

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
LICENCIATURA DE MÉDICO CIRUJANO
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“ESTADO ACTUAL DE LOS BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO “
(REVISIÓN DE LA LITERATURA)**

**TESINA
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

**PRESENTA :
M.P.S.S ENRIQUE OMAR PIÑÓN SOLIS**

**DIRECTORES:
PhD. JAVIER JAIMES GARCÍA
PhD . MARIO ENRIQUE ARCEO GUZMÁN**

**REVISORES:
M. EN A. M. RICARDO PAULINO GALLARDO DÍAZ
E. EN ANEST. J.MARIOL PALACIOS LARA**

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2013

“ESTADO ACTUAL DE LOS BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO “
(REVISIÓN DE LA LITERATURA)

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, mamá, papá, Tania y Lili por darme el empujón principal para comenzar este sueño y lo que viene y a la gente que me rodea, a mis amigos y compañeros y a Pam que actualmente funcionan como mi motor.

Al Dr. Javier Jaimes y al Dr. Mario Arceo por apoyarme en este trabajo, sin ustedes no hubiera funcionado como tal y por último a mi escuela por haberme dado la oportunidad de vivir estos años maravillosos.

ÍNDICE

Cap.	Pág.
I. MARCO TEÓRICO.....	1
I.1 Antecedentes.....	1
I.2 Marco Histórico y Definición.....	2
I.3 Mecanismo de acción.....	7
I.4 Clasificación.....	8
I.5 Farmacocinética y Farmacodinamia.....	12
I.6 Efectos farmacológicos.....	16
I.7 Reacciones adversas, contraindicaciones e interacciones médicas.....	20
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
II.1 Argumentación.....	25
II.2 Pregunta de Investigación.....	26
III. JUSTIFICACIONES.....	27
III.1 Académica.....	27
III.2 Científica.....	27
III.3 Social.....	28
III.4 Económica.....	28
III.5 Política.....	28
III.6 Epidemiológica.....	29
IV. HIPÓTESIS.....	30
V. OBJETIVOS.....	31
V.1 General.....	31
V.2. Específicos.....	31
VI. MÉTODO.....	32
VI.1 Tipo de estudio.....	32
VI.2. Diseño del estudio.....	32
VI.3 Universo de Trabajo.....	34
VI.3.1 Criterios de inclusión.....	35
VI.3.2 Criterios de exclusión.....	35
VI.3.3 Criterios de eliminación.....	35
VI.4. Instrumento de Investigación.....	36
VI.4.1 Descripción.....	36
VI.4.2 Validación.....	36
VI.4.3 Aplicación.....	36
VI.5 Límite de espacio.....	37
VI.6 Límite de tiempo.....	37
VII. IMPLICACIONES ÉTICAS.....	38

VIII. ORGANIZACIÓN.....	39
IX. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO.....	40
X. RESULTADOS.....	41
X.1 En la hipertensión arterial sistémica.....	42
X.2 En la angina estable.....	54
X.2.1 En la angina variante de Prinzmetal.....	54
X.2.2 En la angina estable de esfuerzo crónica.....	54
X.3 En los síndromes isquémicos coronarios agudos.....	57
X.4 En las arritmias supraventriculares.....	61
X.5 En ginecología.....	67
X.6 En la aterosclerosis.....	68
X.7 En la hemorragia cerebral.....	69
X.8 En el fenómeno de Raynaud.....	70
X.9 En la insuficiencia cardiaca congestiva.....	71
X.10 En la hipertensión arterial pulmonar primaria.....	71
X.11 En migraña.....	73
X.12 Efectos colaterales.....	73
X.13 Tolerancia a los bloqueadores de los canales de calcio.....	77
XI. CONCLUSIONES.....	82
XII. RECOMENDACIONES.....	86
XIII. BIBLIOGRAFÍA.....	88
XIV. ANEXOS.....	102

I. MARCO TEÓRICO.

I.1 Antecedentes

Desde el siglo pasado nuestra población ha estado en una transición epidemiológica, es decir que las enfermedades que afectaban en el siglo pasado como las infecciones respiratorias agudas y enfermedades diarreicas agudas, se han visto desplazadas por la aparición de enfermedades crónico degenerativas como Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, Enfermedades del Corazón, Obesidad y que esto a largo plazo conlleva a un aumento de la morbimortalidad ya sea por eventos cardiovasculares o cerebrovasculares con un desenlace fatal, por lo cual se ha cambiado desde entonces y se ha optado por una cultura preventiva que lleve consigo reducir la incidencia y prevalencia de estas enfermedades, de este modo es importante un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado .

Los eventos cardiovasculares constituyen la segunda causa de muerte en nuestro medio, tanto mujeres como hombres y los eventos cerebro vasculares la tercera causa de muerte en mujeres y la cuarta en hombres ⁽¹⁾ a nivel mundial los eventos cardiovasculares son la primer causa de mortalidad ⁽²⁾, y de 2004 a 2010 en el Estado de México se informó que la segunda causa de muerte fueron los eventos cardiovasculares después de la diabetes mellitus. ⁽³⁾

Las comorbilidades que se presentan con mayor frecuencia en este tipo de padecimientos son la Diabetes Mellitus, la Hipertensión arterial y las enfermedades coronarias, por lo cual debemos tomar en cuenta que al ser de las principales causas de muerte nuestra meta como personal de salud de primer contacto es mantener estos factores de riesgo lo más limítrofe posible ,después de orientarse a un buen diagnóstico oportuno , nuestra misión es tratarlos oportunamente, ya sea con medidas higiénico dietéticas o farmacológicamente.

Es por esto que dentro del tratamiento farmacológico de estos factores de riesgo participa una gama importante de fármacos, entre ellos están los bloqueadores de los canales de calcio.

I.2 Marco Histórico

Las primeras investigaciones acerca de los fármacos bloqueadores de canales de calcio las hizo Fleckenstein y cols., en la década de 1960 y fueron el punto de partida del concepto de que estos fármacos se encargaban de modificar la contracción cardíaca y del músculo liso al bloquear la penetración del calcio en los miocitos, también afirmaban la “ inhibición y promoción específica del calcio en la contracción y excitación del músculo cardíaco “⁽⁴⁾ .

En 1962, Hass y Hartfelder demostraron los efectos inotrópicos negativos del derivado de papaverina verapamilo. ⁽⁵⁾

En 1967, Fleckenstein sugirió que el efecto inotrópico negativo dependía de la inhibición del acoplamiento entre excitación y contracción y que el mecanismo comprendía la reducción del movimiento de calcio hacia los miocitos cardíacos, posteriormente Godfrain et al. demostraron que la capacidad de los análogos de difenilpiperazina y cinarizina para evitar la contracción del músculo liso en vasos inducida por algunos agonistas, podía ser rebasada si se incrementaba la concentración del calcio en el medio extracelular, por lo cual son las primeras descripciones acerca de su funcionamiento y posteriormente de su término. Para describir a tales agentes utilizaron el término antagonista del calcio. ⁽⁴⁾

En 1972. Kohlhardt y cols. demostraron específicamente un derivado de verapamilo que bloqueaba el flujo de calcio a través de canales lentos (L) ⁽⁵⁾

En 1982 Carafoli et al demostraron el transporte del calcio a través de la membrana celular en el que describieron transportadores dependientes de voltaje,

en ese mismo año Nayler mencionó los usos a diferentes niveles de la economía de los calcio antagonistas (ejemplo :Miocardio, musculo liso, y nodo sinusal) ⁽⁴⁾

Dentro de sus principales usos clínicos esta la hipertensión arterial sistémica, se conoce su función como fármacos efectivos en el manejo de la hipertensión arterial sistémica desde 1978 cuando Lewis en Nueva Zelanda reportó resultados con el uso de verapamilo. ⁽⁶⁾

Definición: Calcioantagonistas, antagonistas de canales de calcio, bloqueadores de los canales de calcio, o antagonistas de la entrada de calcio, son un grupo de fármacos con estructura química heterogénea que inhiben la función del conducto del calcio sensibles a voltaje, tipo L o canal lento que a su vez se encarga de mediar la entrada de calcio extracelular específicamente en las células del músculo liso, cardiaco y en las células nodales sino auriculares (SA) y auriculo ventriculares (AV).⁽⁷⁾

Fisiología de los canales de calcio

El ion calcio (Ca⁺) está implicado en múltiples procesos del organismo, juega un papel fundamental en los fenómenos de contracción muscular, por esta razón los agentes capaces de impedir la acción del calcio tienen el potencial de generar relajación del músculo liso (vasodilatación), aunque su participación varía según el tipo de tejido, ya sea estriado esquelético, estriado cardíaco o liso. ^(8,9) De los tejidos de interés se encuentra que participa en la contracción del musculo cardiaco, la regulación de las células del nodo sino auricular (SA) y de la conducción a través del nodo auriculo ventricular (AV) ⁽¹⁰⁾

El calcio tiene múltiples funciones en la regulación celular, especialmente como mensajero intracelular, regulador de múltiples procesos celulares como la contracción, participa de manera activa en la cascada de la coagulación y en

Relajación

-Remoción de calcio y acción de fosfatasa para inactivar las cadenas ligeras de miosina fosforiladas. Puede medirse por AMPc o GMPc.

Relación celular Uniones estrechas.

Retículo sarcoplásmico poco desarrollado, rudimentario.

Calcio

Origen básicamente exógeno. Los canales de calcio sarcolémicos son activados por IP3, el cual (junto al diacilglicerol) deriva de fosfolípidos de membrana clivados por la fosfolipasa C. El diacilglicerol activa la proteincinasa C. La fosfolipasa C es activada por la acción de interacciones de ligandos con receptores ligados a proteína G.

Interacción actina - miosina → Contracción.

Secuencia de acontecimientos de la contracción y subsiguiente relajación del músculo liso:

- Contracción: Músculo en estado de relajación → Estimulación (puede ser refleja o mediada por transmisión muscarínica o alfa - adrenérgica) → Despolarización con apertura de canales de calcio dependientes de voltaje (en ciertos casos, el calcio puede entrar por canales controlados por ligandos) → Aumento del flujo de calcio hacia el interior de la célula → Unión del calcio a la calmodulina → Activación de la cinasa de las cadenas ligeras de la miosina dependiente de calmodulina → Fosforilación de la miosina → Fijación de la miosina a la actina y aumento de la actividad de la ATPasa de miosina → Contracción muscular

Relajación: Músculo en estado de Contracción → Desfosforilación de la miosina por fosfatasas → Desacoplamiento actina-miosina.

En el caso particular del músculo liso, los niveles intracelulares de calcio son relativamente bajos, por lo que la entrada de calcio desde el espacio extracelular a través de canales específicos es crucial para determinar la contracción una vez

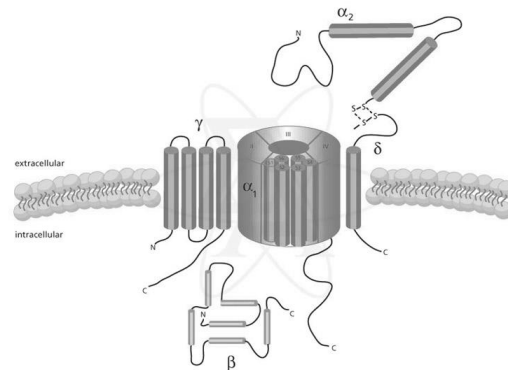
que se ha recibido el estímulo.⁽⁹⁾La entrada de calcio al interior de la célula se hace a través de canales específicos ya sea por cambios de voltaje (dependientes de voltaje), por receptores o mecánicamente por estiramiento del musculo liso, se han identificado múltiples canales de calcio dependientes de voltaje, denominados con las letras L,N,P,Q,R,T ,según su distinta sensibilidad a una variedad de sustancias, de aquí que los canales tipo L son los que nos interesan ya que aquí actúan los antagonistas del calcio.⁽¹⁰⁾

	Tipo	Ubicación	Farmacología
Umbral bajo	T	Neuronas centrales y señoriales (+++) , células musculares (+++) , fibroblastos (+++) , glía (++)	Ni, amilorida , mibefradilo (débilmente)
Umbral alto	L	Músculo (+++) , glía , neuronas centrales y sensoriales (++) , células cromafines (++)	Dihidropiridinas , verapamilo y diltiazem
	N	Neuronas simpáticas (+++) , neuronas sensoriales y centrales (++) , células secretoras y cromafines (++)	Conotoxina
	P	Neuronas centrales (+++) , neuronas sensoriales (+) , células secretoras y cromafines (++)	Agatoxina y Conotoxina
	Q	Neuronas centrales (++)	Conotoxina y Agatoxina (débilmente)
	R	Neuronas centrales (++)	

Tipos de canales de calcio⁽⁵⁾

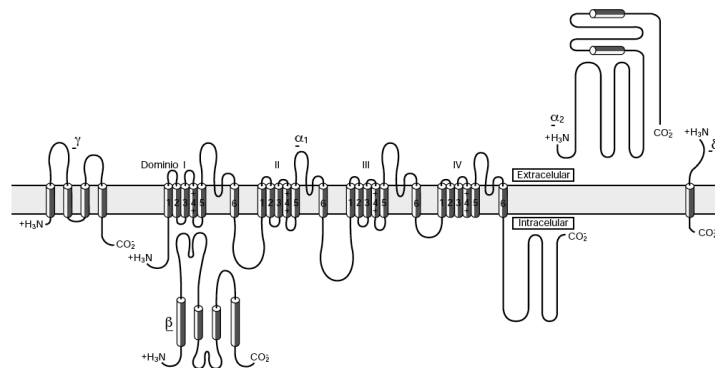
I.3 Mecanismo de acción

Inhibir el paso del ion calcio situados en las membranas celulares, a través de los canales específicos (canales lentos, canal L situados en las membranas celulares de los músculos liso, cardiaco y de la conducción cardiaca)⁽¹⁰⁾, especialmente en la subunidad A1 de los canales lentos del calcio ^(10,11)



Esquema que muestra la subunidad A1 de los canales lentos del calcio ⁽⁵⁾

Los bloqueadores de los canales del calcio no ejercen efecto en el músculo esquelético a pesar de ser el músculo con mayor cantidad de canales de calcio ⁽¹⁰⁾



Membrana celular donde actúan los bloqueadores de los canales de calcio ⁽⁵⁾

El bloqueo que ejercen estos fármacos es principalmente uso- dependiente y voltaje- dependiente, esto quiere decir que mientras más veces se abran estos canales más susceptibles son de ser bloqueados y en presencia de potenciales más despolarizados, por lo cual tiene más afinidad por las células de excitación cardiaca ⁽¹⁰⁾

Ejercen dependencia de uso, lo cual es debido a mayor bloqueo a mayor apertura del canal y dependencia de voltaje, esto quiere decir que a mayor bloqueo, mayor despolarización. ⁽⁵⁾

I.4 Clasificación.

De manera general se clasifican en dihidropiridinas, fenilalquilaminas y benzotiazepinas, que tienen como respectivos agentes prototipos a la nifedipina, el verapamil y el diltiazem. Dada la importancia farmacológica de las dihidropiridinas, se suele hacer referencia a las fenilalquilaminas y a las benzotiazepinas como agentes no dihidropiridínicos⁽⁹⁾

De acuerdo a su estructura química los podemos dividir en 4 grupos: ⁽¹¹⁾

Dihidropiridínicos

Benzotiazepínicos

Fenilaquilaminas


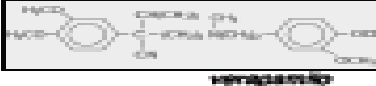

Derivados del sotalol (Mibefradil, que fue retirado del mercado)

A pesar de formar parte del mismo grupo farmacológico, los bloqueadores de los canales del calcio se unen a los canales de calcio en puntos distintos.⁽⁹⁾

El más superficial de estos puntos es el receptor de dihidropiridinas y de allí que sea el más estudiado y para el cual se han diseñado más ligandos (nitrendipina,

nimodipina, nisoldipina, amlodipina, isradipina, felodipina, lacidipina, lercanidipina, benidipina).⁽⁹⁾

Dentro del grupo de las dihidropiridinas, algunos autores clasifican estos fármacos por generaciones ⁽¹²⁾, de las cuales hay tres: la primera, con la nifedipina como prototipo; la segunda, con agentes como la nimodipina, que tenían mejores propiedades físico químicas y farmacodinámicas y la tercera generación, con representantes como la amlodipina, que además de una mejor farmacocinética uniría a su perfil farmacológico una serie de acciones pleiotrópicas potencialmente beneficiosas. ⁽⁹⁾

1,4 dihidropiridinas	Nifedipino	  
	Amlodipino	
	Nicardipino	
	Felodipino	
	Isradipino	
	Nimodipino	
Benzilalquilaminas	Verapamilo	
Benzotiazepinas	Diltiazem	

Clasificación de los bloqueadores de los canales del calcio de acuerdo a su estructura química. ⁽⁵⁾

De acuerdo al tipo de canal de calcio que bloquean se pueden dividir en :

Bloqueadores de los canales L (Dihidropiridínicos y benzotiazepínicos y fenilalquilaminas).

Bloqueadores de los canales T (Mibefradil).

