

11227  
28j 41



# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Postgrado  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Hospital de Especialidades Centro Médico  
Nacional

EFFECTO ANTIHIPERTENSIVO DE LA NIFEDIPINA COMPARADO  
CON METOPROLOL Y ALFA METILDOPA

## TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de la  
especialidad en:  
MEDICINA INTERNA  
p r e s e n t a

DOCTOR: FELIPE RAUL GONZALEZ CORTES



México, D. F.

Febrero 1988

I.M.S.S.

FALLA DE ORIGEN



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

INTRODUCCION.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA HIPOTESIS, VARIABLES.....	5
CALIFICACION Y GRAFICA DEL DISEÑO.....	6
OBJETIVOS.....	7
MATERIAL Y METODOS.....	8
RESULTADOS.....	12
DISCUSION.....	31
CONCLUSIONES.....	34
BIBLIOGRAFIA.....	36

XXXXXXXXXX  
XXXXXXXXXX  
XXXXXX  
XXXX  
XX  
X

## INTRODUCCION

En la hipertensión arterial se han involucrado en su fisiopatología alteraciones en las resistencias periféricas, gasto cardiaco, en la fuerza de contracción miocárdica y en el volumen circulante.

De acuerdo a la causa, la hipertensión arterial sistémica se puede dividir en primaria o esencial, y en secundaria cuando se identifican las causas que pueden ser variadas, desde la lesión de la arteria y del parenquima renal hasta aquellas endocrinológicas y alteraciones vasculares extrarenales.

Las complicaciones sistémicas son consecuencia principalmente por aterosclerosis generalizada, que se acelera con la hipertensión arterial crónica.

Observaciones experimentales y clínicas han demostrado que el aumento de la presión arterial a niveles críticos causa lesiones directas y de progresión rápida en las paredes de las arteriolas (1,2).

La experiencia ha demostrado que en la hipertensión arterial sistémica esencial en fase crónica existen alteraciones fisiopatológicas, que justifican el objetivo de reducir las resistencias periféricas y sistémicas y de esa manera prevenir lesiones orgánicas. El tratamiento racional por etapas de la hipertensión arterial sistémica (American Heart Association 1977) (3), tiene el objetivo de modificar los factores involucrados en su patogenia. Así la depleción de volumen circulante se logra con el uso de diuréticos y dietas hiposódicas y la modificación de las resistencias periféricas se logra con simpaticolíticos , beta bloqueadores y vasodilatadores del tipo de

bloqueadores de los canales lentos del calcio (4,5,6,7).

En el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica, se tiene experiencia clínica de más de 30 años con el uso de vasodilatadores, inicialmente con la hidralacina (8). En muchos estudios clínicos se ha demostrado su utilidad, sin embargo su uso se ve limitado por los efectos colaterales, el más importante es la taquicardia, que la contraindica en la cardiopatía isquémica, y otros de orden inmunológico como el lupus eritematoso secundario (9,10). Desde finales de la década del 60, se han usado vasodilatadores con acciones arteriolar y venular, con buenos resultados, como es el minoxidil, usado en casos de hipertensión grave asociado a diuréticos (11,12). Por el desarrollo del síndrome de Stevens-Johnson y de hirsutismo como efectos indeseables se ha utilizado cada vez menos (13).

El prazocin es otro eficaz vasodilatador con acción principalmente arteriolar de amplio uso en la clínica en los últimos 15 años. Por los efectos colaterales de hipertensión ortostática y taquicardia también han limitado su uso sólo en pacientes con hipertensión arterial sistémica severa o de difícil control.

Desde el primer ensayo clínico con un derivado de la piridina en 1973, se han utilizado cada vez con mayor frecuencia los medicamentos antagonistas del calcio.

A nivel experimental y clínicamente se ha demostrado su acción como potente vasodilatador e inhibidor de la contracción muscular, tanto vascular como extravascular (16,17).

Los antagonistas del calcio tienen múltiples efectos hemodinámicos, son efec-

tivos vasodilatadores de arterias coronarias y periféricas, con efecto inotrópico negativo, pero inducen en forma refleja actividad adrenérgica, que contraresta dichos efectos (18,19,20).

En la última década se ha comprobado en múltiples estudios clínicos los efectos benéficos de los antagonistas del calcio. Reducen las resistencias arteriales sistémicas y la resistencia coronaria y de esa manera disminuyen en forma significativa la presión arterial sistémica.

Muchos autores han informado resultados satisfactorios en el tratamiento de la hipertensión arterial, particularmente en pacientes con enfermedad coronaria asociada y en casos de crisis hipertensivas (21-30).

Es frecuente la asociación de hipertensión arterial sistémica con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y existen pocos estudios clínicos que han valorado los efectos benéficos de los antagonistas del calcio en la hipertensión pulmonar. Algunos autores mencionan reducción en las presiones arteriales y pulmonares en forma significativa en pacientes tratados con nifedipina. Otros clínicos entran en controversia por hallazgos con cambios poco significativos en las presiones arteriales y pulmonares (31).

Los pacientes con hipertensión arterial sistémica complicada y/o asociada a insuficiencia renal crónica es un gran capítulo aparte dentro del manejo antihipertensivo, porque son muchos los factores que influyen en su fisiopatología. En ningún estudio se ha demostrado ninguna relación entre el efecto vasodilatador de los antagonistas del calcio y la hipocalcemia de los pacientes con insuficiencia renal crónica.

Dada la frecuente asociación entre hipertensión arterial esencial con cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia renal crónica, nos propusimos identificar grupos de pacientes hipertensos con complicaciones y/o enfermedades asociadas con la finalidad de evaluar el efecto antihipertensivo del antagonista del calcio nifedipina en administración oral, comparado con un beta bloqueador metoprolol y con la alfa metildopa. •

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La administración de nifedipina es superior a otros fármacos para el control de la hipertensión arterial en pacientes con hipertensión complicada?

## HIPOTESIS

- I En la hipertensión arterial sistémica están aumentadas las resistencias periféricas.  
Las resistencias periféricas disminuyen con los antagonistas del calcio.  
Por lo tanto, la nifedipina disminuye la hipertensión arterial sistémica.
- II En la hipertensión arterial sistémica, hipertensión pulmonar así como en la insuficiencia coronaria están aumentadas las resistencias vasculares sistémicas, periféricas y locales.  
Los antagonistas del calcio, disminuyen las resistencias vasculares sistémicas, periféricas y locales.  
Por lo tanto, la nifedipina disminuye la hipertensión arterial sistémica, pulmonar, así como la insuficiencia coronaria.

## VARIABLES

Variable dependiente: Hipertensión arterial sistémica.

(V D) Es escalar, continua y aleatoria.

Variable independiente: Nifedipina.

(V I) Es nominal, escalar, discreta y determinística.

CLASIFICACION DEL DISEÑO

Es un estudio pre-experimental, prospectivo, longitudinal, observacional, abierto de grupos aleatorios.

GRAFICA

		VI			
A)	VD	Nifedipina Clortalidona Dieta hiposódica	Metoprolol Clortalidona Dieta hiposódica	Alfa metil dopa Clortalidona Dieta hiposódica	6 meses
	HAS				
		A1,N:10	A2,N:10	A3,N:10	
B)	VD	Nifedipina Clortalidona Isosorbide. PRN Dieta hiposódica	Metoprolol Clortalidona Isosorbide. PRN Dieta hiposódica	Alfa metil dopa Clortalidona Isosorbide. PRN Dieta hiposódica	6 meses
	HAS CI				
		B1,N:10	B2,N:10	B3,N:10	
C)	VD	Nifedipina Furosemide Tx convencional. IRC Dieta hiposódica	Alfa metil dopa Furosemide Tx. convencional. IRC Dieta hiposódica		6 meses
	HAS IRC				
		C1,N:10	C2,N:10		
D)	VD	Nifedipina Clortalidona Salbutamol Dieta hiposódica	Alfa metil dopa Clortalidona Salbutamol Dieta hiposódica		6 meses
	HAS EPOC				
		D1,N:10	D2,N:10		

## OBJETIVOS

- I. Valorar el efecto benéfico de la nifedipina en pacientes con hipertensión arterial esencial de ligera a severa.
  
