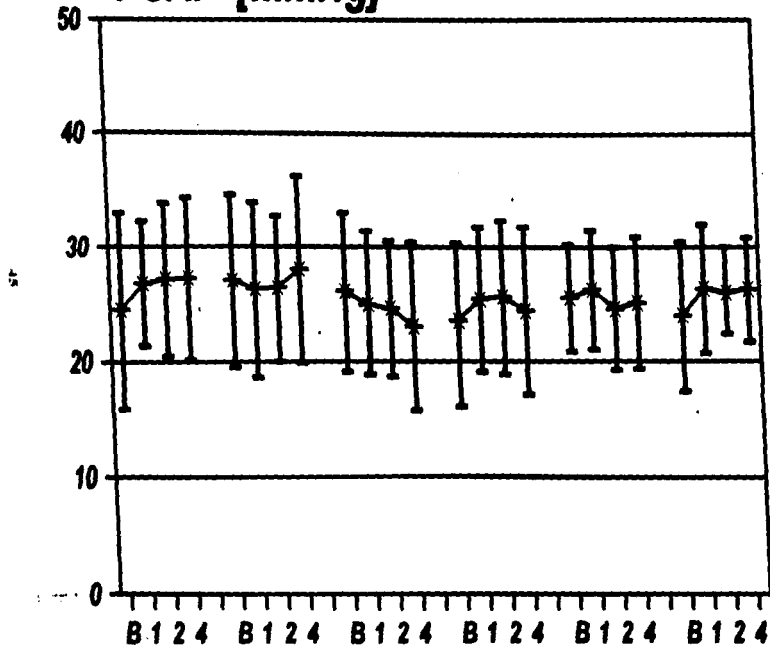
RVP

[dy/seg/cm-5]



Gráfica 17 Nicardipina Oral en el IAM

PSAP [mmHg]



DISCUSSION

DISCUSION

El Infarto Agudo al Miocardio es una entidad con un alto índice de mortalidad (cuarta causa) ⁴⁶, esta mortalidad se ha sido disminuida después de la era de los trombolíticos (sobrevida mayor al 93.1%) ⁵¹ y de la terapia invasiva como como la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) ^{48,49,50,55}.

En el tratamiento farmacológico del IAM con los objetivos de disminuir a corto y largo plazo la morbimortalidad al disminuir la extensión de la necrosis (mayor determinante de pronóstico) ⁵⁶, se han usado vasodilatadores como los β -bloqueadores ^{57,58}, nitritos ^{59,60,61} y calcioantagonistas ^{62,63} habiendose demostrado una disminución significativa de la mortalidad global de estos pacientes.

La Nicardipina es un calcioantagonista dihidropiridina ²³ con efectos vasoselectivos sobre la circulación coronaria ^{30,31}, mejorando el flujo sanguíneo coronario, las resistencias coronarias, la relajación miocárdica, la relación aporte demanda de oxígeno miocárdico y la contractilidad ^{32,33,34,38,39,40}.

En IAM, la Nicardipina solo ha sido usada a nivel experimental en modelos animales ^{31,33,34} así como en humanos al ocluir la arteria descendente anterior con balón de angioplastia ⁴², solo dos trabajos en infarto al miocardio pero en un periodo tardío de su evolución, a los 40 ± 5 días y a los 3.4 ± 0.8 meses ^{43,44} y solo un trabajo el de Silke y Cols ⁴⁵ fué realizado en la fase aguda del infarto, este autor encontró resultados similares a los observados en el nuestro, con mejoría significativa del IC, el VL y la FC, así como disminución en las RVS y la TAS.

En nuestros resultados observamos mejoría importante de los parámetros de función ventricular como la dp/dt Max del ventrículo izquierdo (parámetro que no había sido previamente estudiado en estos enfermos), el GC, el VL y los derivados como el IC, el IVL y el ITVI. De acuerdo a lo comentado arriba, podemos atribuirlos primero a una mejoría en el flujo sanguíneo coronario, ya de la disminución de las resistencias coronarias, que daría un mejor aporte, provocando una mejoría en la relación aporte-demanda y del consumo de oxígeno miocárdico; segundo, a una disminución de la relajación miocárdica que disminuiría la tensión de la pared y este a la vez el consumo de oxígeno miocárdico y finalmente a la posibilidad de un efecto intrínseco sobre la contractilidad miocárdica vía una habilidad por inhibir a la monofosfato cíclico de adenosina fosfodiesterasa. Todos estos efectos aunque este estudio solo fué realizado de manera aguda y no tenía como objetivo el evaluar la sobrevida, podrían representar mecanismos para disminuir la extensión del infarto y así mejorar la sobrevida.