Mixtos que bloquean los canales de calcio y sodio ⁽¹¹⁾

El bepridil bloquea los canales de calcio de tipo L y además tiene la capacidad de bloquear canales de sodio y potasio y el mibefradil, una droga que puede bloquear los canales de Calcio de tipo T (esta última fue discontinuada por su toxicidad hepática). El galopamil es un derivado relativamente reciente que está químicamente relacionado con el verapamil, mientras que el fosfedil tiene relación con el diltiazem. ⁽⁹⁾

Clasificación de los bloqueadores de los canales del calcio según el tipo de canal de calcio que bloquea⁽⁵⁾

Bloqueadores de canales L	Bloqueadores de canales L	Bloqueadores de canales T	Mixtos
Dihidropiridínicos	No dihidropiridínicos	Mibefradil	Bloqueadores de canales L y de Na : Bepidrilol
Nifedipino	Verapamil		Bloqueadores L más facilitador de los canales de K más bloqueador alfa 1 adrenérgico : Niguldipino
Nitrendipino	Diltiazem		
Nisoldipino	Fosfedil		
Isradipino	Galopamil		
Amlodipino			
Lacidipino			
Lecardipino			
Felodipino			

La clasificación de Fleckenstien ⁽¹³⁾ se basa en la capacidad de inhibición de entrada de calcio a las células y los divide en grupos .

Grupo A : 90-100% de inhibición fenilalquilaminas , benzotiazepinas , y dihidropiridinas

Grupo B : 50-70% de inhibición cinarizina y flunaricina

Según la vida media y su efecto sobre la contractilidad pueden dividirse en tres grupos. Los de acción corta, como el nifedipino que produce vasodilatación aliviando de forma rápida la hipertensión y el espasmo coronario. Esta vasodilatación periférica provoca una activación adrenérgica que puede ser negativa para algunos pacientes, por ello las dihidropiridinas de acción breve pueden agravar la insuficiencia cardiaca congestiva y la angina y no reducen la hipertrofia ventricular izquierda. Los de acción más larga, con poca actividad cardioinhibidora (felodipino, isradipino, nicardipino, nisoldipino) son un grupo de fármacos con grado medio de selectividad vascular, producen una depresión miocárdica moderada que puede contribuir a los efectos anti anginosos ⁽¹⁴⁾.

Otra clasificación los divide en vasodilatadores y anti arrítmicos:

*Vasodilatadores : Dihidropiridínicos como nifedipino , nicardipino , amlodipino , fenlodipino , nimodipino.

*Antiarrítmicos : No dihidropiridínicos como verapamil y diltiazem.⁽⁷⁾

Dentro de la primer clasificación que describimos de los fármacos bloqueadores de canales de calcio tenemos a la nifedipina que es la dihidropiridina prototipo, dilata de manera selectiva los vasos arteriales y disminuye la resistencia, estimula reflejos simpáticos que dan por resultado taquicardia e inotropia positiva, también disminuyen la resistencia arteriolar y la presión arterial, mejoran la contractilidad .Con la amlodipina que muchos autores llaman de segunda generación ⁽⁷⁾ ,hay menos taquicardia refleja, la nicardipina tiene propiedades antianginosas similares a la nifedipina y selectividad sobre los vasos coronarios .⁽⁷⁾

Isradipina produce vasodilatación periférica pero tiene la ventaja de que tiene efecto inhibitor en nodo sino auricular (SA) por lo cual no se observa aumento de la frecuencia cardiaca, al parecer tiene poca acción sobre el nodo auriculo ventricular (AV) por lo cual se puede utilizar en pacientes con bloqueo AV ⁽⁷⁾.

El verapamil, otro fármaco prototipo del grupo de los calcioantagonistas es un vasodilatador menos potente que los fármacos del grupo de las dihidropiridinas, posee efectos cronótrpos e inótrpos negativos más directos que las dihidropiridinas, su administración es intravenosa y disminuye la taquicardia refleja por el efecto cronótrpo negativo directo, en pacientes sin insuficiencia cardiaca congestiva puede ser muy bien tolerado ya que no deteriora la función ventricular⁽⁷⁾

Diltiazem es otro fármaco prototipo del grupo de los calcioantagonistas, causa disminución notable de la resistencia vascular periférica y de la tensión arterial, disminuye la frecuencia cardiaca al igual que el verapamil por el mismo mecanismo. ⁽⁷⁾

I.5 Farmacocinética y farmacodinamia.

Los bloqueadores de canales de calcio o antagonistas de los canales lentos del calcio constituyen un grupo de fármacos con estructura química heterogénea pero comparten la propiedad de bloquear el movimiento de calcio a través de las membranas de musculo cardiaco y fibras musculares lisas y canales dependientes de voltaje ⁽¹⁵⁾, las dihidropiridinas en general tienden a actuar fundamentalmente sobre la musculatura lisa de los vasos sanguíneos tanto coronarios como periféricos mientras que las no dihidropiridinas como el verapamil y diltiazem tienden a actuar sobre la musculatura y sistema de conducción miocárdica .⁽¹⁵⁾

Características fármaco cinéticas de los bloqueadores de canales de calcio de primer generación ⁽¹⁵⁾

	Verapamil	Nifedipino	Diltiazem
Absorción Oral	>90%	>90%	>90%
Biodisponibilidad	10-30%	30-60%	40%
Unión a proteínas	>90%	>90%	>90%
Vida media de eliminación	3-6 horas	2-3 horas	3-6 horas
Metabolismo	+++	+++	+++
Hepático de primer paso	Si	Si	Si

Han surgido varias generaciones de esta familia de fármacos .

Calcio antagonistas de primera generación: Verapamil fue el primer calcio antagonista para uso clínico luego le siguieron el nifedipino y diltiazem por la década de los setenta, como generalidades de esta generación de calcio antagonistas son: Se absorben por la vía oral en más del 90 %, son ampliamente metabolizados por el hígado con un primer paso intenso que lo lleva a una baja biodisponibilidad oral, se unen a proteínas en un 90 % con una vida media corta de 3 a 7 horas.⁽¹⁵⁾

El verapamil es soluble en agua y no se descompone fácilmente a la luz por lo cual se puede administrar por la vía parenteral, la cinética del verapamil cambia y durante el tratamiento crónico su vida media se puede prolongar de 9 a 10 horas por lo cual hay que ajustar la dosis. ⁽¹⁵⁾

El diltiazem no se descompone a la luz y está disponible por la vía parenteral con uso clínico para arritmias supra ventriculares y por la vía oral para tratamiento

crónico ⁽¹⁵⁾. El nifedipino es pobremente soluble al agua por lo cual no es adecuado y no está disponible para uso parenteral.⁽¹⁵⁾

Los calcio antagonistas de segunda generación: De la familia del verapamil da origen a devapamil y anipamil con mayor potencia y mayor duración, el diltiazem da origen a el clenitazem con mayor permanencia en el plasma . ⁽¹⁵⁾

El calcio antagonista de mejor absorción es la amlodipina . ⁽¹⁵⁾

Alcanzan su pico plasmático máximo (t max) en la primera hora para nifedipina, nitrendipina, isradipina y nisoldipina, la amlodipina alcanza niveles máximos entre 6 y 12 horas, isradipina con vida media de 6 horas . ⁽¹⁵⁾

La primera generación tienen características en común como la buena absorción oral, con alto metabolismo hepático de primer paso, baja biodisponibilidad oral, vida media de eliminación corta por lo cual se requieren de varias tomas diarias para mantener niveles plasmáticos adecuados, de los calcio antagonistas de segunda generación el que posee la mejor absorción oral, biodisponibilidad y vida media más prolongada es el amlodipino, con requerimientos de una vez por día, los calcio antagonistas vasculoselectivos (derivados de las dihidropiridinas) tienen la ventaja de no modificar el funcionalismo cardiaco por lo cual se usan más en el manejo de la hipertensión arterial sistémica además de que poseen el efecto de inhibir la agregación plaquetaria. ^(16,17)

Fármaco	Vida Media Plasmática (Horas)	t-max (Horas)	Biodisponibilidad Oral (%)	Absorción Oral (%)
Amlodipino	35-60	9-12	52-88	95-100
Diltiazem	4-6	2-3	40	90
Felodipino	5-15	2-3	10-25	80-90
Isradipino	3-9	0.5-3	15-20	85-90
Nifedipino	2-3	0.5-1	50	90
Nifedipino-Oros	2	6	45-68	95
Nisoldipino	4	1-2	8.4	-
Nitrendipino	2.2-7.2	1-2	10-30	80
Verapamil	3-9	1-2	20-34	90

Características farmacocinéticas de los bloqueadores de canal de calcio en uso clínico ⁽¹⁵⁾

En general, este tipo de fármacos tiene una vida media relativamente corta, por un metabolismo de primer paso hepático extenso, la duración de acción de los 3 prototipos de calcio antagonistas, es de 6-8 horas posterior a su administración por lo cual es utilizado entre 3 y 4 veces al día⁽¹⁸⁾, son bien absorbidos después de su administración por la vía oral (>90%), estudiando los 3 prototipos de calcio antagonistas presentan un gran volumen de distribución (3-8l-kg) y se unen casi 90 % a proteínas plasmáticas, con un tiempo de vida media de eliminación de 4-5 horas. ^(11,18)

Entre los agentes que son afectados de manera más importante por el primer paso hepático se encuentran el verapamil y la isradipina, mientras que el diltiazem, al nifedipina y la nicardipina están relativamente libres de este. ⁽⁹⁾

Absorción, destino y excreción :La biodisponibilidad se ve reducida por el metabolismo hepático de primer paso ⁽⁷⁾,la mayoría de estos fármacos ejercen efectos clínicos de 30 a 60 minutos con excepción de los que se absorben con mayor lentitud y de acción más prolongada como en el caso del amlodipino⁽⁷⁾,durante la administración oral repetida aumentan su biodisponibilidad por saturación del metabolismo hepático, la vida media de estos fármacos también puede ser más prolongada en pacientes de edad mayor ⁽⁷⁾.

Existen 3 prototipos de calcio antagonistas.

Nifedipino: Es absorbido casi en su totalidad a nivel gastrointestinal, con un extenso metabolismo hepático de primer paso, es pobremente soluble en agua y se descompone a la luz por lo cual no está disponible para su administración por vía parenteral⁽¹¹⁾,es el más potente vasodilatador de esta familia de fármacos,es frecuente que presente una estimulación cardíaca refleja con incremento de la frecuencia cardíaca, contractilidad cardíaca, y gasto cardíaco ⁽¹¹⁾,con un inicio de

acción de 5 a 10 minutos y una concentración máxima de 30 a 60 minutos y duración de 6 horas. ^(11,18)

Verapamil: Es soluble en agua y no se descompone fácilmente a la luz por lo cual existe para su administración por vía parenteral. La N- Desmetilación del verapamil produce el norverpamil que es activo desde el punto de vista biológico pero con menos potencia que el compuesto original. ⁽⁷⁾

Diltiazem: Este fármaco no se descompone a la luz, está disponible en compuestos parenterales para su administración por esta vía ⁽¹¹⁾, un metabolito mayor del diltiazem es el desacetildiltiazem que tiene alrededor de la mitad de potencia como vasodilatador que el diltiazem. ^(7,11)

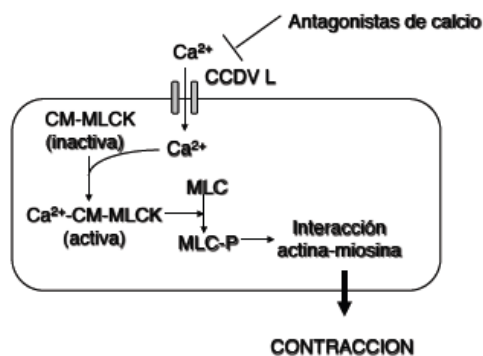
Nuevos compuestos dihidropiridínicos: Estos fármacos o como algunos autores los llaman de segunda generación actúan a nivel de la capa lipídica, son administrados por vía oral, son bien absorbidos (amlodipino, nimodipino, lacidipino, lecardinipino), pero su biodisponibilidad es baja (13-35%). ⁽¹¹⁾

I.6 Efectos farmacológicos

Los sitios de unión de los bloqueadores del canal de calcio se han reportado en múltiples tejidos, aunque esto no quiere decir que en los mismos se generen efectos al mismo punto que en el aparato cardiovascular. ⁽¹⁹⁾

Este grupo de fármacos presentan diferencias en cuanto a su acción respectiva en células musculares de los vasos sanguíneos o del corazón, hay un predominio del efecto vascular para las dihidropiridinas, un predominio de efecto cardíaco para las fenilalquilaminas y efecto balanceado para las dos poblaciones celulares en el caso de las benzotiazepinas. ⁽¹⁹⁾

Vasos



→ Relajación del músculo liso vascular

Efectos farmacológicos de los bloqueadores del canal de calcio. ⁽⁵⁾

Los efectos los podemos dividir de manera general en cardiovasculares y no cardiovasculares. ⁽¹⁹⁾

Efectos cardiovasculares :Los calcioantagonistas o bloqueadores de canales de calcio son vasodilatadores potentes, esto debido a la relajación de la musculatura lisa vascular. ⁽⁷⁾ Dentro de sus efectos farmacológicos a nivel de la musculatura vascular, ejercen relajación y vasodilatación arterial, específicamente en los lechos coronarios ,cerebral (el nimodipino es el prototipo de calcioantagonista usado) y renal. Disminuye las resistencia periféricas, por lo tanto la tensión arterial y la poscarga. ^(5,20,21)

Selectividad de los antagonistas del calcio

Fármaco	Contractilidad	Frecuencia Cardíaca	Selectividad vasos /corazón
Verapamilo	▼▼	▼▼	1
Diltiazem	▼▼	▼	1
Nifedipino	▼	▲▲	10
Amlodipino	-	-	10
Nitrendipino	▼	▲	100
Nicardipino	-	▲	100
Isradipino	-	-	100
Felodipino	-	-	100
Nisoldipino	-	-	1000

Flórez J. Farmacología humana 5 ed. 2009.

Las dihidropiridinas tienen el particular efecto de producir taquicardia refleja, en especial los de acción rápida como el nifedipino, por un descenso brusco de la tensión arterial activando el sistema simpático con aumento de la vasoconstricción periférica, fuerza y frecuencia cardíaca y por lo tanto gasto cardíaco.

Las dihidropiridinas causan vasodilatación particularmente notable, sobre todo si son las de acción más corta como la nifedipina. La vasodilatación genera una reducción importante de la presión arterial a expensas de la producción de reflejos simpáticos que pueden aumentar la actividad cardíaca (efectos cronotrópico e inotrópico positivos) cuando se trata de la administración aguda de dihidropiridinas (compensación en tratamientos crónicos), estos efectos cardiovasculares reflejos son subsanados en gran medida por el efecto directo de agentes con acción cardíaca relevante, como las fenilalquilaminas y las benzotiazepinas^(19,20), pero la isradipina, el verapamilo, el diltiazem, la nifedipina de liberación prolongada y la amlodipina tienen poco o ningún efecto sobre este parámetro.^(19,20,21)

Efectos farmacológicos de los diversos grupos de calcio antagonistas ⁽¹⁵⁾

Fármaco	Contractilidad miocárdica (reducción)	Acción en el Nodo AV	Vasodilatación Coronaria	Taquicardia	Bradycardia	Vasodilatación Periférica
Amlodipino	0	0	+++	0	0	+++
Diltiazem	+++	+++	++	0	++	++
Felodipino	0	0	+++	+	0	+++
Isradipino	0	-	+++	0	+	+++
Nifedipino	0	0	++	++	0	+++
Nifedipino – oros	0	0	++	+	0	+++
Nisoldipino	0	0	++	+	0	++
Nitrendipino	0	0	++	++	0	+++
Verapamil	+++	+++	++	0	+++	++

A nivel cardíaco, el calcio tiene acciones fundamentales en el ciclo cardíaco tanto mecánica como eléctricamente, a nivel de los miocitos cardíacos produce contracción, en el nodo sino auricular contribuye a generar potenciales de acción y

en el nodo AV regula la velocidad de conducción, específicamente actuando en las fases 0,1,2 y 4 del potencial de acción a nivel cardiaco, por lo cual ejerce un efecto cronotrópico, inotrópico y dronotrópico negativo. El verapamilo y el diltiazem disminuyen la frecuencia cardiaca, pueden alterar la conducción auriculo ventricular y deben utilizarse con precaución en pacientes tratados simultáneamente con un bloqueador adrenérgico beta, además de no modificar la lipemia como con los diuréticos. ^(20,21,22)

Algunas dihidropiridinas presentan acciones particularmente importantes en lechos vasculares especiales, el nimodipino tiene una acción notable en los vasos cerebrales (no se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial), mientras que el nicardipino tienen preferencia por los vasos coronarios. ⁽¹⁹⁾⁽²³⁾

Para algunos agentes, ha habido reportes de posibles acciones adicionales, entre las cuales se encuentran la inhibición de la agregación de moléculas de LDL modificadas (efecto atero protector), acciones antioxidantes, reversión de cambios de membrana inducidos por enriquecimiento de colesterol, aumento de la síntesis de óxido nítrico e inhibición de la agregación plaquetaria. Estos efectos en general han sido reportados con relación a la amlodipina, la lacidipina, la lercanidipina y la benidipina. La benidipina, además, es capaz de bloquear los canales de calcio N, R, y T. ⁽²⁴⁾

Efectos no cardiovasculares: Generalmente es a nivel uterino y esofágico. ⁽⁹⁾

I.6 Efectos adversos, interacciones y contra indicaciones .