- II. Valorar si la nifedipina es superior a otros fármacos para el control de la hipertensión arterial sistémica complicada y/o asociada a cardiopatía isquémica, insuficiencia renal crónica y a enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
  
- III. Valorar si el efecto antihipertensivo de la nifedipina en los casos de hipertensión arterial sistémica complicada puede reemplazar o simplificar el tratamiento convencional combinado.

## MATERIAL Y METODOS

En el presente estudio se incluyeron 100 pacientes adultos de la consulta externa de Medicina Interna del Hospital General de Zona 1-A "Los Venados", del Instituto Mexicano del Seguro Social. Realizado desde Enero 1986 a Enero de 1987. Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial esencial de 2 o más años de evolución, de intensidad ligera a severa según la O.M.S. Fueron pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre 40 a 85 años. Los pacientes se clasificaron según el esquema de tratamiento especificado y el tipo de complicación asociada a la hipertensión arterial sistémica, en 4 grupos:

Grupo A. Formado por 30 pacientes, con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica esencial, hipertrofia de cavidades izquierdas por ECG y radiografía de torax con sintomatología vasculoespasmódica. Se incluyeron 15 pacientes con hipertensión ligera, 10 con hipertensión moderada y 5 con hipertensión severa. Así se constituyeron 3 grupos de 10 pacientes cada uno, según el esquema de tratamiento todos recibieron dieta hiposódica (DH).

Subgrupos A1:Nifedipina, clortalidona y DH

A2:Metoprolol, clortalidona y DH

A3:Alfa metil dopa, clortalidona y DH

Grupo B. Formado por 30 pacientes con hipertensión arterial sistémica complicada y/o asociada a cardiopatía isquémica, con historia de angina de pecho de esfuerzo, cambios electrocardiográficos de isquemia o necrosis del miocardio, bloqueos de rama derecha o izquierda. Se incluyeron 17 pacientes con hipertensión ligera, 10 con hipertensión moderada y 3 con hipertensión severa. Así se

constituyeron 3 subgrupos de 10 pacientes cada uno según el esquema de tratamiento y todos recibieron DH.

Subgrupos: B1: Nifedipina, Clortalidona, Isosorbide PRN y DH.

B2: Metoprolol, Clortalidona, Isosorbide PRN y DH.

B3: Alfa metil dopa, Clortalidona, Isosorbide PRN y DH.

Salieron del protocolo por descontrol de su cardiopatía isquémica 8 pacientes del subgrupo B3 y se les cambió tratamiento.

Grupo C. Formado por 20 pacientes con hipertensión arterial sistémica más insuficiencia renal crónica (IRC). Con valores de creatinina sérica mayor de 2 mg/dl y depuración de creatinina urinaria en orina de 20 horas menor de 60 ml/mn, de cualquier etiología. Se incluyeron 5 pacientes con hipertensión ligera, 5 con hipertensión moderada y 10 con hipertensión severa. Así se constituyeron 2 subgrupos:

Subgrupo C1: Nifedipina, Furosemide, tratamiento convencional para IRC y DH.

C2: Alfa metil dopa, Furosemide, tratamiento convencional para IRC y DH.

Grupo D. Formado por 20 pacientes con hipertensión arterial sistémica asociado y/o complicado con bronquitis crónica o enfisema pulmonar, poliglobulia (hemoglobina mayor de 18 g/dl y hematocrito igual o mayor de 55%, con PO<sub>2</sub> menor de 60mmHg y PCO<sub>2</sub> mayor de 36mmHg, con datos electrocardiográficos de P altas de voltaje igual o mayor de 2.5mm en D<sub>2</sub>,C VD,CAD, con o sin sobrecarga sistólica y hallazgos radiológicos de hipertensión pulmonar. Así se incluyeron 10 pacientes con hipertensión ligera, o moderada y 2 con hipertensión severa. Se constituyeron 2 subgrupos de 10 pacientes cada uno.

Subgrupos D1:Nifedipina, Salbutamol, Clortalidona y DH.

D2:Alfa metil dopa, Salbutamol, Clortalidona y DH.

Se excluyeron pacientes con enfermedad vascular cerebral actual o previa, insuficiencia cardíaca, bloqueos auriculoventricular de cualquier grado, datos clínicos de descontrol de las cifras tensionales o descontrol de la cardiopatía isquémica durante el período de estudio.

El diseño fue abierto de grupos aleatorios, prospectivo, longitudinal, pre-experimental, constituyéndose 4 grupos, con un total de 100 pacientes, el seguimiento del estudio para cada paciente fue de 6 meses, una vez se captó el paciente bajo supervisión clínica se ordenó suspender el medicamento antihipertensivo durante 2 semanas continuando con el resto de medicamentos y la dieta hiposódica. En esta fase se realizó 2 controles clínicos, con registro de síntomas, frecuencia cardíaca y de cifras tensionales en decúbito y de pie con el mismo esfigmomanómetro, además toma de electrocardiograma y radiografía de torax P.A. de control.

Cumplidos los 15 días se tomaron muestras sanguíneas para determinaciones de biometría hemática completa, glucosa, urea, creatinina séricas, depuración de creatinina de orina de 24 horas, examen general de orina, electrolitos séricos, gasometría, serie cardíaca radiológica y examen de fondo de ojo. Dichos estudios se tomaron como parámetros iniciales. El control que se llevó a cabo, fue mensual supervisado por uno de los autores, durante 6 meses y se registraron síntomas, frecuencia cardíaca, presión arterial en posición decúbito y de pie, exámenes de laboratorio de rutina, radiografía de torax, ECG y los efectos colaterales de los medicamentos.

En los 4 grupos, aquellos pacientes con hipertensión arterial ligera recibieron 10 mg de nifedipina cada 12 hrs. y de acuerdo a la evolución se decidió incrementar las dosis. Para el caso de pacientes con hipertensión arterial moderada se ordenó 10 mg cada 8 horas, y los casos de hipertensión arterial severa 10 mg cada 6 horas.

De los pacientes que recibieron metoprolol tanto del grupo A y B, los clasificados con hipertensión ligera recibieron 100 mg en 24 hrs. y 150 mg cada 12 hrs. respectivamente.

En los 4 grupos, los pacientes tratados con alfa metil dopa, para los casos de hipertensión arterial ligera recibieron 250 mg en 24 horas y/o 250 mg cada 12 horas, los casos con hipertensión moderada se les ordenó 250 mg cada 8 y cada 6 horas según criterio médico y los pacientes con hipertensión arterial severa 500 mg cada 8 o 6 horas.

#### MÉTODOS ESTADÍSTICOS

En el análisis estadístico se utilizaron la "t de student" para muestras relacionadas y análisis de varianza para 2 y 3 grupos, expresando los valores  $\bar{x} \pm 1$  D.S. y tomándose como significativo ( $p < 0.05$ ).

## RESULTADOS

Se incluyeron 100 pacientes en total, 58 mujeres y 42 hombres, con edades comprendidas entre 85 y 40 años, con una media de 63.37 años. Terminaron el estudio 92 pacientes, se excluyeron durante el estudio 8 pacientes que pertenecían al grupo B, por descontrol de su cardiopatía isquémica, todos después de 1 mes de iniciado el tratamiento a base de Alfa metil dopa con dosis mínima horaria de 250 mg cada 8 horas y máxima de 500 mg cada 6 horas.

Del total al ingresar, 57 pacientes tenían hipertensión arterial ligera, 28 moderada y 15 severa (cuadro I).

Las cifras de presión arterial sistólica al final del período de observación de 15 días sin tratamiento antihipertensivo variaron de una máxima de 230mmHg a una mínima de 140mmHg para una media de  $170.9 \pm 8.27$ .

Las cifras de presión diastólica al final del período de 15 días sin tratamiento antihipertensivo, variaron desde una máxima de 120mmHg a una mínima de 92mmHg, con una media de  $103.34 \pm 3.58$ .

Al término del estudio en el grupo total de 92 pacientes, las cifras de presión arterial sistólica oscilaron entre una máxima de 180mmHg y una mínima de 122mmHg, para una media de  $148.6 \pm 13.1$ . Las cifras de presión arterial diastólica al finalizar los 6 meses de seguimiento en el grupo total, oscilaron entre una máxima de 107.5 y una mínima de 77.8, para una media de  $90.54 \pm 2.98$ .