No hubo modificaciones importantes en la FC y la PCP lo que puede ser atribuido a su efecto benéfico al no provocar un efecto simpático reflejo importante. Como fué comentado previamente, este efecto en otros calcioantagonistas como la nifedipina, fué causa de incrementos en la mortalidad, que aunque no significativos provocaron desconcierto y la intención de no recomendar a estos fármacos como de primera elección en esta patología⁶³.

La disminución observada en la TAS y las RVS fué la esperada para reconocer su buen efecto y farmacodinamia.

Los resultados no significativos obtenidos en la TSAP y RVP en nuestro estudio su escaso efecto vasodilatador sobre la circulación pulmonar.

Por otro lado el uso de Nicardipina oral también demostró mejoría significativa de los parámetros de función ventricular izquierda, esta mejoría fué durante las primeras horas después de cada dosis con una tendencia al descenso del efecto hacia las 4 horas, por lo que sugerimos el uso de una mayor dosis o de su administración a intervalos mas cortos.

Por esta vía de administración no observamos disminución significativa de la TAS por lo que su efecto antihipertensivo sistémico en este grupo de pacientes fué muy limitado.

Durante ambos protocolos tanto vía intravenosa como oral no observamos efectos deletéreos, por lo que podemos sugerir su uso de manera segura.

Finalmente, este estudio fué llevado en un grupo seleccionado de enfermos, en clase funcional I-II con buenos resultados, habrá que realizar otros en enfermos con mayores clases funcionales, con mayor número de pacientes y evaluar sus efectos sobre la sobrevida de estos.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que la Nicardipina tanto IV como vía oral mejoran la función ventricular izquierda (expresado en aumento del IC y la dp/dt Max) durante la fase aguda del infarto al miocardio, en sujetos en clase funcional I-II, por lo que puede ser usada como una buena alternativa en el tratamiento vasodilatador coronario.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA

1. Ringer SA.: Further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. *J Physiol* 1992;4:29-42.
2. Fleckenstein A, Kammermeier H, Dorring H, et al.: On the action mechanism of new coronary dilators with oxygen sparing myocardial effects-prehylamin and iproveratril. *A dreislaufforson* 1967:56;716.
3. Pepine CJ, Lambert ChR.: Cardiovascular Effects of Nicardipine. *Angiology* 1990;41(11 Pte 2);978-86.
4. Frisman WH, Sonnenblick EH: Cardiovascular uses of calcium-channel blockers. In *Cardiovascular Drug Therapy*, Messerli FH, 1990:Part I,Cap 72;896-909.
5. Braunwald E: Mechanism of action of calcium-channel blocking agents. *N Engl J Med* 1983;307;1618.
6. Weiner DA: Calcium channel blockers. *Med Clin North Am* 1988;72;83.
7. Theroux P, Taeymans Y, Waters D: Calcium antagonists: Clinical use in the treatment of angina. *Drugs* 1983;25;179.
8. Frishman WH, Charlap S, Kimmel B, et al: Diltiazem compared to nifedipine and combination treatment in patients with stable angina: Effects on angina, exercise tolerance and the ambulatory ECG. *Circulation* 1988;77:774.
9. Weiner DA, Cutler SS, Klein Me: Efficacy and safety of sustained-release diltiazem in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1986;57;6.
10. Weiner DA, Klein MD, Cutler SS: Evaluation of sustained-release verapamil in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987;59;215.
11. Frishman WH, Klein NA, Strom JA, et al: Superiority of verapamil to propranolol in stable angina pectoris. A double-blind randomized crossover trial. *Circulation* 1982;(Suppl 1);51.