En general son muy bien tolerados y la terapia con los mismos no necesita ser discontinuada por reacciones adversas sino en 7 % de los pacientes tratados con dihidropiridinas y menos aún con los calcio antagonistas no dihidropiridínicos. ⁽⁹⁾

Todos los bloqueadores de los canales del calcio son metabolizados en el hígado, en pacientes con enfermedad hepática y personas mayores de 65 años está contraindicado. En 1980 se reportó interacción entre verapamil y digoxina con elevación de nivel de digoxina (40-70%), así como con los bloqueadores beta adrenérgicos,⁽¹⁵⁾ con posibilidad de riesgo de bloqueo AV especialmente con propranolol reportado por Pieper desde 1984. ^(15,25)

La interacción con receptores H₂ ha sido reportada, para verapamil específicamente con cimetidina en la cual la cimetidina aumenta la biodisponibilidad del verapamil hasta en un 40 %, en diltiazem 50% y en nifedipina 80%. Verapamil y diltiazem están totalmente contraindicados en pacientes con bloqueo AV de segundo y tercer grado e insuficiencia cardiaca y pacientes con fibrilación auricular con vía accesoria (Wolf Parkinson White o Lown Ganong Levine), ⁽⁶⁾el verapamil tiene como efecto secundario más frecuente la constipación por el lento tránsito intestinal y el diltiazem tiene como efecto secundario más frecuente la cefalea y el edema de miembros inferiores, en los dos fármacos no dihidropiridínicos se observa una incidencia de 1.2 y 6 % respectivamente de bloqueo AV II y III grado . El nifedipino no se recomienda en pacientes con antecedentes de infarto agudo al miocardio. ^(6,26)

Uno de los efectos adversos de los calcio antagonistas es la vasodilatación severa que producen originando hipotensión y el bloqueo cardiaco con marcada bradicardia, demostrándose que el verapamil y el diltiazem son mucho más peligrosos que las dihidropiridinas para originar bloqueos cardiacos. ⁽²⁷⁾

Recientemente se han actualizado las guías que hablan acerca de las crisis hipertensivas en las que no recomiendan y de hecho contraindican el uso de nifedipino vía sublingual por la vasodilatación brusca y excesiva que ejerce. Por lo cual debe evitarse el uso de nifedipino sublingual ya que puede producir un descenso tensional brusco e incontrolable con riesgo de isquemia en órganos vitales. Aunque algunos autores, recientemente permitan aún su uso, numerosas autoridades se mantienen desde hace tiempo muy cautos y han limitado el uso de nifedipino como tratamiento de elección en las crisis hipertensivas ya sea por vía oral o sublingual. ⁽²⁸⁾

Dentro de los efectos adversos de los 3 prototipos de los bloqueadores de los canales de calcio, verapamil produce hipotensión, prolongación de la conducción AV, vasodilatación leve, nifedipino produce vasodilatación severa con taquicardia refleja, diltiazem produce efectos similares al verapamil pero con menor depresión miocárdica. ⁽²⁷⁾

Los efectos adversos dependen mucho de la dosis ingerida, sucede comúnmente por intentos suicidas, dentro de los efectos adversos a diferentes niveles de la economía tenemos: ⁽²⁷⁾

- *Cardiovascular: Hipotensión, choque refractario, bradicardia, ritmo nodal o nodales rápidos, paro sinusal, asistolia, insuficiencia cardíaca.

- *Neurológicos: Alteración en el habla, letargia, confusión, crisis convulsivas, coma, paro respiratorio.

- *Digestivo: Náuseas, vómitos, íleo, isquemia intestinal.

- *Metabólico: Hiperglucemia, acidosis láctica, e hipocalcemia, hipoglicemia raramente.

- *Piel: Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome Stevens-Johnson, vasculitis cutáneas. ⁽²⁷⁾

Los efectos secundarios más comunes son en particular con las dihidropiridinas y se deben a vasodilatación excesiva, dentro de estos incluyen mareos, hipotensión, cefalea, rubor, náuseas, pueden presentar también estreñimiento, edema periférico, tos, sibilancias y en casos raros edema pulmonar. ⁽⁷⁾

Existe un empeoramiento de la isquemia miocárdica con nifedipino en pacientes con circulación coronaria colateral demostrable en estudio angiográfico, posiblemente porque la angina empeora por hipotensión excesiva y disminución del riego coronario o por incremento de la demanda de oxígeno debido al aumento del tono simpático y taquicardia excesiva. ⁽⁷⁾

Varios estudios ⁽⁷⁾ han informado acerca de la seguridad a largo plazo del nifedipino de acción corta, la mayoría asociada a su mecanismo el cual es una vasodilatación súbita con activación simpática refleja, al parecer no hay taquicardia refleja o importante con nifedipino de acción prolongada o de última generación como el amlodipino que tienen farmacocinéticas más lentas. ⁽⁷⁾

Actualmente se ha visto que el uso de los bloqueadores de los canales de calcio sobre todo usado en patologías cardiovasculares se asocia a hiperplasia gingival como lo demuestran varios estudios. ^(29,30)

Nimodipino produce calambres musculares cuando se administra a dosis grandes necesarias para un efecto benéfico en pacientes con hemorragia sub aracnoidea. ⁽⁷⁾

Está contraindicado utilizar verapamil intravenoso con un antagonista beta adrenérgico por la mayor propensión a bloqueo AV y depresión grave de la función ventricular, así los pacientes con disfunción ventricular, alteraciones de la conducción nodal sino auricular (SA) o auriculo ventricular (AV) o presiones arteriales sistólicas menores de 90 mm hg no deben tratarse con verapamil ni diltiazem en particular por vía intravenosa. ⁽⁷⁾ Está contraindicado utilizar verapamil para el tratamiento de toxicidad por digital, ya que existe la posibilidad que se exacerben alteraciones de la conducción nodal AV. ⁽⁷⁾

El bepiridilo debido a su capacidad de prolongar el intervalo QTc puede producir arritmias importantes, una de ellas la taquicardia ventricular polimorfa o taquicardia helicoidal en especial en casos de hipokalemia y bradicardia.⁽⁷⁾

Ciertos reportes han sugerido que los calcio antagonistas pueden estar asociados con un aumento del riesgo de infarto de miocardio y aumento de la mortalidad en pacientes con hipertensión y enfermedad coronaria.⁽⁹⁾

También se ha indicado la posibilidad de aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con los calcio antagonistas, quizás por sus posibles acciones antiplaquetarias, además de producir reflujo gastroesofágico por su acción a nivel del esfínter esofágico inferior.⁽⁹⁾

En general, los efectos secundarios son muy variables y dependen de la heterogeneidad de estos fármacos.

Los bloqueadores de canal de calcio dihidropiridínicos pueden causar rubor, cefalea, mareo postural, palpitaciones, edemas de miembros inferiores .Estas reacciones desfavorables son mayormente observadas en las preparaciones de acción corta, las cuales no deben usarse en el tratamiento de la hipertensión arterial en su fase aguda, con el verapamil se puede producir constipación, hipotensión postural, mareo, con el diltiazem se puede producir cefalea, disturbios gastrointestinales, y trastornos en el perfil lipídico, se contraindica su uso en bloqueos AV de segundo y tercer grado para diltiazem y verapamil ,insuficiencia cardiaca (excepto amlodipino y felodipino),infarto agudo al miocardio para el nifedipino^(6,11,18).Los derivados de las dihidropiridinas tienden a producir enrojecimiento de la piel, cefalea pulsátil, edemas en miembros inferiores, mareos, y taquicardias, el verapamil y diltiazem bradicardia y bloqueos AV. ^(6,11,18)

Dentro de las interacciones más frecuentes esta la asociación con inhibidores de CYP como la cimetidina anteriormente comentada, verapamilo y diltiazem inhiben CYP3A4, por lo cual pueden tener interacción con inductores CYP como rifampicina, fenobarbital, además verapamilo y diltiazem potencian el efecto inotrópico y dromotrópico negativo por lo cual no se debe asociar con beta bloqueadores, verapamilo inhibe la gluco proteína P, por lo que aumenta las concentraciones de digoxina.⁽²⁰⁾

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

II.1 Argumentación.

El calcio ha tenido numerosos papeles en la función en la economía del ser humano, dentro de las cuales se encuentra el transporte de las membranas celulares, en la contracción del músculo liso, en la coagulación sanguínea el acoplamiento- estímulo secreción de las glándulas exocrinas y endocrinas, la liberación de los neurotransmisores en el sistema nervioso, participando también en los procesos de excitación. En el tejido muscular el grado de relajación o contracción depende de la concentración intracelular de calcio ya que sin el calcio no hay interacción entre la actina y la miosina y por ende proceso contráctil y a nivel cardiovascular en los sistemas de conducción y contracción miocárdica, en la excitabilidad neuronal, contracción muscular, secreción de hormonas y neurotransmisores, diferenciación celular, y expresión génica, por lo que participa de manera muy activa en la regulación celular.

El calcio cumple un papel fundamental en la despolarización eléctrica de la membrana y en el proceso de excitación- contracción de la fibra muscular, una diferencia importante entre el músculo esquelético, el cardíaco y liso, es que el primero depende únicamente de sus depósitos intracelulares de calcio para iniciar y completar la contracción, a diferencia de la fibra muscular lisa y cardíaca, que requieren de la entrada de una cantidad adicional de calcio para elevarla.

En el músculo liso arterial, contracción es sinónimo de vasoconstricción, aumento de la presión arterial y de la resistencia al flujo sanguíneo.

En el músculo cardíaco, el calcio pasa a través de la membrana celular por canales denominados canales lentos (operados por voltaje) ya que estos canales se abren y cierran más lentamente que los canales rápidos.

Los procesos regulados por el calcio se encuentran a diferentes órganos, a nivel del corazón hay despolarización del nodo sino auricular y AV, contractilidad cardíaca, en el músculo liso hay contracción, resistencia periférica, espasmo coronario tono bronco motor, contractibilidad en uréteres y vejiga, en el músculo uterino dismenorrea y trabajo de parto. Las principales acciones de los

bloqueadores de los canales de calcio incluyen la dilatación de las arterias coronarias y periféricas y arteriolas con poco o ningún efecto sobre el tono venoso, una acción inotrópica negativa, la reducción de la frecuencia cardíaca, y la desaceleración de la conducción aurículo ventricular (AV).

Fármacos dihidropiridínicos clásicos como el nifedipino y de generaciones posteriores como nicardipino o amlodipino son efectivos en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica que es un problema de salud pública ya con bastante tiempo en nuestro país y que se asocia preferentemente con síndrome metabólico, y riesgos cardiovasculares como infarto agudo al miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva.

Los efectos secundarios más comunes son en particular con las dihidropiridinas y se deben a vasodilatación excesiva, dentro de estos incluyen mareos, hipotensión, cefalea, rubor, náuseas, pueden presentar también estreñimiento, edema periférico, tos y sibilancias.

II.2 Pregunta de Investigación.

De acuerdo a la revisión bibliográfica: ¿Cuál es el estado actual de las indicaciones clínicas de los bloqueadores de canal de calcio?

III. JUSTIFICACIONES.

III.1 Académica.

La hipertensión arterial se define como un aumento de la presión arterial sistólica mayor de 140 mm Hg o una presión arterial diastólica mayor de 90 mm hg en dos o más mediciones con intervalos suficientes, tomada con la técnica adecuada, según esta expofeso en el algoritmo de la JNC VII y que también se ha adoptado en nuestro país en la Norma Oficial Mexicana (NOM) para el tratamiento y control de la hipertensión arterial. Por lo cual dentro de la terapéutica para optimizar un adecuado control de la hipertensión arterial y evitar así complicaciones a nivel cardiovascular como enfermedad vascular cerebral, infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal o daño a órganos blanco de manera aguda y de acuerdo al grado de hipertensión que se maneje, los bloqueadores de los canales de calcio se han visto involucrados como tratamiento de combinación a numerosos grupos de antihipertensivos como los diuréticos tipo tiazídicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARAll, y beta bloqueadores, sin obviar el manejo no farmacológico base de la terapéutica actual en etapas iniciales e implementar siempre la prevención primaria basados en los niveles de Leavell y Clark.

III.2 Científica.

Los consensos de la JNC VII maneja que el uso de un calcio antagonistas combinado con un diurético tiazida mas un IECA o ARA II o Bloqueador Beta Adrenérgico es muy razonable en estadios II de la escala expedida por ellos o desde el estadio II de la NOM (Tomando como referencia una TA mayor o igual de 160/100 mm Hg) e incluso con comorbilidades asociadas específicas, son de gran utilidad como en angina estable y diabetes mellitus. Lamentablemente muchos profesionales de salud no prescriben el adecuado antihipertensivo de acuerdo a las comorbilidades, a su estadio, a verificar si hay daño a órgano blanco, efectos adversos, contraindicaciones y necesidades particulares del paciente o simplemente no prescribe antihipertensivo por falta de un diagnóstico adecuado.

III.3 Social.

La hipertensión arterial es una patología que no solo afecta a países del subdesarrollo, si no que es de carácter mundial, por lo cual numerosos estudios acerca de su tratamiento, prevención y criterios diagnósticos los han enfocado expertos que van más allá de nuestro país, a través del tiempo se han modificado los parámetros para el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica incluso en varios países, desde la JNC VII hasta la NOM, a pesar de esto tienen muchas similitudes en cuanto a los algoritmos para tratar una hipertensión arterial ya sea por el estadio en el que se encuentren o por sus comorbilidades asociadas como diabetes y enfermedades cardiacas.

III.4 Económica.

Invariablemente la elevación en la presión arterial en adultos es un tema de salud pública por el gran impacto económico y psicológico, además de lo orgánico que llega a tener en el individuo que la padece, también en los sistemas de salud a nivel nacional por gastos en la prevención primaria y sobre todo en la secundaria en la que se anexa una gran gama de fármacos a veces mal empleados en este tipo de pacientes, esta patología por demás ha sido descrita dentro de los primeros factores de riesgo para presentar complicaciones de tipo cardiovascular, por lo cual se debe limitar .

III.5. Política.

Desde el punto de vista político la hipertensión arterial se relaciona a este por medio de factores sociales y económicos principalmente, repercutiendo en las masas, en cuestión de recursos altísimos que se utilizan tanto materiales como humanos para tratar estas patologías crónico degenerativas, así como la implementación de campañas de prevención que en ocasiones no son efectivas y se tiene que recurrir a una segundo nivel de prevención en la cual participan ampliamente los calcio antagonistas no como terapia de primera elección pero si como un gran adyuvante.

III.6. Epidemiológica.

Se ha tomado en cuenta que como problema de salud pública está asociada con diabetes mellitus y riesgo de presentar eventos cardiovasculares, la prevalencia de hipertensos en el mundo y en nuestro país ha aumentado de manera drástica quizá por el estilo de vida que se llevan en las sociedades modernas o lo que muchos autores logran relacionar con una transición epidemiológica y demográfica en las que antes se había aumento en la prevalencia de enfermedades agudas como infecciones de vías respiratorias y de vías aéreas superiores y ahora existe un aumento en la prevalencia de enfermedades crónico degenerativas invirtiendo la pirámide. Actualmente se ha comentado de su aumento, por ejemplo en la encuesta de salud y nutrición publicada en 2012 se comenta que la hipertensión afecta a 3 de cada 10 adultos mexicanos de las distintas regiones, localidades, por institución a la que se encuentran afiliados los adultos: ISSSTE 34.4%, Secretaría de Salud 45.4%, IMSS 46.6%, e instituciones privadas 54.0%, de los adultos con hipertensión arterial diagnosticada por un médico, solo 73.6% reciben tratamiento farmacológico y menos de la mitad de estos tiene la enfermedad bajo control. De acuerdo con estos criterios, la prevalencia actual de hipertensión arterial en México es de 31.5% y es más alta en adultos con obesidad y en adultos con diabetes (65.6%), entre 2000 y 2006, la prevalencia de hipertensión arterial incremento 19.7% hasta afectar a 1 de cada 3 adultos mexicanos(31.6%). Las complicaciones de la hipertensión arterial se relacionan directamente con la magnitud del aumento de la tensión arterial y el tiempo de evolución, por lo cual no hay duda de que en general, el tratamiento temprano de la hipertensión arterial tiene importantes beneficios. Por esta razón la alta prevalencia de esta enfermedad en México adquiere mayor importancia si se considera que en 2006 (47.8%) de los adultos con hipertensión no había sido diagnosticado como como tal y que únicamente 39.0% de los que ya habían sido diagnosticados recibía tratamiento.

IV. HIPOTESIS

El presente trabajo de investigación es de tipo documental, por lo que no se plantea hipótesis.

V. OBJETIVOS

V.1 General.

Estructurar los artículos de investigación sobre el estado clínico actual de los bloqueadores de los canales de calcio.

V.2 Específicos.

1.-Proponer en relación con los artículos y las guías terapéuticas revisadas, un algoritmo para el uso adecuado de los bloqueadores de los canales de calcio.

2.-Determinar según el análisis de los artículos revisados las indicaciones terapéuticas de los fármacos.

3.-Diferenciar según el análisis de los artículos revisados los efectos secundarios de los fármacos.

VI. MÉTODO

VI.1 Tipo de estudio.