En el grupo A, al término del estudio con nifedipina en 10 pacientes, se regis-

traen cifras de presión arterial sistólica que fluctuaron entre una máxima de 154mmHg y una mínima de 131mmHg, con una media de  $141 \pm 8.14$ . El promedio de reducción de la presión sistólica fué de 23.08mmHg (14%) en relación con los valores al inicio del tratamiento,  $p < 0.01$ .

Las cifras de presión arterial diastólica que se registraron al término de 6 meses de tratamiento con nifedipina oscilaron entre una máxima de 94.4mmHg y una mínima de 81.5, para una media de  $88.26 \pm 4.7$ .

El promedio de reducción de la diastólica fué de 13.83mmHg (13.4%), en relación con los valores al inicio del tratamiento,  $p < 0.01$ .

La frecuencia cardiaca promedio al término del tratamiento con nifedipina fué de  $78.6 \pm 4.32$ .

En el subgrupo que recibió metoprolol ( $A_2$ ), al término del tratamiento se registraron cifras de presión arterial sistólica que variaron entre una máxima de 164mmHg y una mínima de 126mmHg, para una media de  $146.5 \pm 14.3$ .

El promedio de reducción de la sistólica fué de 18.37mmHg (12%) en relación con los valores al inicio del tratamiento,  $p < 0.01$ .

Las cifras de presión arterial diastólica concluido los 6 meses de tratamiento con metoprolol variaron entre una máxima de 99.5mmHg a una mínima de 82.5, para una media de  $91.8 \pm 5.14$ .

El promedio de reducción de la presión diastólica fué de 5.86mmHg (6.2%), en relación a los valores de presión diastólica iniciales,  $p$  N.S.

La frecuencia cardíaca promedio al concluir el estudio fué de  $74.2 \pm 2.4$ .

En el subgrupo (A3), que recibió alfa metil dopa, las cifras que se registraron sistólicas fluctuaron entre una máxima de 180mmHg a una mínima de 138mmHg, para una media de  $162.11 \pm 22.1$ .

El promedio de reducción en la presión arterial sistólica fué de 9.3mmHg (8.15%), con relación a los valores iniciales,  $p < 0.01$ .

Por otra parte las cifras de presión diastólica al concluir el tratamiento con alfa metil dopa mostraron una máxima de 107.5mmHg y una mínima de 82.5mmHg, para una media de  $92.07 \pm 7.76$ .

El promedio de reducción de la presión diastólica fué de 7.75mmHg (7.6%) con relación a los valores iniciales, p N.S.

La frecuencia cardíaca promedio fué de  $80.1 \pm 6.6$  al terminar el estudio.

En el grupo B, el subgrupo que recibió nifedipina al término de los 6 meses registró cifras de presión arterial sistólica máxima de 155mmHg y mínima de 135mmHg, con una media de  $140.73 \pm 6.32$ .

El promedio de reducción de la sistólica fué de 28.27mmHg (18.86%), con relación a los valores iniciales,  $p < 0.01$ .

Las cifras de presión arterial diastólica al concluir el estudio con nifedipina (B1), presentaron una máxima de 96mmHg y una mínima de 80mmHg, para una media de  $84.5 \pm 4.8$ .

El promedio de reducción de la presión sistólica fué de 16.97mmHg (21.07%),  $p < 0.01$

El promedio de la frecuencia cardiaca fué de  $89.38 \pm 10.2$  al finalizar el estudio.

En el subgrupo B<sub>2</sub> que recibieron metoprolol se observaron las cifras de presión arterial sistólica que fluctuaron con una máxima de 168mmHg y una mínima de 130mmHg, para una media de  $144.62 \pm 11.1$ .

El promedio de reducción de la presión sistólica fué de 15.87mmHg (10.34), con relación a los valores iniciales,  $p < 0.01$ .

Las cifras de presión diastólica fluctuaron con una máxima de 98mmHg y una mínima de 80mmHg, para una media de  $85.95 \pm 5.19$ .

El promedio de reducción de la diastólica fué de 13.04 (13.23%),  $p < 0.05$ . La frecuencia cardiaca al término del tratamiento fué en promedio de  $75.91 \pm 5.16$ .

En el subgrupo B<sub>3</sub>, quienes recibieron alfa metil dopa mostraron al finalizar el estudio, cifras de presión sistólica máxima de 160mmHg y mínima de 140mmHg, para una media de  $155.5 \pm 3.7$ .

El promedio de reducción de la presión sistólica fué de 9.8mmHg (5.7%),  $p < 0.05$ .

Las cifras de presión diastólica variaron entre una máxima de 105mmHg y una mínima de 88mmHg, para una media de  $95.5 \pm 7$ .

El promedio de reducción de la presión diastólica fué de 10.2mmHg (8.1%),  $p < 0.05$ .

La frecuencia cardiaca promedio al final del tratamiento fué de  $85.4 \pm 7$ .

En el grupo C, al término de los 6 meses de seguimiento, el subgrupo que recibió nifedípina (C<sub>1</sub>), registró de presión arterial sistólica que oscilaron entre una máxima de 178mmHg y una mínima de 150mmHg, para una media de  $147.23 \pm 9.1$ .

El promedio de reducción de la presión sistólica fué de 20.7mmHg (19.2%),  $p < 0.01$ .

Las cifras de presión diastólica oscilaron entre 98mmHg de máxima y 78mmHg de mínima, para una media de  $90.45 \pm 5.9$ .

El promedio de reducción de la presión diastólica fué de 20.3mmHg (18.5%),  $p < 0.01$ .

En el subgrupo C2, quienes recibieron alfa metil dopa, se registraron cifras de presión sistólica máxima de 210mmHg y una mínima de 145mmHg, para una media de  $172.3 \pm 8.2$ .

El promedio de reducción de la presión sistólica fué de 11.2mmHg (4.27%),  $p$  N.S. Las cifras de presión diastólica variaron entre una máxima de 115mmHg y una mínima de 90mmHg, con una media de  $98.4 \pm 4.6$ .

El promedio de reducción de la diastólica fué de 8.2mmHg (6.2%),  $p$  N.S. La frecuencia cardiaca en promedio fué de  $94.5 \pm 7.6$ .

En el grupo D, al final del estudio, en el subgrupo D1, que se trató con nifedipina, mostraron una sistólica máxima de 175mmHg y una mínima de 130mmHg, para una media de  $148.36 \pm 14.7$ .

El promedio de reducción de la presión sistólica fué de 20.1mmHg (13.1%),  $p < 0.01$  Las cifras de presión arterial diastólica variaron de una máxima de 95mmHg y una mínima de 80mmHg, para una media de  $86.15 \pm 5$ .

El promedio de reducción de la presión diastólica fué de 14.6mmHg (14.8%),  $p < 0.01$ . La frecuencia cardiaca promedio en el subgrupo D1 al término del estudio fué de 78.35.

En el subgrupo D2 tratado con alfa metil dopa, presentaron al final del estudio cifras de presión sistólica máxima de 160mmHg y mínima de 140mmHg, para una media de  $152.3 \pm 11.4$

Con un promedio de reducción de la sistólica de 6.4mmHg (3.79%),  $p$  N.S. Las cifras diastólicas variaron desde una máxima de 98mmHg y una mínima de 85mmHg, con una media de  $92.4 \pm 4$ .

El promedio de reducción de la presión diastólica fué de 9.2mmHg (8.1%),  $p$  N.S.

El promedio de la presión arterial sistólica inicial en el número total de pacientes que recibieron nifedipina (40 pacientes) fué de 172.18 y la reducción en total al final del tratamiento fué de 23.03mmHg (15.79%),  $p < 0.01$ . Ahora el promedio de la presión arterial diastólica inicial en el total de pacientes que recibieron nifedipina fué de 105.26mmHg y la reducción de la misma al final del estudio en igual número de pacientes fué en promedio de 16.41mmHg (16.9%),  $p < 0.01$ .