12. Frishman WH, Klein N, Klein P, et al: Comparison of oral propranolol and verapamil for combined systemic hypertension and angina pectoris. A placebo-controlled double-blind randomized crossover trial. *Am J Cardiol* 1982;50:1164.
13. Frishman WH, Klein N, Strom J, et al: Comparative effects of abrupt withdrawal of propranolol and verapamil in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1982;50:1180.
14. Frishman WH, Sherman D, Geinfeld DA. Innovative drug delivery systems in cardiovascular medicine: nifedipine-GITS and clonidine-TTS. *Cardiol Clin* 1987;5:703.
15. Theroux P, Waters DD, Affki GS, et al: Provocative testing with ergonovine to evaluate the efficacy of treatment with calcium antagonists in variant angina. *Circulation* 1979;60:504.
16. Schroeder JS, Feldman RL, Griles TD, et al: Multiclinic controlled trial diltiazem for Prinzmetal's angina. *Am J med* 1982;72:227.
17. Prida XE, Gelman JS, Feldman RL, et al: Comparison of diltiazem alone and in combination in patients with coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:412.
18. Parodi O, Simonetty I, L'Abbate A, et al: Comparative effectiveness of verapamil and propranolol in angina at rest. *Am J Cardiol* 1982;50:923.
19. Millard RW, Lathrop DA, Grupp G, et al: Differential cardiovascular effects of calcium channel blocking agents: Potential mechanisms. *Am J Cardiol* 1982;49:499.
20. Maroko PR: Experimental infarction studies. *Clin Invest Med* 1980;3:139.
21. Yusuf S, Furberg CD: Effects of calcium channel blockers on survival after myocardial infarction. *Cardiovasc Drg Ther* 1987;1:413.
22. Parmley WW.: New calcium antagonists: Relevance of vasoselectivity. *Am Heart J* 1990;6(1):1408-13.

23. Sorkin EM, Glissod SP.: Nicardipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of angina pectoris, hypertension and related cardiovascular disorders. *Drugs* 1987;33:296-45.
24. Patmore L, Whiting RL.: Selective calcium entry blocking properties of nicardipine. *Proceedings of the Ninth International Congress of Pharmacology* 1984, 880 P.
25. Pepine CJ, Lambert ChR.: Effects of nicardipine on coronary blood flow. *Am Heart J* 1988;116:248-54.
26. Graham DJM, Dew RJ, Hall DJ, et al.: The metabolism and pharmacokinetics of nicardipine hydrochloride in man. *Br J Clin Pharmacol* 1985;20:23S-28S.
27. Dow RJ, Graham DJM: A review of the human metabolism and pharmacokinetics of nicardipine hydrochloride. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22:195S-202S.
28. Clarke B, Grant D, Patmor L, Whiting RL.: Comparative calcium entry blocking properties of nicardipine, nifedipine and Py-108-68 on cardiac and vascular smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1983;79 (Abstr);333P.
29. Eglén RM, Fraser S, Patmor L, et al.: Comparative effects of nicardipine and nifedipine on coronary artery, mesenteric artery and portal vein. *Br J Pharmacol* 1983;80:556P.
30. Clarke B, Eglén RM, Patmore L.: Cardiospecific calcium entry blocking properties of a nicardipine metabolite. *Br J Pharmacol* 1984;83 (Abstr);437P.
31. Miyazawa Y.: Coronary selectivity of nicardipine in human implication of organ differences (Abstract). *Jpn Circ J* 1986;50:536.
32. Takenaka T, Asano M, Shiono K, Shibasaki M, Inagaki O.: Cardiovascular pharmacology of nicardipine in animals. *Br J Pharmacol* 1985;20:7S-22S.
33. Alps BJ, Calder C, Wilson A.: Nicardipine in models of myocardial infarction. *Br J Pharmacol* 1985;20:29S-49S.

34. Endo T, Nejima J, Fujita S, et al.: Comparative effects of nicardipine, a new calcium antagonist, on size of myocardial infarction after coronary artery occlusion in dogs. *Circulation* 1986;74:420-30.
35. Alps BJ, Calder C, Wilson A.: The beneficial effect of nicardipine compared with nifedipine and verapamil in limiting myocardial infarct size in baboons. *Arzneimittelforschung* 1983;33:868-76.
36. Lambert CR, Hill JA, Nichols WW, Feldman RL, Pepine CJ.: Coronary and systemic hemodynamic effects of nicardipine. *Am J Cardiol* 1985;55:652-6.
37. Rousseau MF, Eienne J, Van Mechelen H, et al.: Hemodynamic and cardiac effects of nicardipine in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984;6:833-9.
38. Thomas G, Grob R, Schramm M.: Calcium channel modulation: ability to inhibit or promote calcium influx resides in the same dihydropyridine molecule. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984;6:1170-6.
39. Gelman JS, Feldman RL, Scott E, Pepine CJ.: Nicardipine for angina pectoris at rest and coronary arterial spasm. *Am J Cardiol* 1985;56:232-6.
40. Lambert CR, Pepine CJ.: Nicardipine: assessment of vasoselectivity by intracoronary injection in man. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:242A.
41. Lambert CR, Hill JA, Fledman RL, Pepine CJ.: Effects of nicardipine on exercise and pacing-induced myocardial ischemia in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987;60:471-6.
42. Feldman rL, MacDonald RG, Hill JA, et al.: Effect of nicardipine on determinants of myocardial ischemia occurring during acute coronary occlusion produced by percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1987;60:267-70.