El presente trabajo de investigación es de tipo documental, basado en la recopilación de la información obtenida a partir de artículos de investigación y obtenidos de revistas médicas especializadas.

VI.2.Diseño del estudio.

El estudio se llevará a cabo de la siguiente manera:

*Se identificará la literatura específica.

*Se seleccionará los artículos de investigación y estudios que incluyan los criterios y variables a investigar y que cumplan con los objetivos anteriormente planteados.

*Se evaluará la evidencia y se diseñó el algoritmo para el estado clínico actual de los bloqueadores de los canales de calcio.

1.-IDENTIFICACIÓN DE LA LITERATURA.

Se realizará la búsqueda de artículos en las cuales se introdujo preferentemente las palabras:

Calcioantagonistas

Calcium Channel Blockers

Bloqueadores de los canales de calcio

Calcium Antagonists

Arterial Hypertension

Se realizará la búsqueda predominantemente en la base de datos que ofrece la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México, las requeridas son:

ProQuest

Redalyc

EBSCO

Además se realizará la búsqueda en base de datos de tipo internacional como:

Pubmed

New England Journal Of Medicine

Cochrane

The American Journal Of Critical Care

De revistas especializadas mexicanas: Nieto Editores

Y en páginas especializadas de instituciones nacionales e internacionales

WHO

Guías de práctica clínica del IMSS

Obtenidos los datos de los artículos se concentrará la información relevante y posteriormente se procederá a capturar la información en formato Word 2010 con fuentes ya preestablecidas y aplicando la técnica Vancouver.

Posteriormente se evaluará la evidencia y se diseñará la estructura y el orden para identificar el estado clínico actual de los bloqueadores de los canales del calcio y su secuencia como se explica anteriormente.

VI.3 Universo de Trabajo.

Este estará constituido por los artículos de investigación publicados en revistas médicas especializadas como la base de datos que ofrece la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México, ProQuest, Redalyc, EBSCO, base de datos de tipo internacional como Pubmed, New England Journal Of Medicine, Cochrane, The American Journal Of Cardiology. De revistas especializadas mexicanas como Nieto Editores y en páginas especializadas de instituciones nacionales e internacionales como WHO y Guías de práctica clínica del IMSS.

VI.3.1 Criterios de inclusión.

Serán artículos de investigación y estudios controlados sobre indicaciones terapéuticas de los bloqueadores de los canales del calcio publicados desde el año 2000 en las revistas mencionadas anteriormente que cuenten con información relevante, objetiva, sin sesgo o mínima indispensable para la integración y recopilación del trabajo final y que cumplan con los objetivos y artículos de cualquier año que contengan información con respecto a la historia de este grupo de fármacos.

VI.3.2 Criterios de exclusión.

Artículos de investigación y estudios controlados publicados desde el año 2000 en las revistas antes mencionadas que no correspondan al tema de indicaciones terapéuticas de los bloqueadores de los canales del calcio o que presenten sesgo o de poca fiabilidad al momento de su consulta para los objetivos del estudio.

VI.3.3 Criterios de eliminación.

Artículos que no correspondan al tema de indicaciones terapéuticas para bloqueadores de canales de calcio o que estén fuera del periodo indicado.

VI.4. Instrumento de Investigación.

VI.4.1 Descripción.

Se diseñará un documento de recopilación de la información, la cual se ordenará ascendentemente del mas actual al menos actual de acuerdo a la información que será obtenida, se concentrará previamente y se resumirá la información más importante de cada artículo así como la bibliografía redacta por la técnica Vancouver.

VI.4.2 Validación.

Al capturar los datos objetivos en las referencias bibliográficas se verificará el año del artículo publicado y la fuente o base de datos del mismo así como los resultados favorables o desfavorables de la aplicación de este grupo de fármacos.

VI.4.3 Aplicación.

Posterior a los resúmenes realizados con las fuentes bibliográficas, se concentrará la información en Word aplicando técnica Vancouver, citando en el apartado de referencias bibliográficas y colocándolas de acuerdo a orden de aparición con número arábigo.

VI.5 Límite de espacio.

Lo constituye la biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México en donde se consultarán las bases de datos para obtener los artículos necesarios y así mismo realizar la redacción del documento final.

VI.6 Límite de tiempo.

Doce semanas a partir de la aceptación del presente protocolo de investigación, según el siguiente cronograma de actividades.

Actividad	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Recopilación de la información documental	x	x	x									
Elaboración de fichas bibliográficas				x	x	x	x	x				
Redacción del documento final									x	X	x	x

VII. IMPLICACIONES ÉTICAS

Las implicaciones éticas de este trabajo de investigación son mínimas, se trata de un trabajo de investigación de tipo documental el cual se basa en la revisión de la literatura universal, se respetan los derechos de autor.

VIII.ORGANIZACIÓN

La dirección del presente trabajo de investigación estará a cargo de los Dres. Javier Jaimes García y Mario Enrique Arceo Guzmán, profesores de tiempo completo de la Facultad de Medicina y la ejecución del mismo es responsabilidad del M.P.S.S Enrique Omar Piñón Solís.

IX.PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

El costo aproximado del presente trabajo es de 10, 500 pesos M.N y estará a cargo del M.P.S.S Enrique Omar Piñón Solís

X.RESULTADOS

El presente trabajo es un trabajo de investigación de tipo documental, está basado en la recolección de los datos e información obtenida a partir de artículos de revisión, estudios controlados, e investigaciones internacionales, descritos en las siguientes revistas médicas.

REVISTA	2013	2012	2011	2010	2009	2008	2007	2006	2005	2004	2003	2002	Total
Elsevier Journal					1	1							2
Critical Care Journal					1								1
Pubmed	2	2	1	2	5	3	2	2	1	1	1		22
Cochrane							2						2
Circulation										2		3	5
American Journal Of Cardiology					2							1	3
Redalyc			1		1	1	1	2					6
Nieto Editores			1	1		1							3
Hypertension											2		2
Drugs						1	1						2
Medicine					1		1						2
Stroke								1					1
Science					4								4
Proquest					3								3
Revistas mexicanas		1		1			1	1	1				5
GPC IMSS			1	2		1							4
New England journal of medicine												2	2
Otras revistas		2	4	1	5	3	2	6	3	1	3	3	33
TOTAL	2	5	8	7	23	11	10	12	5	4	6	9	102

ESTADO ACTUAL DE LOS BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO

X.1. EN LA HIPERTENSION ARTERIAL SISTÉMICA.

Todos los antagonistas de canales de calcio relajan el musculo liso arterial, tienen poco efecto en la mayor parte de los lechos venosos y no afectan de manera importante la precarga, pero si tienen efecto a nivel arteriolar reduciendo las resistencias vasculares y por lo tanto la poscarga, estos fármacos tienen un efecto importante en la reducción de la tensión arterial sistólica.⁽³¹⁾

Dentro del grupo de los bloqueadores de canales de calcio de tipo dihidropiridínicos se ha comparado también la eficacia del uso de amlodipino versus nifedipino para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica (HAS) leve a moderada, en el cual se evaluó a 114 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hipertensión arterial de leve a moderada (TAD 90-119 mm hg), consistió en un estudio simple ciego en el que se demostró la mayor eficacia del amlodipino en estos pacientes.⁽³²⁾

Se ha comprobado que los bloqueadores de los canales de calcio utilizados como monoterapia en el tratamiento de la hipertensión arterial moderada son efectivos hasta en un 55 % y de seguridad demostrada hasta en un 84 %⁽³³⁾, en un estudio mexicano se evaluó la eficacia del amlodipino como monoterapia en el tratamiento de la hipertensión arterial clase I-II con 3086 pacientes , se demostró eficacia en el tratamiento con amlodipino en periodos cortos en estos pacientes .y con menor incidencia de taquicardia refleja como sucede con otros calcio antagonistas dihidropiridínicos (ejemplo nifedipino).⁽³³⁾

Basados en las guías de la JNC VII se recomienda un bloqueador del canal de calcio en la hipertensión sistólica aislada en el anciano si un diurético no es efectivo o mal tolerado y la asociación de un calcio antagonista más un diurético como terapia de combinación cuando la Tensión Arterial Sistólica (TAS) estuviera encima de 20 mm hg o la Tensión Arterial Diastólica (TAD) de 10 mm hg con respecto a las metas.⁽³⁴⁾

El estudio INVEST con 22 576 pacientes hipertensos mayores de 50 años que también padecían cardiopatía coronaria estable, comparó a un grupo tratado con verapamil más trandolapril versus otro grupo tratado con atenolol más trandolapril más hidroclorotiazida, se demostró que en estos pacientes es posible alcanzar la meta de presión con tratamiento combinado en más del 70% de los pacientes. ⁽³⁵⁾ De acuerdo a los resultados de un nuevo metaanálisis, los calcio antagonistas disminuyen la progresión del grosor de la íntima y la media de la arteria carótida en una extensión mayor que los diuréticos, beta-bloqueadores o IECA y estas acciones pueden explicar las pequeñas ventajas en la prevención de accidentes cerebro vasculares. ⁽³⁶⁾

En un metaanálisis realizado con 31 ensayos controlados aleatorizados demostraron que los calcio antagonistas previenen el riesgo de enfermedad cerebrovascular en pacientes con hipertensión arterial sistémica versus un grupo de placebo y bloqueadores beta adrenérgicos, por lo cual están ampliamente recomendados para esta meta. ⁽³⁷⁾

El control de la presión arterial es muy importante ya que el tener controlado a un paciente hipertenso mejora la progresión a insuficiencia renal crónica terminal y de complicaciones cardiovasculares como la enfermedad cerebral vascular y el infarto agudo al miocardio, incluso varios estudios afirman que asociar una dihidropiridina a la monoterapia en pacientes con hipertensión arterial sistémica grado II y III reduce hasta en 66.8% de los pacientes del estudio a cifras menores de 140/90 mm hg. ⁽³⁸⁾

En un estudio prospectivo comparativo doble ciego se evaluó el tratamiento de la hipertensión arterial esencial grado III (TAS >180 mm Hg Y TAD >110 mm Hg) con nifedipino a dosis de 30 miligramos, atenolol 50 miligramos /clortalidona 12.5 miligramos una sola dosis cada 24 horas , con adecuada tolerancia y efectos secundarios mínimos , por lo cual es aconsejable utilizarla en paciente con hipertensión arterial esencial estadio III. ⁽³⁹⁾

El estudio ALLHAT, el mayor ensayo clínico acerca del tratamiento de la hipertensión y dislipidemia menciona datos interesantes como:

Amlodipino tiene un 39 % mayor de incidencia de insuficiencia cardiaca en comparación con clortalidona, el amlodipino parece ser una buena opción antihipertensiva como mono terapia y tiene la ventaja que no se asoció con un aumento de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular o enfermedad renal terminal , excepto por la mayor incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva como se mencionó previamente ,se resume que los bloqueadores de los canales de calcio son medicamentos seguros y eficaces y deben ser utilizados para un buen control de la presión arterial , aunque su uso debe reservarse como fármacos antihipertensivos de segunda o tercera línea y como mono terapia en pacientes con edad avanzada , pacientes hipertensos de raza negra.⁽⁴⁰⁾

Una crisis hipertensiva como consecuencia de un aumento abrupto de la presión arterial en pacientes con hipertensión crónica se define según el séptimo comité en la prevención detección , evaluación y tratamiento de la presión arterial, como un estadio II y que puede dividirse en urgencia y emergencia hipertensiva, el término hipertensión grave se utiliza en una cifra de tensión arterial mayor de 180/120 mm Hg, el término emergencia hipertensiva involucra daño a órgano blanco como la encefalopatía hipertensiva , hemorragia intracraneal, infarto agudo al miocardio, y la urgencia hipertensiva existe una elevación intensa de la presión arterial que puede o no asociarse con la sintomatología sin hallazgos que indiquen presencia de daño a órgano blanco⁽⁴¹⁾ . En las crisis hipertensiva, dentro de la terapia farmacológica participan los bloqueadores de canal de calcio y muchos autores los llegan a contra indicar.

El nicardipino, un calcio antagonista del grupo de las dihidropiridinas de segunda generación con un perfil similar al nifedipino, pero que tiene la ventaja de poseer una vida media más larga que el nifedipino de 8 a 9 horas , ha mostrado reducir la isquemia coronaria y cerebral, la infusión inicial de la nicardipina es de 5 mg/hora,

con aumentos de 2.5 mg/h cada 5 minutos hasta un máximo de 15 mg/h o hasta obtener la presión deseada también ha demostrado aumentar el volumen latido y flujo coronario, propiedad de gran utilidad en pacientes con enfermedad coronaria y disfunción sistólica, es recomendado por la mayoría de las guías, pero se debe evitar en cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca, aunque se ha publicado que es de gran importancia en la prevención de la isquemia cerebral, dentro de sus efectos secundarios encontramos el sofoco, enrojecimiento facial, edema de miembros inferiores, contraindicaciones en bloqueos AV de segundo y tercer grado. Es importante reconocer una urgencia hipertensiva de una emergencia hipertensiva de allí depende que el tratamiento con este grupo de fármacos sea objetivo y sin efectos deletéreos, el uso de nifedipino algunos autores lo aprueban en las urgencias hipertensivas (Tensión Arterial mayor de 180/110 mm Hg) que evidentemente no tengan daño a órgano blanco, por ejemplo sin síntomas neurológicos, fondos de ojo normal y sin dolor precordial se puede utilizar como segunda línea de manera sublingual, en un estudio comparativo en el cual se utilizó IECA (captopril) y nitroglicerina se evidenció que llegaba a metas de tensión arterial pero con efectos secundarios como el rubor facial y la cefalea por lo cual no se indicó como de primer elección, esa indicación no aplica en las emergencias hipertensivas en las cuales la mayoría de los autores los contraindica por su aumento en la isquemia en estos órganos por la vasodilatación tan brusca que producen, reducciones repentinas y no controladas de la presión arterial acompañando la administración de nifedipino pueden precipitar eventos isquémicos cerebrales, renales y miocárdicos. Los pacientes hipertensos ancianos, con alteración subyacente de algún órgano y enfermedad vascular estructural son más vulnerables a las reducciones rápidas de la presión arterial. Dada la severidad de los efectos adversos reportados y la falta de evidencia clínica sobre el beneficio del uso de cápsulas de nifedipina para las emergencias hipertensivas, éstas no deben ser usadas. ^(42,43,44,45,46)

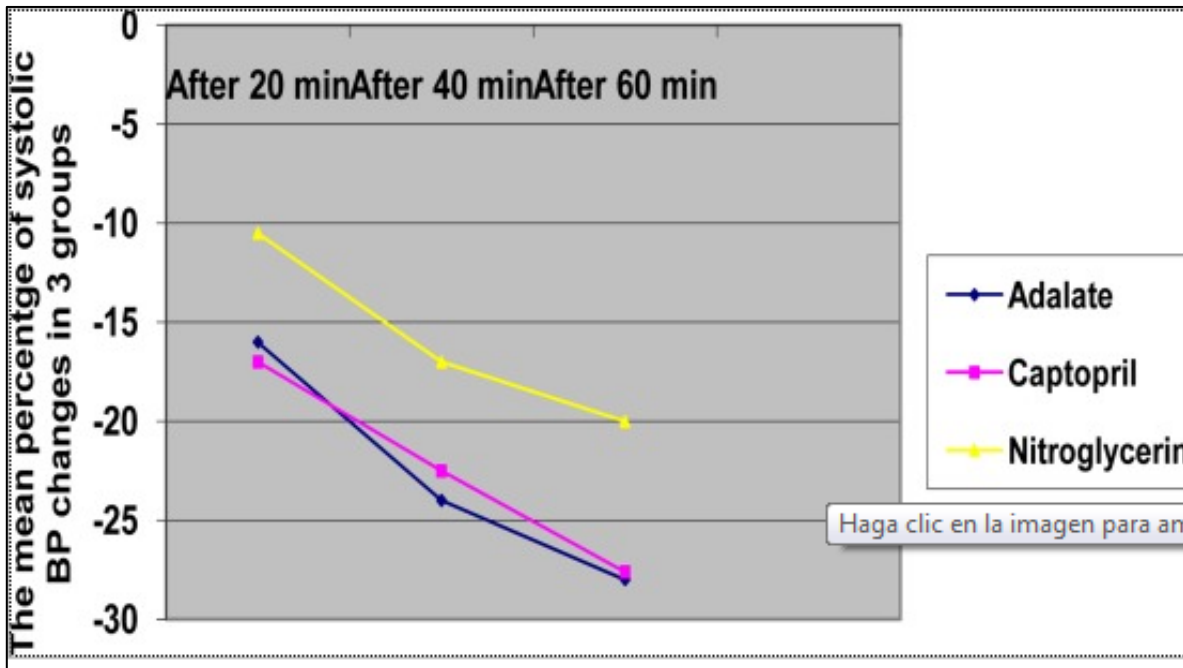


Figura 1. Variaciones de la presión arterial en 3 grupos , Nifedipino , Captopril y Nitroglicerina ver ⁽⁴²⁾

La prevención del deterioro de la función renal debe ser una prioridad en la evolución del paciente hipertenso, lo que resulta especialmente relevante debido a la creciente prevalencia de insuficiencia renal crónica en la población general. Los datos disponibles sobre función renal y tratamiento con antagonistas del calcio en pacientes hipertensos, tanto con función renal normal como con enfermedad renal establecida, demuestran que los antagonistas del calcio son fármacos efectivos que deben considerarse de forma preferente tanto en monoterapia como en combinación con otro fármaco con capacidad de inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona. ^(38,47)

ZANyCONTROL es un estudio en el que se comprobó la eficacia de lencardipino como monoterapia y más aún asociado a enalapril que es un (IECA). ⁽⁴⁸⁾

La prevalencia de insuficiencia renal crónica se ha visto en aumento progresivamente en los últimos 20 años debido en gran parte a comorbilidades como la hipertensión arterial sistémica así como la diabetes mellitus que ocupan los primeros lugares en la causa del desarrollo de esta patología principalmente por los cambios hemodinámicos que suceden en la vasculatura renal. ^(47,49)

En el estudio CONDES se evaluaron calcio antagonistas del grupo de las dihidropiridinas, se trató de un estudio prospectivo, experimental y longitudinal controlado en el que se usaron nitrendipino, nifedipino y amlodipino, demostrándose que hubo un aumento significativo de la excreción urinaria de calcireínas relacionado con el aumento del óxido nítrico. ⁽⁵⁰⁾ De esta manera se concluye que los calcio antagonistas también son efectivos en pacientes con hipertensión arterial sistémica y comorbilidad con diabetes mellitus ⁽⁴⁹⁾, además en un estudio realizado se evaluó el uso combinado de trandolapril (IECA) y un calcio antagonista (verapamil) en pacientes con hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo II en el cual se comprobó que era más efectiva la adición de verapamil a la monoterapia por su beneficio en los niveles de biopterinas, específicamente la tetrahydrobiopterina (BH4), que son esenciales en la síntesis de óxido nítrico y en la mejora de la función endotelial. ⁽⁵¹⁾

Incluso ha tenido efectos beneficiosos en la hipertensión posoperatoria sobre todo con el empleo de nifedipino ⁽⁴³⁾ y en la preeclampsia severa (con tensiones arteriales que sobrepasan mayor o igual de 160 /110 mm Hg ocasionando daño vascular directo sobre todo a nivel de la unión feto-placentaria), según una guía de práctica clínica mexicana, informa que dentro de la terapia antihipertensiva en la preeclampsia severa está el uso de nifedipino vía oral con un nivel de evidencia Ib. ⁽⁵²⁾

En pacientes hipertensos ≥ 55 años de edad, debe iniciarse el tratamiento farmacológico con un diurético tiazida o un calcio antagonista. (nivel de evidencia A). ⁽⁵³⁾

Si se requiere tratamiento farmacológico con tres drogas se debe utilizar la combinación de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, calcio antagonista y diuréticos tiazídicos (nivel B).