El promedio de la presión arterial sistólica inicial en el grupo de pacientes que recibieron metoprolol (20 pacientes), fué de 161.25mmHg y la reducción en promedio del total de pacientes tratados con metoprolol fué de 17.2mmHg (11.17%),  $p < 0.01$ .

Para el caso de la presión arterial diastólica inicial en los que recibieron metoprolol fué en promedio de 98.5mmHg y la reducción en promedio en dicho grupo de pacientes que recibieron metoprolol fué de 9.45mmHg (9.71%),  $p$  N.S.

El promedio de la presión arterial sistólica inicial en el número de pacientes que recibieron alfa metil dopa (40 pacientes), fué de 169.97mmHg y la reducción en promedio en dichos pacientes fué de 9.17mmHg (5.54%),  $p$  N.S. La presión arterial diastólica inicial fué de 103.8mmHg y la reducción en promedio al final del tratamiento en los casos que recibieron alfa metil dopa fué de 8.87mmHg (7.5%),  $p$  N.S.

No se observaron variaciones significativas en los niveles séricos de electrolitos en los grupos A, B y D.

En el grupo C, los niveles de potasio disminuyeron pero no fué estadísticamente significativo.

En el grupo C no mejoró la depuración de creatinina en orina de 24 horas, al final del tratamiento, en este grupo las causas de IRC se discriminaron así:

Secundaria a glomeruloesclerosis diabética 15 pacientes, secundaria a uropatía obstructiva 3 casos y 2 por glomerulonefritis crónica.

En el grupo D, fué necesario realizar 32 flebotomías terapéuticas por poliglobulia mayor de 60%, acompañadas de sintomatología, en un paciente se realizaron 4 flebotomías en 6 meses.

Del total de 100 pacientes estudiados, en 47 de ellos se documentó crecimiento ventricular izquierdo en el electrocardiograma; de estos 4 tenían hipertensión ligera, 28 con hipertensión moderada y 15 con hipertensión severa. No se observaron cambios electrocardiográficos en ningún caso después de finalizar el estudio.

Se demostró crecimiento ventricular izquierdo radiológicamente en todos los casos de hipertensión arterial severa y en 13 pacientes con hipertensión moderada, no se observaron cambios radiológicos en ningún paciente al culminar el estudio.

El estudio de fondo de ojo de acuerdo con la clasificación de Keith-Wagener-Barker, reveló grado II en 11 pacientes y grado III en 4 pacientes, todos los casos tenían hipertensión arterial severa. Por otra parte los pacientes que ingresaron con diagnóstico de hipertensión arterial ligera presentaron retinopatía hipertensiva grado I. Todos los pacientes con IRC secundaria a glomeruloesclerosis diabética, presentaron retinopatía hipertensiva y diabética grado III a IV y 8 de ellos recibieron tratamiento especializado de parte de oftalmología en forma paralela al estudio.

Con respecto a los parámetros gasométricos en los pacientes del grupo D, ningún paciente presentó cambios significativos al final del tratamiento con relación a los controles iniciales.

Durante los 6 meses de tratamiento con nifedipina, registramos como principal efecto colateral, cefalea en 13 pacientes (32.5%) con hipertensión ligera y en 6 (15%) con hipertensión moderada, se decidió suspender el tratamiento con

nifedipina en un solo paciente, durante su último mes de control.

En los pacientes tratados con metoprolol se observó, mareos en 5 pacientes (12.5%) y se registró en 2 casos bradicardia (52 y 46 latidos por minuto), respectivamente, sin datos de bajo gasto cardiaco.

Durante el tratamiento con alfa metil dopa, 18 pacientes (45%) refirieron somnolencia moderada y en un caso fué significativa que afectaba las labores cotidianas y fué necesario suspender el medicamento en el quinto mes de estudio.

Fué necesario cambiar de tratamiento por descontrol de la cardiopatía isquémica en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con alfa metil dopa (B3) a 2 pacientes en el cuarto mes de control y en 5 pacientes en el quinto mes de control respectivamente. Se les cambió de tratamiento 4 recibieron nifedipina lográndose adecuado control a la semana y 3 fueron tratados con metoprolol obteniéndose buen control a los 10 días, además todos recibieron por razón necesaria isosorbide sublingual.

Los resultados de acuerdo al análisis de varianza para 2 y 3 grupos fueron los siguientes:

En el grupo A al comparar las cifras tensionales sistólicas y diastólicas iniciales, (TASI y TADI), antes de iniciar los tratamientos en estudio, no hubo diferencias estadísticamente significativas, por lo tanto se trataba de grupos homogéneos al inicio del estudio.

Al comparar por parejas los diferentes tratamientos, con respecto a las cifras tensionales diastólicas finales (TADF), no hubo diferencias significativas. Similar efecto con los grupos de tratamiento. Al comparar las cifras tensionales sistólicas finales (TASF), sí hubo diferencias significativas.

Las pruebas de cálculo a posteriori; al comparar parejas:

A<sub>1</sub> - A<sub>2</sub> = p N.S.      Hubo mayor descenso de la T.A. sistólica, en el efecto  
 A<sub>1</sub> - A<sub>3</sub> = p 0.05      de la nifedipina comparado con alfa metil dopa. Fué  
 A<sub>2</sub> - A<sub>3</sub> = p N.S.      similar el efecto nifedipina, metoprolol y alfa metil  
                                  dopa para la T.A. diastólica.

En el grupo B, al comparar las cifras TASI entre los subgrupos, se infirió que el subgrupo B<sub>1</sub> tenfa una sistólica inicial mayor que el subgrupo B<sub>2</sub>, pero fué similar que B<sub>3</sub>, entre B<sub>2</sub> y B<sub>3</sub> las TASI fueron similares. Se puede aseverar por extrapolación: Si B<sub>1</sub> > B<sub>2</sub> pero B<sub>1</sub> = B<sub>3</sub> y si B<sub>2</sub> = B<sub>3</sub>, luego entonces el grupo B es homogéneo en cuanto a las TASI.

Con respecto a las TADI, no hubo diferencias significativas y se infirió que son homogéneos.

Los cálculos a posteriori, al comparar parejas:

Hay diferencia significativa entre el subgrupo B<sub>1</sub> y B<sub>3</sub> y entre B<sub>2</sub> y B<sub>3</sub>. Hubo mayor descenso de la Tensión arterial diastólica cuando se usó nifedipina y metoprolol, comparado con alfa metil dopa. Fué similar el efecto de nifedipina y metoprolol.

Con respecto a la tensión sistólica final, se encontró diferencia significativa en el subgrupo B<sub>1</sub> comparado con el B<sub>3</sub>. No hubo diferencia entre B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub> y tampoco entre B<sub>2</sub> y B<sub>3</sub>.

Hubo mayor descenso de la sistólica cuando se usó nifedipina comparado con alfa metil dopa, pero fué similar el efecto entre nifedipina y metoprolol y entre metoprolol y alfa metil dopa, sin embargo, se observó un efecto mayor con metoprolol sin tener significancia estadística.

En el grupo C, al comparar las cifras TASI entre los d s subgrupos, no se en-

contraron diferencias significativas, por lo tanto es un grupo homogéneo. Las TADI fueron similares, caracterizando al grupo como homogéneo antes de iniciarse el estudio.

Los cálculos al comparar parejas:

Se encontró que hubo mayor descenso de la sistólica final con el uso de la nifedipina, comparando con alfa metil dopa  $p < 0.01$ .

También hubo mayor descenso de la TADF con el uso de la nifedipina, comparando con alfa metil dopa  $p < 0.01$ .

En el grupo D, al comparar las cifras TASI entre los subgrupos, no se encontraron diferencias significativas, por lo tanto es un grupo homogéneo. Al comparar las cifras TADI, tampoco se encontraron diferencias significativas, por lo tanto antes de iniciar el estudio, el grupo era homogéneo.

Los cálculos al comparar parejas:

Se observó mayor descenso de la TADF en el grupo de EPOC, con el tratamiento de nifedipina, comparando con alfa metil dopa  $p < 0.01$ .

Fué similar el efecto en la TASF al comparar nifedipina con alfa metil dopa,  $p$  N.S.