43. La Rovere MT, Mortara A, Opasich C, Specchia G.: Acute and chronic effects of nicardipine on rest and exercise haemodynamics in post-myocardial infarction patients with later cardiac failure. *Eu Heart J* 1989;10:429-36.
44. Ogawa T, Takiguchi T, Ishii M, et al.: Acute effects of intravenous nicardipine on haemodynamics and cardiac function in patients with a healed myocardial infarction and no evidence of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1991;68:301-5.
45. Silke B, Verma SP, Hafizullah M, et al.: Hemodynamic effects of nicardipine in acute myocardial infarction. *Postgrad Med J* 1984;60(Suppl 4):29-34.
46. American Heart Association: 1990 Heart Facts. Dallas, American Heart Association National Center, p. 1.
47. National Center for Health Statistics. Utilization of short stay hospitals, United States. *Vital Health Stat* 1987;31:197.
48. The TIMI Study Group: Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Trial. *N Engl J Med* 1989;320:618.
49. Ong L, Green S, Reiser P, Morrison J.: Early prediction of mortality in patients with acute myocardial infarction: A prospective study of clinical and radionuclide risk factors. *Am J, Cardiol* 1986;57:33.
50. Califf RM, Ohman EM.: Thrombolytic therapy: Overview of clinical trials. *Cor Art Dis* 1990;1:23.
51. Baim DS, Braunwald E, Feit F, et al.: The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial phase II: Additional information and perspectives. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1188.

52. Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Streptochinasi Nell'infarcto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:397.
53. ISIS 2 Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction ISIS 2. *Lancet* 1988;2:349.
54. Simoons ML, Vos J, Tijssen JGP, et al.: Long-term benefit of early thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: 5-year follow-up of a trial conducted by the Interuniversity Cardiology Committee, University of the Netherlands. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1609.
55. Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, et al.: Results of primary angioplasty for acute myocardial infarction in patients with multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1089.
56. Warnica JW.: Pharmacologic Management of Acute Myocardial Infarction. In *Acute Myocardial Infarction* Gersh BJ and Rahimtoola SH, Elsevier 1991:Cap. 13;205.
57. ISIS-1 (First International Study of Infart Survival) Collaborative Group: Rndomized trial of intravenous atenolol among 16,027 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-1. *Lancet* 1986;2:57.
58. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al.: Immediate versus deferred β blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation* 1991;83:422.
59. Jugdutt BI, Warnica JW.: Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications. Effect of timing dosage and infarct location. *Circulation* 1988;78:906.

60. Shah R, Bodnheimer MM, Banka VS, Helfant RH.: Nitroglycerin and ventricular performance: Differential effect in the presence of reversible and irreversible asynergy. *Chest* 1976;70:473.
61. Peter T, Norris RM, Clarke DE, et al.: Reduction of enzyme levels by propranolol after acute myocardial infarction. *Circulation* 1978;57:1091-95.
62. Singh BN, Ellrodt G, Nademanee K.: Calcium antagonists: Cardiocirculatory effects and therapeutic applications, in Hurst JW (de): *Clinical Essays on the Heart*. New York, McGraw-Hill, 1984, Vol 2, pp65-98.
63. Held PH, Yusuf S, Furberg CO.: Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: An overview. *Br Med J* 1989;299:1187-89.
64. Lambert ChR, Hill JA, Nichols WW, et al.: Coronary and Systemic Hemodynamic Effects of Nicardipine. *Am J Cardiol* 1985;55:652-6.
65. Cheung DG, Gasster JL, Neutel JM, et al.: Acute pharmacokinetic and hemodynamic effects of intravenous bolus dosing of nicardipine. *Am Heart J* 1990;119:438-42.
66. Higuchi S, Shiobara Y.: Comparative pharmacokinetics of nicardipine hydrochloride, a new vasodilator, in various species. *Xenobiótica* 1980;10:447-54.
67. Seki T., Takenaka T.: Pharmacological evaluation of YC-93, a new vasodilator, in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol* 1977;15:267-74.