Si el tratamiento inicial fue con beta bloqueador y se requiere agregar un segundo fármaco se sugiere agregar un calcio antagonista sobre las tiazidas, para reducir el riesgo de desarrollar diabetes mellitus. (nivel C).

Por todo esto las sociedades europeas de hipertensión /cardiología, la JNC VII , y la sociedad británica de la hipertensión recomiendan los calcio antagonistas debido a sus condiciones favorables en las siguientes comorbilidades.

Angina de pecho (clase IIA Evidencia A) para los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos, dihidropiridínicos de segunda generación como el amlodipino no están indicados en el tratamiento de la angina más hipertensión arterial sistémica porque aumentan la demanda miocárdica de oxígeno. ⁽⁵⁴⁾

Taquicardia auricular o fibrilación auricular (Clase IIA Evidencia A) para los no dihidropiridínicos como verapamil y diltiazem.

Diabetes Mellitus Tipo II y I (Clase IIb I, evidencia A)

Migraña (Clase II evidencia B)

Hipertensión sistólica aislada

Aterosclerosis de la carótida

Recientemente se ha demostrado en estudios experimentales que el uso de nifedipino inhibe la hipertrofia cardiaca y disfunción ventricular izquierda en respuesta a la sobrecarga de presión. Curiosamente la evidencia reciente sugiere que el tratamiento con nifedipino reduce la incidencia de la insuficiencia cardiaca en pacientes con angina estable y es mejor que el tratamiento convencional, (nifedipino actúa de manera directa sobre los miocitos cardiacos) lo cual apoya que es efectivo el uso de fármaco en hipertensión arterial sistólica aislada y como preventivo a falla cardiaca, no así cuando esta ya se encuentra instalada. ⁽⁵⁵⁾

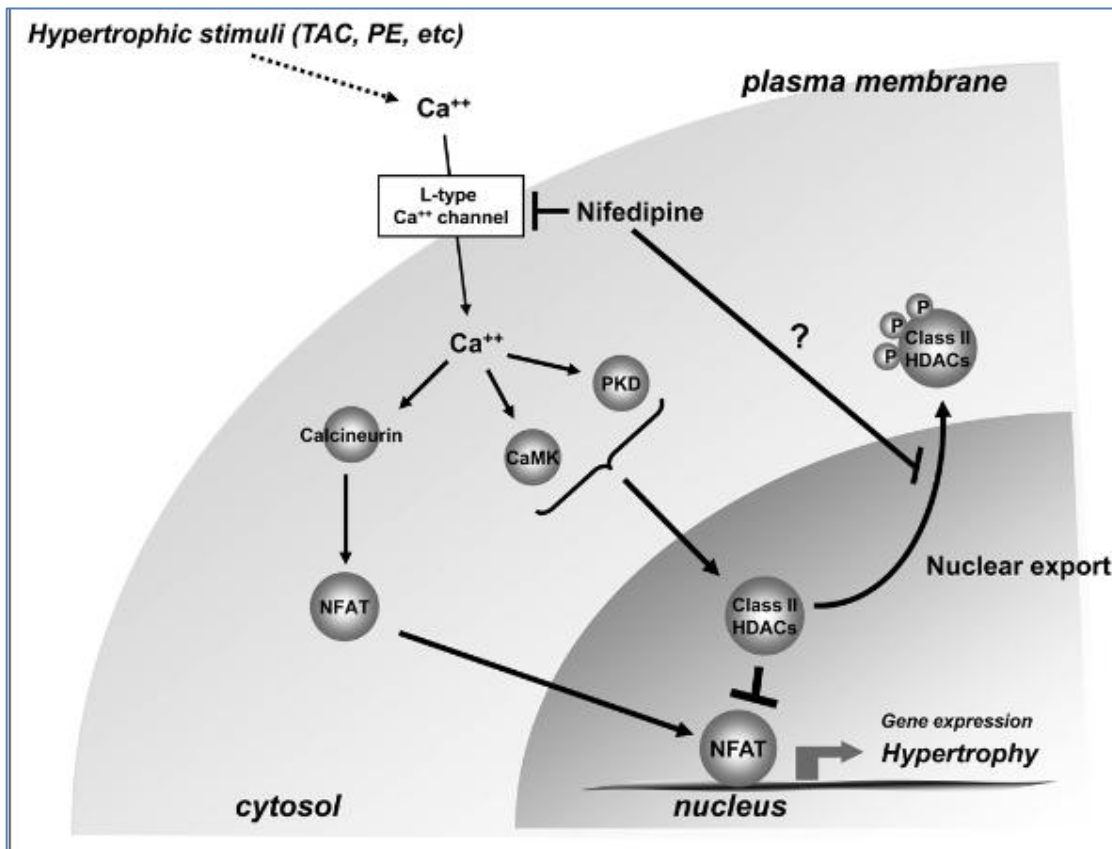


Figura 2. Esquema que muestra el efecto del nifedipino en el miocito cardiaco. ⁽⁵⁵⁾

Las guías de práctica clínica del IMSS contraindican el uso de bloqueadores de canales de calcio dihidropiridínicos cuando existe la presencia de taqui arritmias e insuficiencia cardiaca y de los no dihidropiridínicos en insuficiencia cardiaca y bloqueo aurículo ventricular AV de segundo y tercer grado.⁽⁵³⁾

COMPELLING INDICATION*	RECOMMENDED DRUGS†						CLINICAL TRIAL BASIS‡
	DIURETIC	BB	ACEI	ARB	CCB	ALDOANT	
Heart failure	•	•	•	•		•	ACC/AHA Heart Failure Guideline, ⁴⁰ MERIT-HF, ⁴¹ COPERNICUS, ⁴² CIBIS, ⁴³ SOLVD, ⁴⁴ AIRE, ⁴⁵ TRACE, ⁴⁶ ValHEFT, ⁴⁷ RALES ⁴⁸
Postmyocardial infarction		•	•			•	ACC/AHA Post-MI Guideline, ⁴⁹ BHAT, ⁵⁰ SAVE, ⁵¹ Capricorn, ⁵² EPHEBUS ⁵³
High coronary disease risk	•	•	•		•		ALLHAT, ⁵⁴ HOPE, ⁵⁵ ANBP2, ⁵⁶ LIFE, ⁵⁷ CONVINCENCE ⁵⁸
Diabetes	•	•	•	•	•		NKF-ADA Guideline, ^{59,60} UKPDS, ⁶¹ ALLHAT ⁶²
Chronic kidney disease			•	•			NKF Guideline, ⁶³ Captopril Trial, ⁶⁴ RENAAL, ⁶⁵ IDNT, ⁶⁶ REIN, ⁶⁷ AASK ⁶⁸
Recurrent stroke prevention	•		•				PROGRESS ⁶⁹

Figura 3.-Antihipertensivos recomendados según la comorbilidad que presente el paciente, extraído de JNC Seven Report JAMA 289:2560-2572,2003 ^(31,49)

Blood pressure (mmHg)					
	Normal SBP 120-129 or DBP 80-84	High normal SBP 130-139 or DBP 85-89	Grade 1 HT SBP 140-159 or DBP 90-99	Grade 2 HT SBP 160-179 or DBP 100-109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
Other risk factors OD or disease	No BP intervention	No BP intervention	Lifestyle changes for several months then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes for several weeks then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes + Immediate drug treatment
No other risk factors	No BP intervention	No BP intervention	Lifestyle changes for several months then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes for several weeks then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes + Immediate drug treatment
1-2 risk factors	Lifestyle changes	Lifestyle changes	Lifestyle changes for several weeks then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes for several weeks then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes + Immediate drug treatment
≥3 risk factors, MS or OD	Lifestyle changes	Lifestyle changes and consider drug treatment	Lifestyle changes + Drug treatment	Lifestyle changes + Drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment
Diabetes	Lifestyle changes	Lifestyle changes + Drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment
Established CV or renal disease	Lifestyle changes + Immediate drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment

Figura 4.- Manejo general de la hipertensión arterial sistémica.⁽⁴⁹⁾

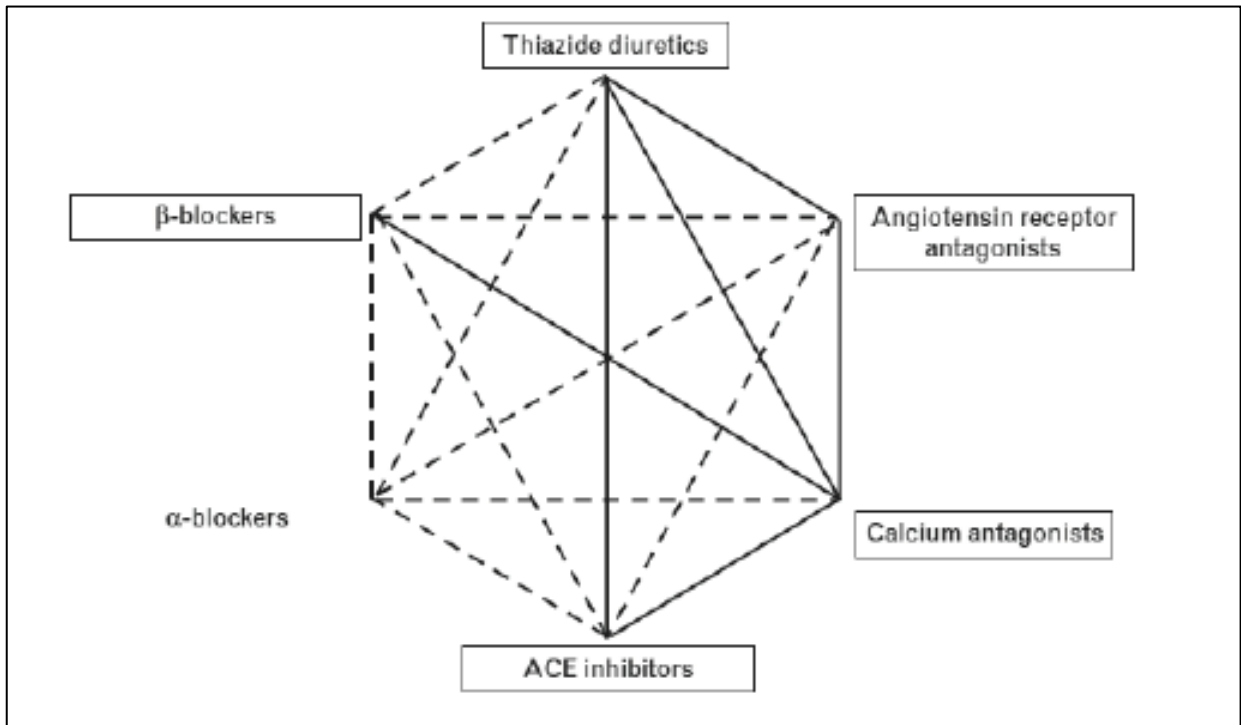


Figura 5.- Manejo farmacológico de la hipertensión arterial sistémica en la cual se ven involucrados los bloqueadores de los canales de calcio.⁽⁴⁹⁾

PRESENTACIÓN CLÍNICA	FÁRMACO
HVI	IECA, AC, ARA.
ATEROESCLEROSIS ASINTÓMATICA	AC, IECA.
MICROALBUMINURIA	IECA, ARA.
DISFUNCIÓN RENAL	IECA, ARA.
ICTUS PREVIO	AC, cualquiera.
INFARTO DEL MIOCARDIO PREVIO	BB, IECA, ARA, AC.
ANGINA DE PECHO	BB, AC.
INSUFICIENCIA CARDIACA	Diuréticos, BB, IECA, ARA, AA.
FIBRILACIÓN AURICULAR RECURRENTE	ARA, IECA.
FIBRILACIÓN AURICULAR PERMANENTE	BB, AC.
INSUFICIENCIA RENAL/PROTEINURIA	IECA, ARA, diuréticos de ASA.
INSUFICIENCIA ARTERIAL PERIFÉRICA	AC
HIPERTENSIÓN SISTÓLICA AISLADA	Diuréticos, AC.
SÍNDROME METABÓLICO	IECA, ARA, AC.
DIABETES MELLITUS	IECA, ARA.
EMBARAZO	AC, Metildopa, BB.
RAZA NEGRA	Diuréticos, AC.

ARA=antagonistas de los receptores de angiotensina, BB=betabloqueadores, AC=antagonistas del calcio, AA=antagonistas de aldosterona, IECA=inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, Ictus=enfermedad vascular cerebral.

Figura 6. Comorbilidades en la Hipertensión Arterial Sistémica y sus tratamientos farmacológicos. ⁽⁵³⁾

X.2. EN LA ANGINA ESTABLE.

X.2.1. EN LA ANGINA VARIANTE DE PRINZMETAL.

La angina variante de Prinzmetal resulta de un flujo reducido vascular coronario, por un espasmo coronario muy típico que no tiene relación con el esfuerzo y que aparece en el reposo y con marcadas alteraciones electrocardiográficas y población de riesgo atípica (jóvenes)⁽⁵⁶⁾, los bloqueadores de los canales del calcio tienen una eficacia comprobada, por su acción de vasodilatación coronaria en la cual ejercen, por lo cual son los fármacos de elección junto a los vasodilatadores en la angina de Prinzmetal además de ejercer efecto preventivo en la vasoconstricción y promover la vasodilatación constante.^(57,58)

X.2.2. EN LA ANGINA ESTABLE DE ESFUERZO CRÓNICA.

Junto con los nitratos y los beta bloqueadores, el empleo de los bloqueadores de los canales de calcio ha demostrado ser una buena estrategia para el control sintomático de los episodios de angina aunque su papel dentro del pronóstico a futuro no está claro. Estos fármacos también son eficaces y esto es debido al incremento del flujo sanguíneo por dilatación arterial coronaria, disminución de la demanda de oxígeno del miocardio secundaria a reducción de la presión arterial, frecuencia cardíaca y contractilidad. En el miocardio los antagonistas de los conductos del calcio (especialmente los no dihidropiridínicos) producen efecto inotrópico negativo, los bloqueadores de los canales de calcio han estado disponibles para el tratamiento sintomático de la angina estable y la capacidad de aumento al ejercicio, aunque no se ha demostrado aumento de la supervivencia ni disminución en la tasa de infartos, junto con los bloqueadores beta adrenérgicos y los nitratos son los anti anginosos de elección. Los dihidropiridínicos de segunda y tercera generación como amlodipino y felodipino, y no dihidropiridínicos como verapamil y diltiazem son los más utilizados.⁽⁵⁴⁾

Las dihidropiridinas de acción corta utilizadas como monoterapia son menos eficaces como parte del manejo de la angina estable que el verapamil o el diltiazem, ya que se ha visto que en algunos pacientes agravan los síntomas de angina si no se usa en combinación con bloqueador beta adrenérgico e incluso pueden precipitar riesgo de un infarto al miocardio sobre todo en ausencia de combinación con beta bloqueador adrenérgico. ⁽⁵⁹⁾

El verapamil y el diltiazem se siguen administrando como monoterapia, ya que se ha visto que su asociación con un bloqueador beta adrenérgico acentúan la posibilidad de bloqueo aurículo ventricular (AV) y bradicardia grave, aunque hay otros autores que afirman que no se debe usar verapamil con bloqueadores beta adrenérgicos y el uso de diltiazem combinado con bloqueadores beta adrenérgicos se debe realizar con cautela en pacientes con función ventricular normal y sin alteraciones de la conducción⁽⁵⁹⁾, los calcio antagonistas dihidropiridínicos de segunda generación como el amlodipino combinada con bloqueadores beta adrenérgicos son útiles en el tratamiento de la angina y la hipertensión arterial sistémica ⁽⁵⁹⁾ a pesar de que los bloqueadores de los canales de calcio no mejoran la esperanza de vida en la cardiopatía isquémica crónica, tiene sus indicaciones precisas:

*En pacientes con reacciones adversas a los beta bloqueadores.