RESULTADOSCUADRO I

CLASIFICACION DE LA HIPERTENSION AL INICIO DEL ESTUDIO POR GRUPOS			
GRUPO	LIGERA	MODERADA	SEVERA
A1	8	2	0
A2	9	1	0
A3	8	2	0
B1	4	4	2
B2	5	4	1
B3	8	2	0
C1	3	2	5
C2	2	3	5
D1	6	3	1
D2	4	5	1
TOTAL	57	28	15

CUADRO II

DISTRIBUCION DE EDAD Y SEXO POR GRUPO			
GRUPO	F	M	EDAD $\bar{x}$
A	19	11	48±14
B	18	12	55±18
C	12	8	64±16
D	9	11	52±11
TOTAL	58	42	

CUADRO III

## GRUPO HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA ESENCIAL

CLASIFICACION DE LA HIPERTENSION AL INICIO DEL ESTUDIO				
	SUBGRUPO	LIGERA	MODERADA	SEVERA
NIFEDIPINA	A1	8	2	0
METOPROLOL	A2	9	1	0
ALFA METIL DOPA	A3	8	2	0

CUADRO IVGRUPO HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA  
Y CARDIOPATIA ISQUEMICA

CLASIFICACION DE LA HIPERTENSION AL INICIO DEL ESTUDIO				
	SUBGRUPO	LIGERA	MODERADA	SEVERA
NIFEDIPINA	B1	4	4	2
METOPROLOL	B2	5	4	1
ALFA METIL DOPA	B3	8	2	0

CUADRO VGRUPO HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA  
E INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

CLASIFICACION DE LA HIPERTENSION AL INICIO DEL TRATAMIENTO			
SUBGRUPO	LIGERA	MODERADA	SEVERA
C1	3	2	5
C2	2	3	5

CUADRO VI

## GRUPO HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA Y E.P.O.C.

CLASIFICACION DE LA HIPERTENSION AL INICIO DEL TRATAMIENTO			
SUBGRUPO	LIGERA	MODERADA	SEVERA
D1	6	3	1
D2	4	5	1

CUADRO VII

MEDIDAS DE PRESION ARTERIAL SISTOLICA Y DIASTOLICA INICIALES Y LA REDUCCION EN mmHg EN TOTAL DE CADA TRATAMIENTO		
T.A.	INICIAL	NIFEDIPINA, N:40
SISTOLICA	$\bar{x}$ 172.18	$\bar{x}$ 23.1 $\pm$ 7 (15.79 por ciento) p<0.001
DIASOLICA	$\bar{x}$ 105.26	$\bar{x}$ 16.4 $\pm$ 5 (16.94 por ciento) p<0.001
METOPROLOL, N:20		
SISTOLICA	$\bar{x}$ 161.25	$\bar{x}$ 17.1 $\pm$ 6 (11.17 por ciento) p<0.001
DIASOLICA	$\bar{x}$ 98.5	$\bar{x}$ 9.45 $\pm$ 4 ( 9.71 por ciento) P N S
ALFA METIL DOPA, N:40		
SISTOLICA	$\bar{x}$ 169.97	$\bar{x}$ 9.2 $\pm$ 3 ( 5.54 por ciento) P N S
DIASOLICA	$\bar{x}$ 103.85	$\bar{x}$ 8.8 $\pm$ 2.5 (7.5 por ciento) P N S

CUADRO VIII

ANALISIS DE VARIANZA PARA 2 y 3 GRUPOS RELACIONADOS. GRUPO A.				
A1	-	A2	=	p N.S.
A1	-	A3	=	p<0.05
A2	-	A3	=	p N.S.

CUADRO IX

ANALISIS DE VARIANZA PARA 2 y 3 GRUPOS RELACIONADOS. GRUPO B.				
B1	-	B2	=	p N.S.
B1	-	B3	=	p<0.01
B2	-	B3	=	p<0.01

CUADRO X

ANALISIS DE VARIANZA PARA 2 GRUPOS RELACIONADOS. GRUPO C.				
C1	-	C2	=	p<0.01

CUADRO XI

ANALISIS DE VARIANZA PARA 2 GRUPOS RELACIONADOS. GRUPO D				
D1	-	D2	=	p<0.01

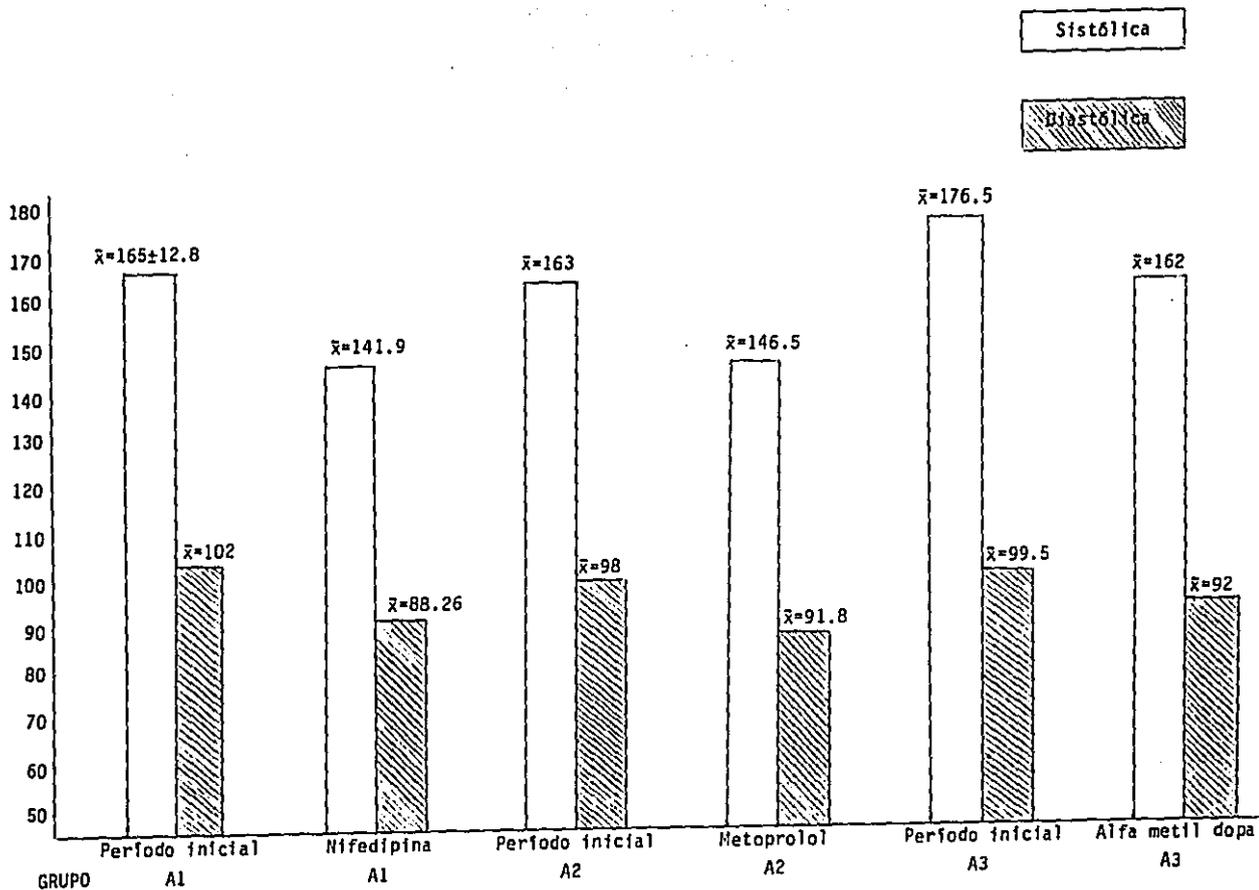


Figura 1. Cifras de presión arterial sistólica y diastólica en el grupo A. Periodos inicial y de tratamiento con nifedipina, metoprolol y alfa metil dopa.