*Angina, antecedente de asma o neumopatía obstructiva crónica.

*Angina de Prinzmetal o arteriopatía periférica sistémica. ⁽⁶⁰⁾

Por lo cual los antagonistas de canales del calcio, incluidos los de liberación retardada y los de acción lenta, han mostrado que son capaces de mejorar la clínica y reducir el riesgo de eventos adversos. ⁽⁶¹⁾

También se pueden usar como alternativas en comorbilidades: en profilaxis migraña, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con broncoespasmo (verapamil y diltiazem), síndrome de Raynaud (dihidropiridinas de acción lenta y prolongada), diabetes mellitus tipo I y II (dihidropiridínicos de acción prolongada y lenta al igual que en la depresión), en bradicardia sinusal mas angina (dihidropiridinas) y evitar diltiazem y verapamil, taquicardia sinusal no debida a insuficiencia cardiaca (verapamil y diltiazem) por los efectos cronótropo e inotrópo negativos, al igual que en las taquicardias supra ventriculares más angina, cuando existe bloqueo AV se debe evitar el verapamil y diltiazem y se podría aconsejar una dihidropiridina, cuando existe cardiomiopatía hipertrófica se pueden llegar a utilizar calcio antagonistas no dihidropiridínicos en especial el verapamil ya que se comprobó que mejora la obstrucción de salida del ventrículo izquierdo y los síntomas en estos pacientes. ⁽⁶¹⁾

Recientemente el estudio ACTION despeja definitivamente la duda del posible efecto deletéreo de los antagonistas del calcio dihidropiridínicos. En este estudio se eligió a pacientes con una cardiopatía isquémica demostrada, aleatorizados a placebo o nifedipino GITS (de liberación retardada) asociado al tratamiento habitual ,no mostraron diferencias con respecto a la variable combinada principal (mortalidad global, incidencia de infarto de miocardio, angina refractaria, insuficiencia cardiaca o ictus) pero sí se observó una reducción significativa en la incidencia del episodio combinado secundario (mortalidad global, infarto de miocardio, angina refractaria) en los pacientes tratados con nifedipino en comparación con los que recibieron placebo. ⁽⁶²⁾

Actualmente se debe considerar su empleo en pacientes con cardiopatía isquémica coronaria para el control de los síntomas (Clase I, nivel de evidencia B) y en pacientes con cardiopatía isquémica crónica e hipertensión arterial sistémica (Clase IIa, nivel de evidencia B). Este tipo de fármacos especialmente no dihidropiridínicos tiene efectos inotrópicos negativos por lo cual no son recomendados en pacientes con insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica (con una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo por debajo del 40%)(Clase III

nivel de evidencia B). Las guías de práctica clínica para el manejo de la isquemia coronaria crónica no recomiendan el uso de nifedipino de acción corta para el manejo crónico en estos pacientes por los efectos adversos que se presentan tales como hipotensión arterial severa, taquicardia refleja y fenómeno de secuestro coronario.⁽⁶³⁾

X.3. EN LOS SÍNDROMES ISQUÉMICOS CORONARIOS AGUDOS.

En la angina inestable es un muy escaso el efecto clínico de los bloqueadores de canales de calcio ya que algunos pacientes con angina inestable ocurre vaso espasmo, aunque no existen pruebas suficientes que permitan valorar si estos fármacos disminuyen la mortalidad.

El nifedipino de liberación inmediata se a compañía en algunas ocasiones de mayor peligro de muerte si se administra durante el infarto agudo al miocardio⁽⁵⁴⁾ . Por lo cual, en el infarto agudo del miocardio no se ha comprobado que los bloqueadores de los canales de calcio especialmente dihidropiridinas de acción inmediata tengan un beneficio en el tratamiento inmediato o en la prevención secundaria de este.

Hay datos que demuestran que las dihidropiridinas de acción rápida como el nifedipino están contraindicadas en los pacientes con enfermedad coronaria, en especial en los que han sufrido un infarto agudo de miocardio por la activación simpática refleja que ocasionan al inducir hipotensión severa, por el contrario los no dihidropiridínicos han demostrado ser eficaces en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST si no existe insuficiencia cardiaca.⁽⁶⁴⁾

En estudios clásicos importantes como el estudio SPRINT I y el TRENTse demostró que no se modificaba la mortalidad en pacientes que se le administraba nifedipino en la fase aguda en el infarto del miocardio , por el contrario el estudio

SPRINTII y el Augsburg Myocardial Infarction Follow-up Study demostró un aumento de la mortalidad al suministrar este calcio antagonista.⁽⁶⁵⁾

El uso de diltiazem está en algunas ocasiones indicados como lo demuestran los ensayos Diltiazem Reinfarction Trial en el cual su utilidad en el infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST se nota al disminuir la recurrencia de re infartos y de anginas refractarias a otro tipo de tratamiento ⁽⁶⁶⁾, el manejo de estos pacientes con verapamil se comprueba con el estudio DAVITT II en el cual se evidencia la reducción de la mortalidad pero solo aplicables a pacientes en los cuales no presentaban insuficiencia cardiaca congestiva, por lo cual no están justificados en pacientes que presentan insuficiencia cardiaca congestiva ⁽⁶⁷⁾,se puede resumir que los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos de acción corta están contraindicados en pacientes con infarto agudo al miocardio y los no dihidropiridínicos como diltiazem o verapamil si están indicados en pacientes que no presentan elevación del segmento ST, o en pacientes con contraindicación para uso de beta bloqueadores adrenérgicos y contraindicados en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.

La contractilidad y el volumen por minuto cardiacos sólo disminuyen en pacientes con disfunción ventricular previa o con los reflejos simpáticos parcialmente disminuidos. En estas condiciones, la administración de verapamil o diltiazem pueden precipitar un cuadro de insuficiencia cardiaca. Ambos fármacos disminuyen las demandas miocárdicas de oxígeno (por su función de disminuir la pos carga, la frecuencia y la fuerza de contracción cardiacas), lo que explicaría su utilidad en las arritmias asociadas a la cardiopatía isquémica.⁽⁶⁸⁾

En resumen y basándose en guías muy importantes como las guías de la American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) y de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el Infarto Agudo del Miocardio (IAM) con elevación del segmento ST, el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y la angina crónica estable hacen las siguientes consideraciones y recomendaciones con respecto al uso de antagonistas del calcio en estos cuadros

clínicos: En los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, las guías del ACC exponen que la utilización de los antagonistas del calcio es útil para el control de los síntomas. Los estudios con dihidropiridinas no demuestran un efecto benéfico sobre la mortalidad o el infarto recurrente, sin embargo sí hay una fuerte evidencia del efecto adverso de las dihidropiridinas de acción corta, especialmente si se administran sin un beta bloqueador. Se recomienda reservar las dihidropiridinas como segunda o tercera opción, después del inicio del tratamiento con nitratos y beta bloqueadores.

Para las no dihidropiridinas (verapamil y diltiazem), no hay ensayos que demuestren un efecto perjudicial si se administran de forma precoz en el síndrome coronario agudo; por el contrario, hay datos que sugieren un efecto benéfico. Por tanto, cuando los beta bloqueadores no pueden emplearse, estos fármacos son una alternativa, aunque la asociación de los dos podría favorecerla depresión de la función ventricular.^(69,70)

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología en la angina inestable coinciden con las guías de la ACC, remarcan que son pocos los estudios realizados en este grupo de pacientes y establecen que el diltiazem posee un papel protector en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. En los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología comentan que no hay evidencia para utilizar los bloqueadores de los canales de calcio para fines profilácticos en la fase aguda del infarto agudo de miocardio. El uso de verapamil y diltiazem podría ser apropiado cuando los beta bloqueadores están contraindicados, especialmente si existe hiperreactividad bronquial en este grupo de pacientes.^(60,69,70) Las últimas guías de la AHA/ACC insisten en que no sólo ningún bloqueador de canales de calcio ha demostrado reducir la mortalidad en el IAM, sino que han resultado tener efectos deletéreos para algunos pacientes.^(60,69,70)

Las guías mexicanas hacen las siguientes recomendaciones con respecto a la utilidad de estos fármacos en estas patologías: En el que es razonable utilizar bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos en pacientes con angina recurrente después de que nitratos y beta bloqueadores han sido utilizados a dosis máximas, se ha observado mejoría de los síntomas con administración de verapamil y diltiazem en etapas tempranas y sin insuficiencia cardiaca.⁽⁷¹⁾

*Se puede utilizar bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos de liberación prolongada cuando no se puede utilizar beta bloqueador y no exista insuficiencia cardiaca.

*Los bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos de acción inmediata en adición con un adecuado bloqueo beta pueden ser de utilidad en pacientes con Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del Segmento ST (SICA SEST), angina persistente o hipertensión arterial sistémica.

*Los bloqueadores de canales de calcio dihidropiridínicos de acción inmediata como nifedipino se deben utilizar en ausencia de un beta bloqueador adrenérgico.⁽⁷¹⁾

X.4. EN LAS ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES.

Una arritmia cardíaca es un trastorno del ritmo cardíaco normal que en condiciones normales oscila entre 55 y 90 latidos por minuto. Se pueden clasificar según varios criterios:

Frecuencia cardíaca:

– Bradicardias o bradi arritmias: Cuando la frecuencia cardíaca es más baja de lo normal.

– Taquicardias o taqui arritmias: Cuando se presentan con aceleración de la frecuencia cardíaca.

• Origen de la arritmia:

– Supra ventriculares: Cuando su origen está en las aurículas

_ Ventriculares: Cuando el origen está en los ventrículos.

En los nódulos sino auricular (SA) y aurículo ventricular (AV) la despolarización depende en gran parte del paso de calcio a través del canal lento tipo L, el efecto de los bloqueadores de los canales de calcio en la conducción AV y en el ritmo del marcapasos del nódulo sinusal depende de que retrasen la recuperación del canal lento, por ejemplo el bloqueo del canal por el fármaco verapamil y en menor grado diltiazem aumenta a medida que se incrementa la frecuencia de estimulación, lo que se conoce como “dependencia de la frecuencia o dependencia del uso” mencionada anteriormente, por consiguiente el verapamil y el diltiazem deprimen el ritmo del marcapasos del nodo sinusal y retarda la conducción AV, así el retraso en la conducción AV es la base del uso en el tratamiento de las taquicardias supra ventriculares, el bepiridilo inhibe la corriente lenta de entrada de calcio como la corriente rápida de entrada de sodio por lo cual tiene un efecto inotrópico negativo directo originando desaceleración de la frecuencia cardíaca y prolongación del periodo refractario efectivo del nódulo AV. ⁽⁷²⁾

Los bloqueadores de los canales del calcio del tipo no dihidropiridínicos como verapamil y diltiazem actúan preferentemente sobre los nodos sino auricular (SA) y aurículo ventricular (AV) debido a que la fase de despolarización que genera los potenciales de acción depende mayoritariamente de la entrada de iones de calcio a través de los canales dependientes de voltaje. En contraste, tienen un efecto mínimo sobre los tejidos dependientes de canales rápidos de sodio, como acontece en las fibras de Purkinje y el músculo auricular o ventricular. Además, por bloquear los canales de calcio, aplanan la inclinación de la fase 4 de lenta despolarización diastólica de los tejidos dependientes de calcio, siendo eficaces para suprimir las arritmias por aumento de automatismo anormal. ⁽⁷²⁾

Dentro de la clasificación de Vaughan – Williams de los fármacos anti arrítmicos tenemos cuatro clases y los bloqueadores de canales de calcio ocupan la clase IV dentro de los cuales están el verapamil y diltiazem, las dihidropiridinas no actúan sobre estas patologías debido a su pobre efecto inotrópico y cronotrópico negativo. ^(72,73)

El canal de calcio también presenta tres conformaciones (reposo, abierto, inactivo) como sucede con los canales de sodio. Verapamil y diltiazem bloquean los canales de calcio preferentemente cuando están en estado abierto y/o inactivo, y presentan una mínima afinidad por el estado de reposo. Esto los diferencia de las dihidropiridinas, que pueden unirse al canal cuando éste está en estado de reposo, disminuyendo la entrada de calcio a cualquier frecuencia cardiaca. ⁽⁷³⁾

Además, la potente acción vasodilatadora de las dihidropiridinas provoca una activación simpática refleja que contrarresta sus acciones cardio depresoras y anti arrítmicas directas por tanto, verapamil y diltiazem en concentraciones terapéuticas no modifican la velocidad de conducción a través del nódulo AV cuando el paciente está en ritmo sinusal, pero sí lo hacen cuando se produce una taquicardia supra ventricular por lo cual verapamil y diltiazem son los únicos calcio antagonistas indicados en las taquicardias supra ventriculares. ^(68,72,73)

Clase	Mecanismo de acción	Características	Principio activo
IA	Bloqueador de los canales de sodio por acción intermedia	Prolongan la repolarización , anticolinérgicos , cinética intermedia , prolongan la duración del potencial de acción	Procainamida , quinidina
IB	Bloqueador de los canales de sodio por acción rápida	Cinética rápida , acortan el potencial de acción	Lidocaina , Mexiletina , Tocainida , Feinitoína
IC	Bloqueador de los canales de sodio por acción lenta	Reducen la velocidad de conducción, cinética lenta , prolongan ligeramente el potencial de acción	Propafenona , flecaïnida ,
II	Bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta	Disminuyen el automatismo	Propranolol , metoprolol , nadolol , timolol , esmolol , sotalol , atenolol
III	Bloqueadores de los canales de potasio	Prolongan la repolarización y duración del potencial de acción	Amiodarona , Ibutilide , Nibentan
IV	Bloqueadores de los canales de calcio	Bloquean la entrada de calcio en las células del sistema de conducción cardíaco	Verapamilo , Diltiazem , Bepridilo , Mibefradil
Digitálicos	Aumento del tono vagal	Disminuye el automatismo y la velocidad de conducción	Digoxina
Otros	Agonistas receptores A1 (cardíacos) A2 (vasculares)	Cronotrópico y dromotrópico negativo	Adenosina

Tabla 1.- Clasificación de los fármacos antiarrítmicos . Modificada de Vaughan Williams . (72)

Clase	Indicación	Efectos Adversos
IA	Arritmia ventricular , prevención de la fibrilación auricular paroxística recurrente,	Con la procainamida disminuye la TA y aumenta el complejo QRS
IB	Taquicardia ventricular y fibrilación auricular	Lidocaina sobre el SNC (Parestesias , convulsiones , alteración de la conciencia , agitación , temblor) , hipotensión y bradicardia
IC	Previene la fibrilación auricular paroxística , tratamiento de taquiarritmias recurrentes	Flecainida disminuye la TA , Propafenona disminuye la TA , taquicardia ventricular, intolerancia gastrointestinal
II	Disminución de la mortalidad en pacientes con infarto agudo al miocardio	Disminuye la TA , broncoespasmo , bradicardia y bloqueo AV.
III	Wolf Parkinson White , Sotalol en fibrilación auricular y taquicardias ventriculares	Amiodarona disminuye la TA , prolonga el QT , hiper o hipotiroidismo , hepatotoxicidad , fotosensibilidad , depósitos corneales , polineuropatía ,
IV	Prevención de la taquicardia supra ventricular paroxística recurrente , reduce la velocidad de contracción en pacientes con fibrilación auricular	Diltiazem : Hipotensión , bloqueo AV , insuficiencia cardíaca congestiva. Verapamilo : Disminución de la TA , insuficiencia cardíaca , bloqueo AV , interacción con digoxina