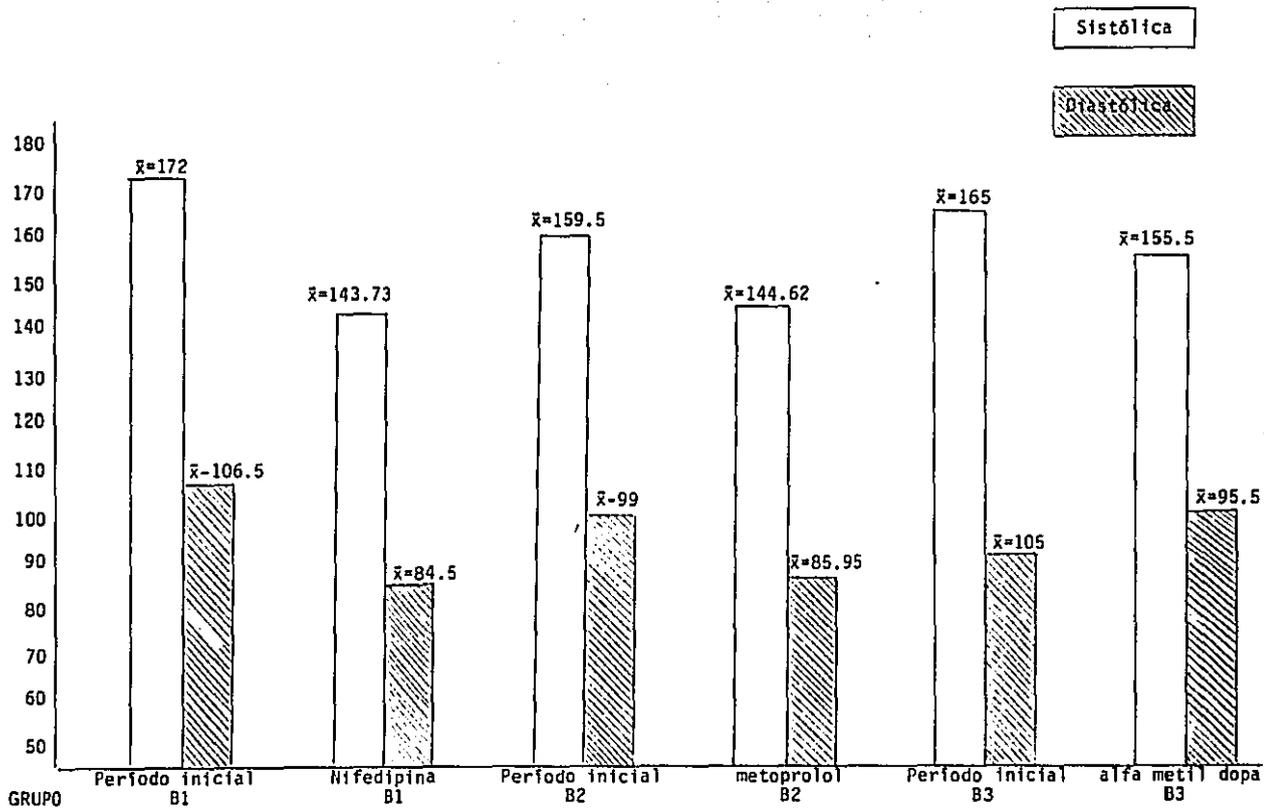


Figura 2. Cifras de presión arterial sistólica y diastólica en el grupo B. Periodos inicial, de tratamiento con nifedipina, metoprolol y alfa metil dopa.

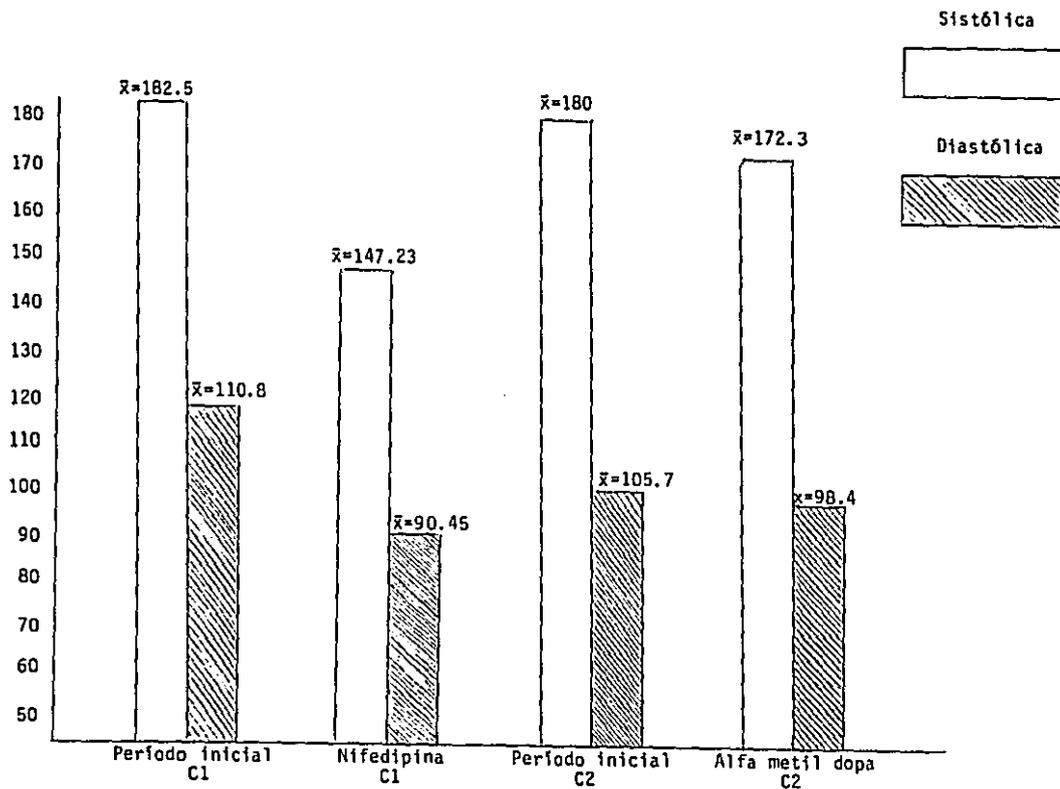


Figura 3. Cifras de presión arterial sistólica y diastólica en el grupo C. Periodos inicial y de tratamiento con nifedipina y alfa metil dopa.

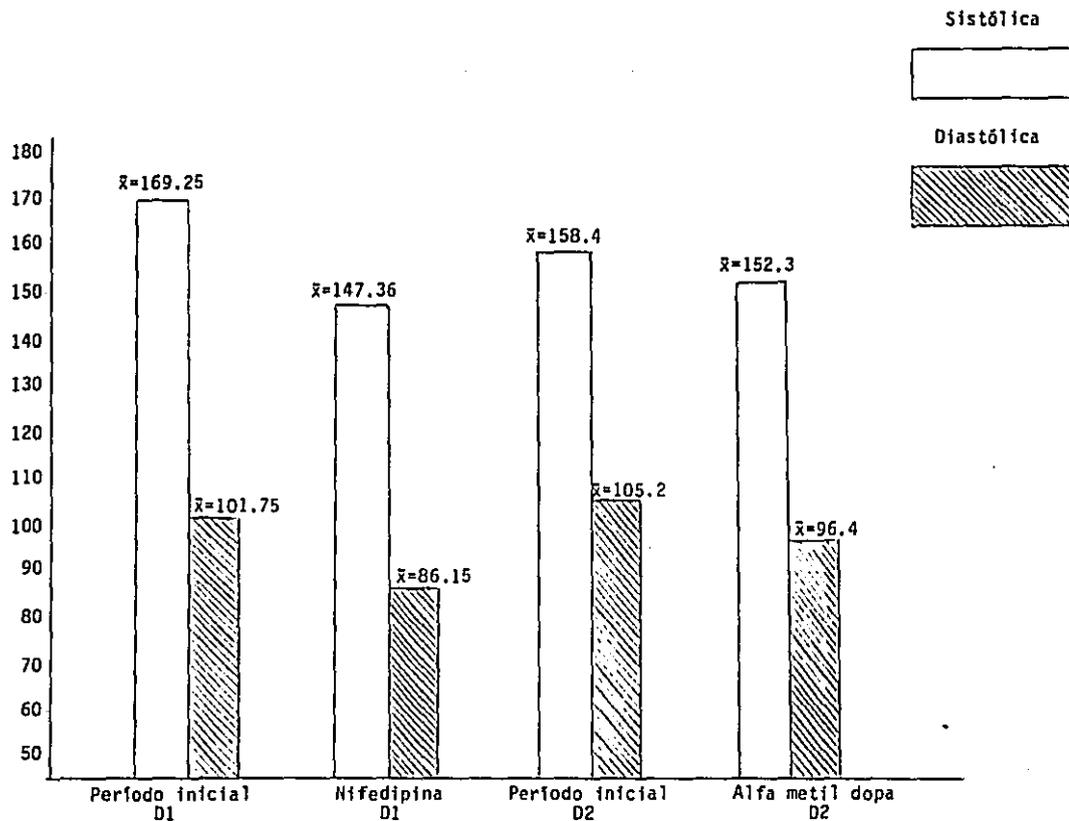


Figura 4. Cifras de presión arterial sistólica y diastólica en el grupo D. Periodos inicial, de tratamiento con nifedipina y alfa metil dopa.