Tabla 2 .- Indicaciones y efectos adversos de los fármacos anti arrítmicos.⁽⁷²⁾

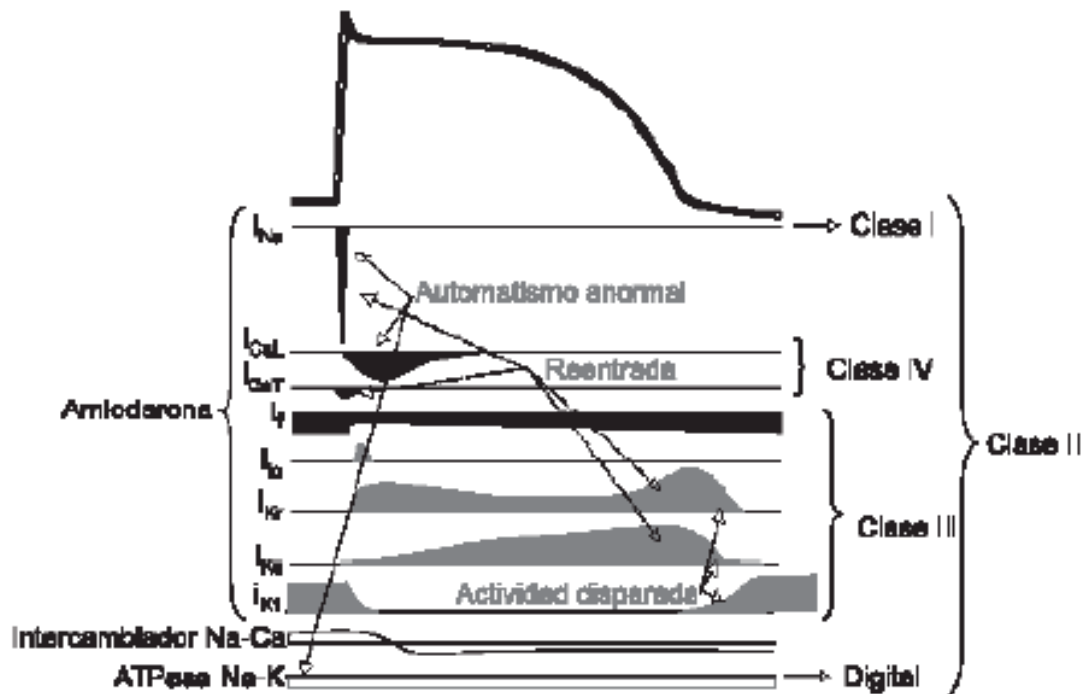


Figura 7 .Mecanismos de los fármacos anti arrítmicos.⁽⁷³⁾

En las taquicardias supra ventriculares se comenzó a utilizar verapamil pero fue apareciendo más notable el uso de adenosina debido a la hipotensión que presentaban con la infusión rápida de este calcio antagonista, se evaluó la eficacia de los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamil) demostrándose mayor eficacia, pero la adenosina presentaba menores efectos de hipotensión , aun así es altamente recomendada la administración de verapamil y diltiazem en episodios de taquicardia supra ventricular espontanea por la mayor disponibilidad en el sistema de salud que la adenosina.⁽⁷⁴⁾

No modifican el automatismo normal del sistema de His-Purkinje, pero si deprimen los nodos sino auricular (AV) y aurículo ventricular (AV), estructuras cuya despolarización depende de la entrada de calcio. En dosis terapéuticas, verapamil y diltiazem no alteran o disminuyen la frecuencia sinusal, pero en dosis altas

pueden producir bradicardia y asistolia, especialmente en pacientes con disfunción sinusal previa. Sobre el nodo aurículo ventricular, verapamil y diltiazem prolongan el periodo refractario y disminuyen la conducción, prolongando el PR del electrocardiograma. ⁽⁷²⁾

En pacientes con síndrome de Wolf-Parkinson- White, verapamil no modifica o incluso acelera la conducción retrógrada a través de la vía accesoria. Las dihidropiridinas que incrementan por vía refleja el tono simpático cardíaco, no deprimen o incluso aumentan la frecuencia sinusal y la conducción aurículo ventricular (acortan o no modifican el PR), careciendo así de las acciones anti arrítmicas de verapamil y diltiazem. Sin embargo, todos los bloqueadores de los canales de calcio, incluso las dihidropiridinas pueden por su acción anti anginosa suprimir las arritmias ventriculares que aparecen durante las crisis de angina de esfuerzo y/o de reposo. ^(72,73)

Puede administrarse verapamil o diltiazem a los pacientes para quienes los beta bloqueadores carecen de efectividad o están contraindicados, a fin de aliviar la isquemia existente o controlar una respuesta ventricular rápida con fibrilación auricular después del infarto agudo del miocardio (IAM), todo esto en ausencia de insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción del ventrículo izquierdo o bloqueo aurículo ventricular^(68,69,70). El verapamil tiene potentes efectos sobre el nodo AV esto puede causar una excesiva bradicardia y bloqueo cardíaco en pacientes con angina de pecho. Así entonces los no dihidropiridínicos como verapamil y diltiazem están indicados como segunda línea en pacientes con taquicardia supraventricular paroxística especialmente después de uso con bloqueadores beta adrenérgicos. ^(72,73)

En pacientes con contraindicación o intolerancia a los beta bloqueadores, los fármacos de segunda línea son los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos.

X.5. EN GINECOLOGÍA.

Los bloqueadores de los canales de calcio también pueden inhibir la contractilidad uterina inducida por varias sustancias, lo que refuerza la idea de que el calcio tiene un papel importante en la fisiopatología de la contracción, de ahí que se les otorgue un papel en la terapia de la amenaza de parto pre término⁽⁷⁵⁾. El uso de nifedipino vía oral ha sido utilizado en la amenaza de parto pre término como agente toco lítico a la par de la orciprenalina con el mismo efecto y disminución de sus efectos secundarios, por lo cual se puede usar como medicamento de primera línea en la amenaza de parto pre término.^(75,76)

El más utilizado es el nifedipino, que tiene pocos efectos sobre la conducción aurículo ventricular y más efectos sobre el miometrio. En términos de eficacia, los estudios clínicos sobre el uso de los bloqueadores de los canales del calcio para tocólisis y el resultado fetal han obtenido resultados similares (y algunas veces mejores) que con ritodrina o sulfato de magnesio⁽⁷⁵⁾, además tiene menos incidencia de efectos maternos, es de fácil administración y no requiere un seguimiento de los parámetros sanguíneos. Últimamente ha aparecido un estudio comparativo indirecto frente a atosiban en el que parece producirse un efecto tocolítico superior, sin embargo, este estudio no analiza directamente los dos fármacos por lo que sus resultados tienen que analizarse con suma cautela.⁽⁷⁷⁾

En el Grupo Europeo del Parto Pretérmino se valoró la calidad de los estudios realizados con nifedipino en relación con su efectividad y los efectos secundarios descritos, la conclusión del estudio fue que los datos de la eficacia de nifedipino como tocolítico son de poca calidad. Estas deficiencias deben ser resaltadas en los meta análisis o las revisiones sistemáticas que valoren la eficacia y que influyen en la generación de declaraciones o recomendaciones para el uso de nifedipino como tocolítico. Se concluyó además, que es necesario un gran ensayo (aleatorizado) que cumpliendo la calidad adecuada, evalúe la eficacia real del nifedipino en el tratamiento del trabajo de parto pretérmino.^(75,77,78)

Para el manejo del parto pre término se han utilizado diversos grupos de tocolíticos entre los que destacan los bloqueadores de los canales de calcio, se han descrito diversos medicamentos enfocados a la inhibición de la actividad uterina para reducir la mortalidad perinatal y la morbilidad asociada a la prematuridad severa.

X.6. EN LA ATEROSCLEROSIS.

La disfunción endotelial y la formación de placas son características de la aterosclerosis. La inhibición de los canales de calcio de tipo L o la vía de la HMG-CoA mejora la función endotelial y reduce el tamaño de la placa de ateroma, por lo tanto se investigó en cardiopatía coronaria estable los efectos de un antagonista de los canales del calcio en la función endotelial coronaria y tamaño de la placa.⁽⁷⁹⁾

Los pacientes tratados con amlodipino han mostrado una tendencia hacia una menor progresión de las placas de ateroma con respecto a placebo, valorada mediante ultrasonidos intra coronarios.^(36,79)

En el estudio ENCORE II se demuestra que el bloqueo del canal de calcio con nifedipino de liberación prolongada (GITS) por hasta 2 años mejora la función endotelial coronaria y puede ser coadyuvante de la piedra angular con estatinas, pero no mostró un efecto del nifedipino en el volumen de placa, por lo cual es vital su asociación con estatinas.⁽⁷⁹⁾

Varios estudios de pacientes con angina estable han evaluado la eficacia de los antagonistas del calcio en la progresión de la aterosclerosis (PREVENT y ELSA). Estos estudios mostraron una reducción en la progresión de la aterosclerosis carotídea, tanto frente a placebo como frente a atenolol (estudio ELSA). Como se había observado en otros estudios, las dihidropiridinas de acción corta se asociaron con un aumento del riesgo de los eventos cardiovasculares, no así en los antagonistas de los canales de calcio de acción prolongada, como en el lacidipino.^(80,81)

X.7. EN LA HEMORRAGIA CEREBRAL.

La isquemia secundaria es una causa frecuente de resultados desfavorables en pacientes con hemorragia sub aracnoidea espontanea, su patogenia se ha dilucidado de manera incompleta, pero el vaso espasmo probablemente es un factor contribuyente. Los estudios experimentales han sugerido que los antagonistas de los canales de calcio pueden prevenir o revertir el vaso espasmo y tienen propiedades neuro protectoras⁽⁸²⁾. El vaso espasmo es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad después de un evento vascular como lo es la hemorragia sub aracnoidea aneurismática y se asocia con retraso y déficit neurológico isquémico en un tercio de estos pacientes.⁽⁸³⁾

Así, la hemorragia sub aracnoidea provocada por aneurisma podría complicarse con vaso espasmo cerebral siendo estas de las complicaciones más importantes y resultando en isquemia provocando a su vez déficit neurológico.⁽⁸⁴⁾ Se han realizado estudios para obtener resultados tempranos y tardíos en pacientes con hemorragia sub aracnoidea espontanea tratados con terapia endo vascular que recibieron o no profilaxis con nimodipino (calcio antagonista de elección) en la profilaxis del vaso espasmo cerebral, demostrando que cuando un paciente con hemorragia sub aracnoidea aneurismática se trata con procedimiento endo vascular, la administración profiláctica de nimodipino es obligatoria, debido a la tasa reducida de vaso espasmo cerebral y la isquemia cerebral retardada.⁽⁸⁴⁾

Tomando en cuenta los beneficios potenciales y los riesgos moderados de este tratamiento, el nimodipino por vía oral está indicado en pacientes con hemorragia sub aracnoidea espontanea por aneurisma⁽⁸⁵⁾, aunque muchos estudios discuten su efectividad por vía intravenosa y la ponen en duda⁽⁸⁵⁾, otros estudios comparan y ven igual eficacia en los efectos sobre la prevención del vaso espasmo y déficit neurológico tardío y datos de isquemia tanto en la vía oral como en la vía parenteral.^(82,85)

El nimodipino es un fármaco con alta lipo solubilidad y se desarrolló específicamente como un medicamento para relajar la vasculatura cerebral, se ha comprobado su eficacia para inhibir el vaso espasmo cerebral y se ha utilizado para el tratamiento de pacientes con defectos neurológicos que se acompañan de esta alteración después de una hemorragia sub aracnoidea aneurismática y es hasta ahora la única terapia disponible con beneficio comprobado para reducir el impacto de déficit neurológico posterior a la hemorragia sub aracnoidea espontanea. ^(83,86)

En términos generales el nimodipino, un antagonista de los canales de calcio que atraviesa la barrera hemato encefálica, se ha usado para aumentar el flujo sanguíneo cerebral y como neuro protector. La evidencia de su utilidad en HSA ha sido demostrada, sobre todo en la prevención del vaso espasmo, pero en ACV isquémico o hemorrágico no hay suficiente evidencia para recomendar su uso rutinario. ⁽⁸⁷⁾

X.8.EN EL FENOMENO DE RAYNAUD.

El fenómeno de Raynaud se caracteriza por una disminución de la circulación sanguínea, fundamentalmente en los dedos de las manos y de los pies con dolor y cambios de coloración en la piel de una forma secuencial: blanco, azul y rojo. Es más frecuente en las mujeres, en la 2ª y 3ª décadas de la vida, se desconoce cuál es su causa ⁽⁸⁸⁾, es caracterizada por vaso espasmo de las arterias digitales y cianosis con enrojecimiento ⁽⁸⁹⁾, a menudo los calcio antagonistas se usan en la terapia sintomática de este fenómeno pero en algunos pacientes no se ha visto su efectividad ⁽⁸⁹⁾, algunos autores siguen aprobando los calcio antagonistas dentro de los fármacos de primera elección ⁽⁹⁰⁾. Diversos vaso dilatadores, específicamente los calcio antagonistas dihidropiridínicos como el nifedipino reducen la frecuencia y severidad de los ataques ^(88,91). Aunque también se ha comentado que otros calcio antagonistas como el diltiazem, amlodipino y felodipino proporcionan alivio sintomático en la enfermedad de Raynaud. ^(88,91)

X.9. EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.

El verapamil, bloqueador de canales de calcio no dihidropiridínicos, en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva puede originar disminución notable de la contractilidad y la función ventricular izquierda, como ya se explicó anteriormente, así el verapamil y diltiazem al tener un efecto cronótrope e inótrope negativo aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares adversos ⁽⁹²⁾, pueden causar insuficiencia cardiaca en individuos con pobre función ventricular, ⁽⁹²⁾ comprobándose que el verapamil precipita mayormente la falla cardiaca en comparación con el diltiazem. ⁽⁹³⁾

X.10. EN LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR PRIMARIA.

Los bloqueadores de los canales de calcio siguen siendo parte fundamental en el manejo de la hipertensión pulmonar idiopática pero tiene indicaciones muy precisas, por lo cual deberán utilizarse en pacientes que responden al reto vasodilatador agudo con fármacos como adenosina, óxido nítrico o epoprostenol, se considera una respuesta positiva cuando después de la administración del medicamento la presión pulmonar media disminuye ≥ 10 mm Hg para alcanzar un valor absoluto ≤ 40 mm Hg con un aumento o sin cambio en el gasto cardiaco, los calcio antagonistas más utilizados son el diltiazem y el nifedipino. ⁽⁹⁴⁾ No se recomienda el tratamiento a largo plazo con calcio antagonistas en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) asociada a enfermedades de la colágena y cardiopatías congénitas. ⁽⁹⁴⁾

Bloqueadores de canales de calcio como nifedipino y el diltiazem, que tradicionalmente se utilizan para el tratamiento de la HAP como vasodilatadores, son efectivos sólo entre el 10-20% de los casos en adultos y 40% en los niños. La tasa de respuesta en pacientes con HAP secundaria es mucho menor.

El criterio que define si un paciente se beneficiará con el tratamiento con calcio antagonistas, es la presencia de una caída de la presión media de la arteria

pulmonar de al menos 10-40 mmHg, con incremento o sin cambios en el gasto cardíaco cuando se someten a un reto agudo con vasodilatadores como adenosina, prostaciclina u óxido nítrico mediante un cateterismo derecho.

Aquellos pacientes que no responden al reto agudo con vasodilatadores no son candidatos al tratamiento con este tipo de fármacos debido a que no se beneficiarán, e inclusive podría ser deletéreo.

Hipotensión sistémica produciendo taquicardia refleja, estimulación simpática e isquemia ventricular derecha son efectos deletéreos de los bloqueadores de canales de calcio que pueden empeorar la supervivencia. Solamente nifedipino y diltiazem han sido probados de manera rigurosa. No es conocido si los bloqueadores de canales de calcio como el amlodipino, son más efectivos que otras clases de medicación.⁽⁹⁵⁾

Según las guías españolas para el manejo de la hipertensión arterial pulmonar recomiendan bloqueadores de los canales de calcio para esta patología argumentado que desde hace tiempo se sabe que la hipertrofia, la hiperplasia y la vasoconstricción de las células de músculo liso contribuyen a la patogénesis de la hipertensión arterial pulmonar primaria, los recomendados son nifedipino y diltiazem. Las dosis diarias de estos fármacos con demostrada eficacia son relativamente altas, 120-240 mg para la nifedipina, 240-720 mg para el diltiazem, y hasta 20 mg para el amlodipino (estas guías si recomiendan amlodipino en el tratamiento de la hipertensión arterial primaria).