## DISCUSION

Los agentes bloqueadores de los canales del calcio, ejercen efectos diferentes en varios tipos de tejidos. A nivel de musculatura vascular periférica y central, a nivel de coronarias, de arterias pulmonares y cerebrales. El acoplamiento excitación-contracción es inhibido, mientras el potencial de acción persiste.

La importancia clínica consiste, en que, los antagonistas del calcio son de 3 a 10 veces más efectivos para inhibir la contracción en los músculos de los vasos coronarios, que los del miocardio (20). Los tres principales efectos hemodinámicos de los calcio antagonistas son: Dilatación de arterias coronarias, dilatación de arterias periféricas y efecto inotrópico negativo. (21,22).

La acción de los calcio antagonistas, sobre la circulación coronaria como por sus efectos sobre las arteriolas sistémicas, tienen una clara indicación en el control de la hipertensión arterial sistémica.

La acción de la nifedipina, por el efecto sobre la postcarga y la mejoría en el flujo de vasos colaterales coronarios, simultáneo al efecto inotrópico con disminución del consumo de oxígeno; está indicado en los casos de pacientes con hipertensión arterial sistémica y cardiopatía isquémica asociado y/o complicada (24,30).

Pocos estudios han demostrado la utilidad de los calcio antagonistas en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria y secundaria a fibrosis pulmonar, el grupo de Danmark y col (28), demostraron disminución en la presión media de la arteria pulmonar después de la aplicación de verapamilo I.V.

El efecto antihipertensivo de la nifedipina, en los casos de H.A.S. e I.R.C. es benéfico en los grados ligero y moderado, en los casos severos es necesario la combinación con los diuréticos, betabloqueadores y otros antihipertensivos, existe poca experiencia clínica evaluada en este grupo de pacientes. Probablemente la hipercalemia limite un adecuado control con la monoterapia a base de nifedipina y/o con la asociación con un diurético, en la gran mayoría de los casos se deben agregar otros antihipertensivos.

En el tratamiento de las crisis hipertensivas, en estudios clínicos se ha demostrado su gran utilidad, también en los casos de encefalopatía hipertensiva, e hipertensión maligna complicada (26,27,32).

En el uso crónico de los bloqueadores de los canales del calcio, realmente durante la década del 70 y comienzos de los 80, no se ha evaluado claramente, por el escaso número de pacientes estudiados en los diferentes trabajos informados. Sin embargo, todos sugieren los efectos benéficos de los calcio antagonistas del calcio (32, 33, 34) y eficacia a dosis únicas de 10 mg ó con esquemas de 10 mg 3 a 4 veces al día con reducciones de la tensión arterial, ligera, moderada y grave en forma significativa (35,36); trabajos como los de Guazzi, Olivari (26,27) Aoko, Yoshida, Kato (37), informan reducciones significativas en grupos de pacientes tanto con hipertensión ligera, moderada y grave. El grupo de González V.M. y col (17), informan resultados estadísticamente significativos en pacientes con hipertensión de grado ligero y moderado. Además sugieren para los casos de hipertensión grave, la combinación con diuréticos o bloqueadores betaadrenérgicos, para un control adecuado, la decisión para usar diuréticos o bloqueadores, dependerá de factores como la edad, volemia y estado de función ventricular.

El grupo de Pacheco y Col (40), destaca la efectividad de la monoterapia con nifedipina en pacientes con hipertensión ligera y moderada.

En nuestro estudio, el efecto antihipertensivo de la nifedipina comparado con el grupo de pacientes que recibieron metoprolol, fué similar p N.S. sin embargo en promedio fué superior el efecto de reducción tanto de las cifras de tensión sistólica y diastólica.

En nuestros grupos de pacientes, se observaron efectos benéficos en todos los pacientes tratados con nifedipina, con una clara indicación en los casos de hipertensión arterial esencial ligera, moderada y en los casos de H.A.S. asociada y/o complicada con EPOC, IRC y con cardiopatía isquémica.

El efecto antihipertensivo de la nifedipina fué superior comparado con el grupo de pacientes que recibieron alfa metil dopa, con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ).

Nosotros encontramos que la nifedipina controló eficazmente la hipertensión ligera y moderada, en un período de seguimiento de seis meses.

Tanto la presión diastólica, como la sistólica, presentaron buena respuesta a la nifedipina, con una reducción promedio de  $23.1 \pm 7$  y  $16.4 \pm 5$  respectivamente. El 95% de los pacientes que recibieron nifedipina tenían presión diastólica de 90 mmHg o menos al final del estudio.

El diseño de nuestro estudio es original, al reunir el mayor número de pacientes (100 casos) en cuatro subgrupos y comparativo con un seguimiento de 6 meses. Los resultados corroboran hallazgos de investigaciones clínicas previas.

La baja incidencia de efectos tóxicos, junto con la eficacia de sus efectos antihipertensivos, en el uso a largo plazo, para un adecuado control de la hipertensión arterial, la hacen muy atractiva en el gran arsenal de medicamentos antihipertensivos del que disponen los clínicos.

## CONCLUSIONES

La nifedipina tiene efectos benéficos, controla en forma adecuada y efectiva, las cifras tensionales sistólicas y diastólicas en pacientes con hipertensión arterial sistémica esencial ligera y moderada.

En los casos de hipertensión arterial sistémica esencial de grado grave, sugerimos también administrar concomitantemente diuréticos, betabloqueadores u otros antihipertensivos, de acuerdo con la edad y características hemodinámicas.

La nifedipina tiene efectos benéficos en los casos de hipertensión arterial sistémica y coronariopatía, permitiendo en forma significativa un óptimo control de las cifras tensionales y de la cardiopatía.

El efecto antihipertensivo de la nifedipina comparado con el metoprolol es similar, pero fué superior porque alcanzó mayor descenso en las tensiones sistólica y diastólica.

El efecto antihipertensivo de la nifedipina es superior al de la alfa metil dopa en los pacientes con hipertensión arterial sistémica asociada y/o complicada con EPOC, IRC y cardiopatía isquémica.

El control de la presión arterial con el uso crónico de la nifedipina, se puede lograr con pocos efectos colaterales y sin cambios significativos en el gasto cardíaco.

## CONCLUSIONES

La nifedipina tiene efectos benéficos, controla en forma adecuada y efectiva, las cifras tensionales sistólicas y diastólicas en pacientes con hipertensión arterial sistémica esencial ligera y moderada.

En los casos de hipertensión arterial sistémica esencial de grado grave, sugerimos también administrar concomitantemente diuréticos, betabloqueadores u otros antihipertensivos, de acuerdo con la edad y características hemodinámicas.

La nifedipina tiene efectos benéficos en los casos de hipertensión arterial sistémica y coronariopatía, permitiendo en forma significativa un óptimo control de las cifras tensionales y de la cardiopatía.

El efecto antihipertensivo de la nifedipina comparado con el metoprolol es similar, pero fué superior porque alcanzó mayor descenso en las tensiones sistólica y diastólica.

El efecto antihipertensivo de la nifedipina es superior al de la alfa metil dopa en los pacientes con hipertensión arterial sistémica asociada y/o complicada con EPOC, IRC y cardiopatía isquémica.

El control de la presión arterial con el uso crónico de la nifedipina, se puede lograr con pocos efectos colaterales y sin cambios significativos en el gasto cardíaco.

La baja toxicidad, escasos efectos adversos en el metabolismo de los lípidos y la alta eficacia sostenida, hacen de la nifedipina un medicamento útil en el control de la hipertensión arterial sistémica a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- ROBERTS W.C.: The hypertensive diseases. Evidence that systemic hypertension is a greater risk factor to the development of other cardiovascular diseases than previously suspected. *Am J Med.* 1975;59:523-532.
- 2.- VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE STUDY GROUP OF ANTIHYPERTENSIVE AGENTS: Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129mmHg. *JAMA.*1967; 202:1028-1034.
- 3.- FRISHMAN W.: Nifedipine in hypertension. Expanding applications of new drug (editorial), *Arch Intern Med.* 1981;4:843.
- 4.- GOTO Y.: Multicenter clinical studies on nifedipine (Pay a 11040 tablet) in the treatment of essential hypertension: ASIAN PACIFIC ADALAT SYMPOSIUM. *New therapy of ischemic heart disease and hypertension*, Ed. K. Hashimoto and C. Kaway, Medical Tribune Inc. Tokyo. 1983:336-347.
- 5.- Lund-Johansen P. et al: Haemodynamic effects of nifedipine in essential hypertension at rest and during exercise. *J. Hypertension.* 1983;1:159-163.
- 6.- BRENNAN F. et al: Nifedipine in the treatment of hypertension, *Europ. J Clin Pharmacol.* 1983;25:713-715.
- 7.- HORNUNG R.S. et al.: Nifedipine tablets for systemic hypertension: A study using continuous ambulatory intra-arterial recording. *Am J card.* 1983; 51:1323-1327.
- 8.- ABLAD B.: A study of the mechanism of the haemodynamic effects of hydralazine in man. *Acta Pharmacol toxicol.* 1963;20(suppl):1.

- 9.- FREIS E.D. ROSE J.C; HIGGINS T.E. y col.: The haemodynamic effects hypotensive drugs. in man, I.V. hydrazinophthalazine. *Circulation* 1953;8:199.
- 10.- PERRY H.M.: Late toxicity hydralazine resembling lupus erythematosus or rheumatoide arthritis. *Am J Med.* 1973;45:58.
- 11.- GOTTLIEB T.B., et al.: Pharmacokinetic studies of minoxidil. *Clin Pharmacol. ther.* 1972;13:436.
- 12.- DUCHARME D.W; GREY BURGER W.A, GRAHAM B.E y col.: Pharmacologic properties of minoxidil, a new hypotensive agent. *J Pharmacol Exper. Ther.* 1973;184:662.
- 13.- DISANTIS D.F; FLANAGAN K.: Minoxidil induced Stevens-Johnson syndrome. *Arch Int Med.* 1981;141:1515.
- 14.- Report of the joint national committee on detection, evaluation and treatment on high blood pressure. *Arch Inter Med.* 1980;140:1280.
- 15.- Symposium on nifedipine and calcium flux inhibition in the treatment of coronary arterial spasm and myocardial ischemica. *Am J card.* 1979;44:779-844,
- 16.- STONE P.H, et al.: Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part II. Haemodynamic effects and clinical applications. *Ann int Med.* 1980;93:886-904.
- 17.- GONZALEZ V.M y col.: Efecto de la nifedipina en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. *Rev Med IMSS (Méx)*, 1983;21:397-407.
- 18.- AOKI K, et al.: Antihypertensive effects of cardiovascular, Ca<sup>2</sup> antagonist in hypertensive patients in the absence and presence of Beta Adrenergic Blockade. *Am Heart J.* 1978;96:218.

- 19.- LOW R.L, et al.: The effects of calcium channel blocking agents on cardiovascular function. *AM J Cardiol.* 1982;49:549.
- 20.- VATER W; KRONEBERG G; HOFFMEISTER F, et al: Pharmacology of the dimethyl ester of 4-(2-nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid (nifedipine). *ARZNEIMFORSCH*, 1972;22:1-14.
- 21.- PEIPER U; SCHMIDT E.: Relaxation of coronary arteries by electromechanical decoupling or adrenergic stimulation. *Pfluegers Arch.* 1972;337:107-17.
- 22.- SCHULZ W. KALTENBACH M.: Antianginal effects of nifedipine after intracoronary and intravenous administration, judged by reduction of ischemic S-T segment depression in exercise test. *Cardiology.* 1981;68:200.
- 23.- KOBER G. SCHULZ W. BAMBERG E; KALTENBACH M.: Cardiac and peripheral effects of nifedipine in: *Adalat. New experiments and clinical results.* Amsterdam. *Excerpta Médica.* 1979:15-6.
- 24.- SIMONSEN S; NITTER-HAUGE S. Effects of nifedipine on coronary haemodynamics in patients with coronary arteriosclerotic disease. *Acta Med Scand.* 1978;204:179-84.
- 25.- DA LUZ P.L; DE BARROS L.F.M; LEITE J.J; PILEGGI F; DECOURT L.V.: Effect of verapamil on regional coronary and myocardial perfusion during acute coronary occlusion. *Am J Cardiol.* 1980;45:269-75.
- 26.- OLIVARU Nm et al.: Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium antagonist agent. *Circulation.* 1979;59:1056.
- 27.- GUAZZI M, et al.: Nifedipine, a new antihypertensive with rapid action. *Clin Pharmacol Ther.* 1977;22:528.
- 28.- LANDMARK K; REFSUM A.M; SIMONSEN S; STORTEIN.; Verapamil and pulmonary hypertension *Acta Med Scand.* 1978;204:299-302.

- 29.- HENRY P.D; SHUCHLEIB R; CLARK R.E; PEREZ J.E. Effect of nifedipine on myocardial ischemic. Analysis of colateral flow pulsatile heat on regional muscle shortening. Am J Cardio. 1979;44:817-24.
- 30.- VATER W; SCHLOSSMAN K, Effects of nifedipine on the haemodynamic and oxygen consumption of the heart in animal experiments. Excerpta Medica. 1976:42-9.
- 31.- BLAUSTEIM M.P.: Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and a hypothesis. Am J Physiol. 1977;232: C165-91.
- 32.- KUWAJAMI I; UEDA K; KAMATA C, et al.: A study of the effects of nifedipine in hypertensive crises and severe hypertension. Jpn Heart J. 1978; 19:455-67.
- 33.- MURAKAWI M; MURAKAWI E; TAKEKPSHI N, et al.: Anti-hypertensive effect of nifedipine, a new coronary dilator, Jpn heart J. 1972;13:128-35.
- 34.- LAASER U; MEURER K.A; KAUFMANN W.: On the clinical evaluation of therapy with nifedipine in association with various antihypertensive drugs. ARZNEIM FORSCH. 1977;27:676-81.
- 35.- BARTORELLI C; GUAZZI M.: Cardiovascular effect in man of nifedipine. Therapeutic implications. Excerpta Medica. 1979:18.pag.18.
- 36.- GUAZZI M.D; FIORENTINI C; OLIVARI M.T; BARTORELLI A; NECCHI G; POLESE A.: Short- and long-term efficacy of a calcium-antagonistic agent (nifedipine) combined with methyl dopa in the treatment of severe hypertension. Circulation. 1980;61:913-9.

- 37.- AOKO K; YOSHIDA T; KATO S. et al.: Hypotensive action and increased plasma renin activity by Ca + + antagonist (Nifedipine in hypertensive patients. Jpn Heart J. 1976;17:479-84.
- 38.- LEDERBALLE PEDERSON O; MIJJELSEN E.: Accute a chronic effects of nifedipine in arterial hypertension. Eur J Clin Pharmacol. 1978;14:375-81.
- 39.- OLIVARI M.T; BARTORELLI C; POLESE A; FIORENTINI C; MORUZZI P; GUAZZI M.D.: Treatment of hypertension, with nifedipine, a calcium antagonistic agent. Circulation. 1979;59:1056-62.
- 40.- PACHECHO J.P. FAN F; WRIGHT R.A; CORKADEN L.K; HORWITZ L.D.: Monotherapy of mild hypertension with nifedipine. Am J Med. 1986; (suppl 6 A):20-24.