Los factores restrictivos para el aumento de la dosis suelen ser la hipotensión sistémica y el edema periférico en extremidades inferiores. Los pacientes que no se han sometido a un estudio de vasorreactividad o aquellos con un estudio negativo no deberían empezar con un bloqueador de los canales de calcio debido a los graves efectos secundarios (como hipotensión, síncope e insuficiencia del ventrículo derecho).⁽⁹⁶⁾

X.11. EN MIGRAÑA

También se ha visto que el uso de calcio antagonistas como nifedipino y en especial verapamil se utilizan en la profilaxis de ataques agudos de migraña según las guías de práctica clínica del IMSS , pero otros autores confirman débil evidencia acerca de su efectividad especialmente con verapamil y diltiazem. ⁽⁹⁷⁾ También ha utilizado como tratamiento en casos refractarios de migraña clásica cuando no se ha remitido con bloqueador beta adrenérgico (propranolol). ^(97,98)

X.12. EFECTOS COLATERALES

Un efecto colateral es un efecto no deseado al de su aplicación terapéutica principal. Los efectos colaterales son dependientes de la dosis, es decir “dosis – dependientes”. Los efectos adversos de esta familia de fármacos depende mucho de su dosis, incluso pueden llegar a la intoxicación, a pesar de ser medicamentos de alta seguridad cuando se emplean adecuadamente, sin embargo en situaciones de sobredosificación pueden llevar a una elevada morbi mortalidad, la alteración de la homeostasis del calcio intracelular del músculo cardiaco y de la célula muscular lisa vascular constituye el efecto tóxico final de los bloqueadores de los canales de calcio. ⁽⁹⁹⁾

Los bloqueadores de los canales de calcio sobre todo los no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamil) bloquean directamente el flujo de calcio a través de los canales de calcio de la membrana celular de los miocitos cardiacos y en menor medida, del músculo liso vascular y como consecuencia final es la disminución del calcio intracelular lo que afecta al tono vascular de los vasos sanguíneos y al inotropismo, automatismo y capacidad de conducción de la célula muscular cardiaca. La consecuencia final es la aparición de hipotensión y trastornos de la conducción, incluyendo bradicardia y diferentes grados de bloqueo AV. El diagnóstico es casi puramente clínico, basado en la sintomatología, los trastornos electrocardiográficos y el antecedente de sobredosis del fármaco,

que puede ser accidental, sobre todo en niños, por una ingesta con intención suicida o por un error en la posología. ⁽⁹⁹⁾

El tratamiento va encaminado a mantener la estabilidad hemodinámica. Se aplicarán las medidas de soporte y de descontaminación habituales (vía aérea, respiración, lavado gástrico, administración de carbón activado o lavado intestinal). Para mantener un gasto cardiaco adecuado puede emplearse fluido terapia y atropina en caso de bradicardia sintomática. Sin embargo, en casos más graves, hay que emplear fármacos inotrópicos como los -adrenérgicos (dopamina, noradrenalina, epinefrina), glucagón (actúa activando la adelinatociclasa del tejido cardiaco al estimular directamente la proteína G del receptor) e inhibidores de la fosfo diesterasa (amrinona, milrinona) como fármacos de primera elección. En casos de intoxicación grave y/o refractarios al tratamiento, está indicada la administración de insulina/glucosa a dosis altas (hiper insulinemia euglucémica) lo que mejora el metabolismo hidrocarbonado de la célula muscular y el inotropismo. ⁽⁹⁹⁾

Los bloqueadores de los canales de calcio más expuestos a las sobredosis son nifedipino, amlodipino, verapamil y diltiazem de los cuales hay casos descritos de sobredosificación. Este grupo de fármacos son los causantes de la principal causa de sobredosis por fármacos cardiovasculares, y responsables de muerte de 48 % con relación a este grupo de fármacos reportados en la literatura mundial, ya que producen una profunda bradicardia e hipotensión refractaria, llegándose a complicar con edema pulmonar y con falla renal aguda. ^(99,100)

Dentro de los efectos secundarios ya comentados previamente, los más comunes y los más descritos por la literatura son :

Efectos adversos generalizados: Hipotensión, choque refractario, bradicardia, ritmo nodal o nodales rápidos, paro sinusal, asistolia, insuficiencia cardíaca, alteración en el habla, letargia, confusión, crisis convulsivas, coma, paro respiratorio ,náuseas, vómitos, íleo, isquemia intestinal, hiperglucemia, acidosis láctica, e hipocalcemia, hipoglicemia raramente, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson, vasculitis cutáneas .

Actualmente se ha visto que el uso de calcio antagonistas sobre todo usado en patologías cardiovasculares se asocia a hiperplasia gingival, un estudio, el más reciente con respecto a este tema, aborda el uso prolongado de amlodipino y su relación con hiperplasia gingival , sobre todo en pacientes con falla renal en la cual se utiliza este bloqueador de canal de calcio dihidropiridínico de segunda generación, y en los que sus efectos adversos más comunes corresponden a los de las propias dihidropiridinas como la cefalea, mareo, rubor, palpitaciones, generalmente de patogenia no conocida. ^(100,101)

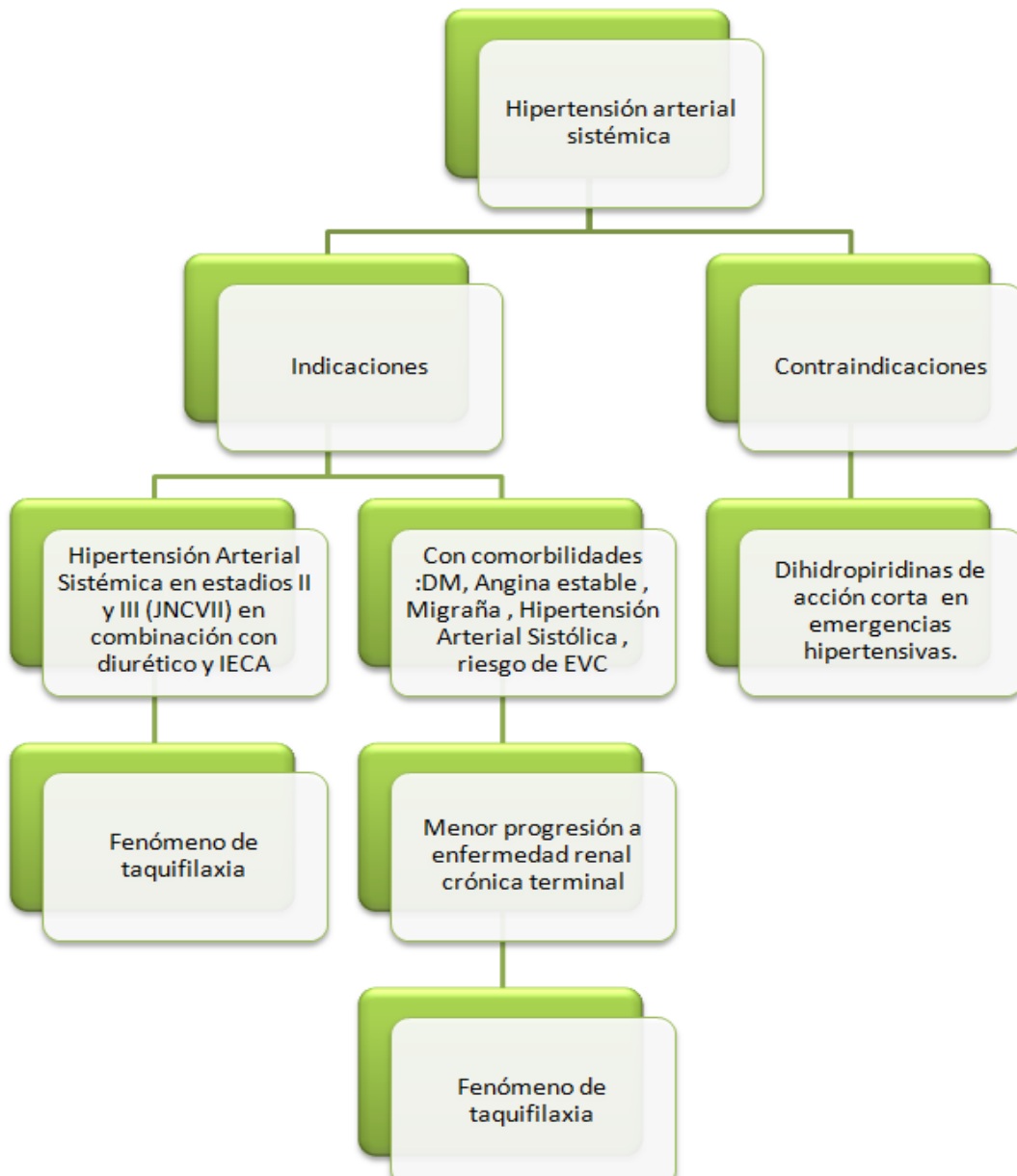
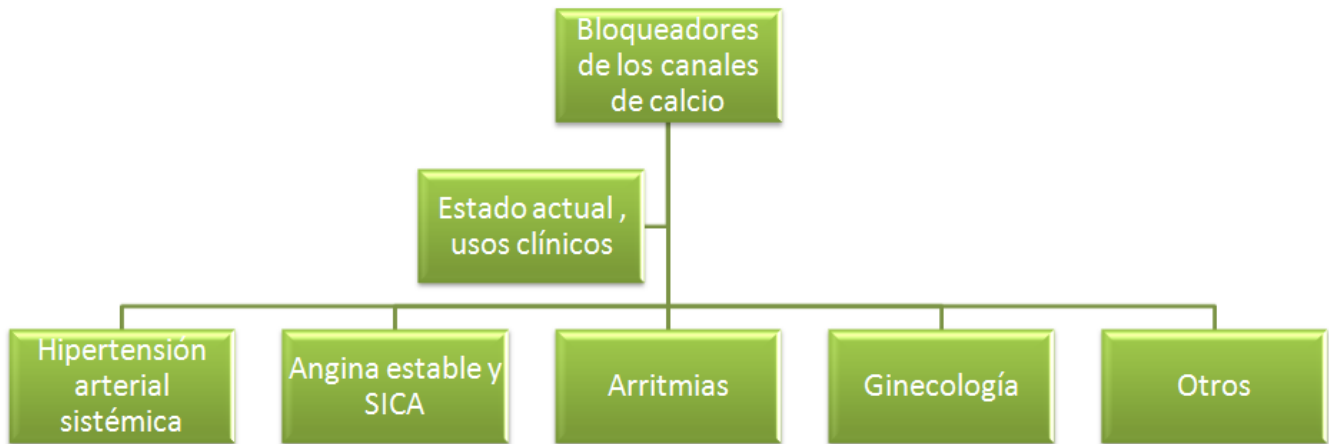
Principales contraindicaciones y efectos adversos son: En pacientes con enfermedad hepática y personas mayores de 65 años están contraindicados, verapamil y diltiazem están contraindicados en pacientes con bloqueo aurículo ventricular (AV) de segundo y tercer grado e insuficiencia cardíaca, el verapamil tiene como efecto secundario más frecuente la constipación por el lento tránsito intestinal y el diltiazem tiene como efecto secundario más frecuente la cefalea y el edema de miembros inferiores ,el nifedipino no se recomienda en pacientes con antecedentes de infarto agudo al miocardio . ^(68.101)

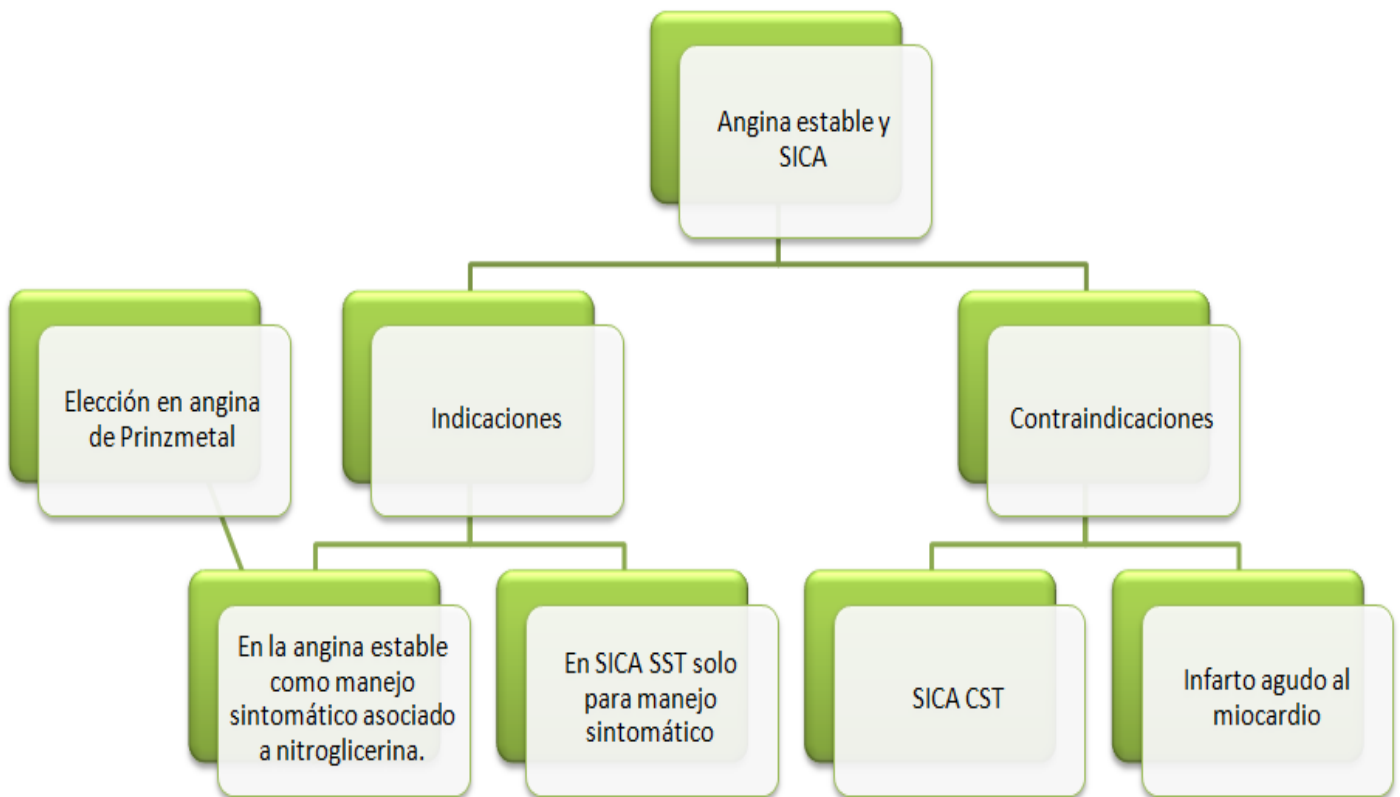


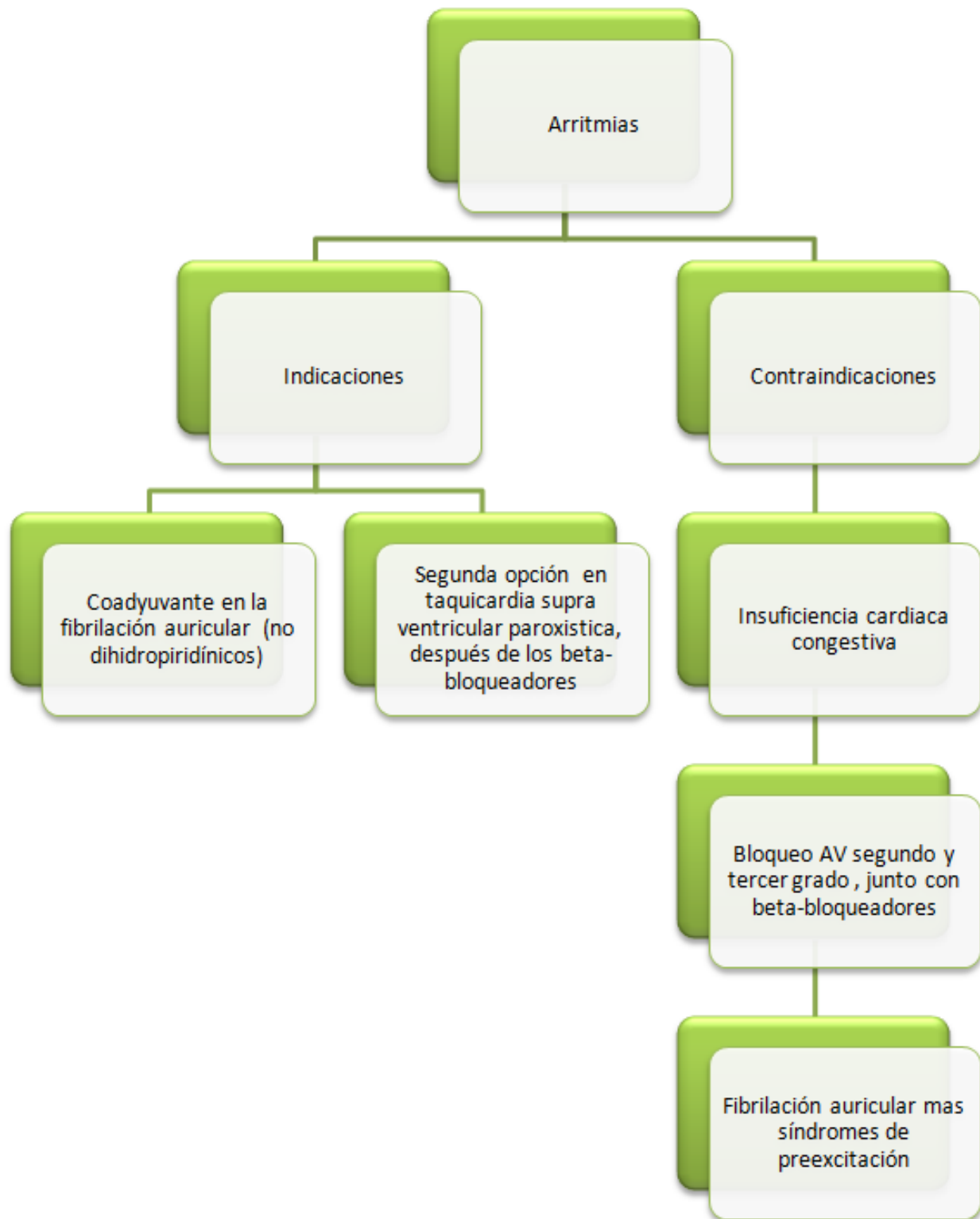
Figura 3 .- Hiperplasia gingival inducida por amlodipino ver Afr Salud Ciencia. Diciembre 2012 , 12 (4):576-578 ⁽¹⁰¹⁾

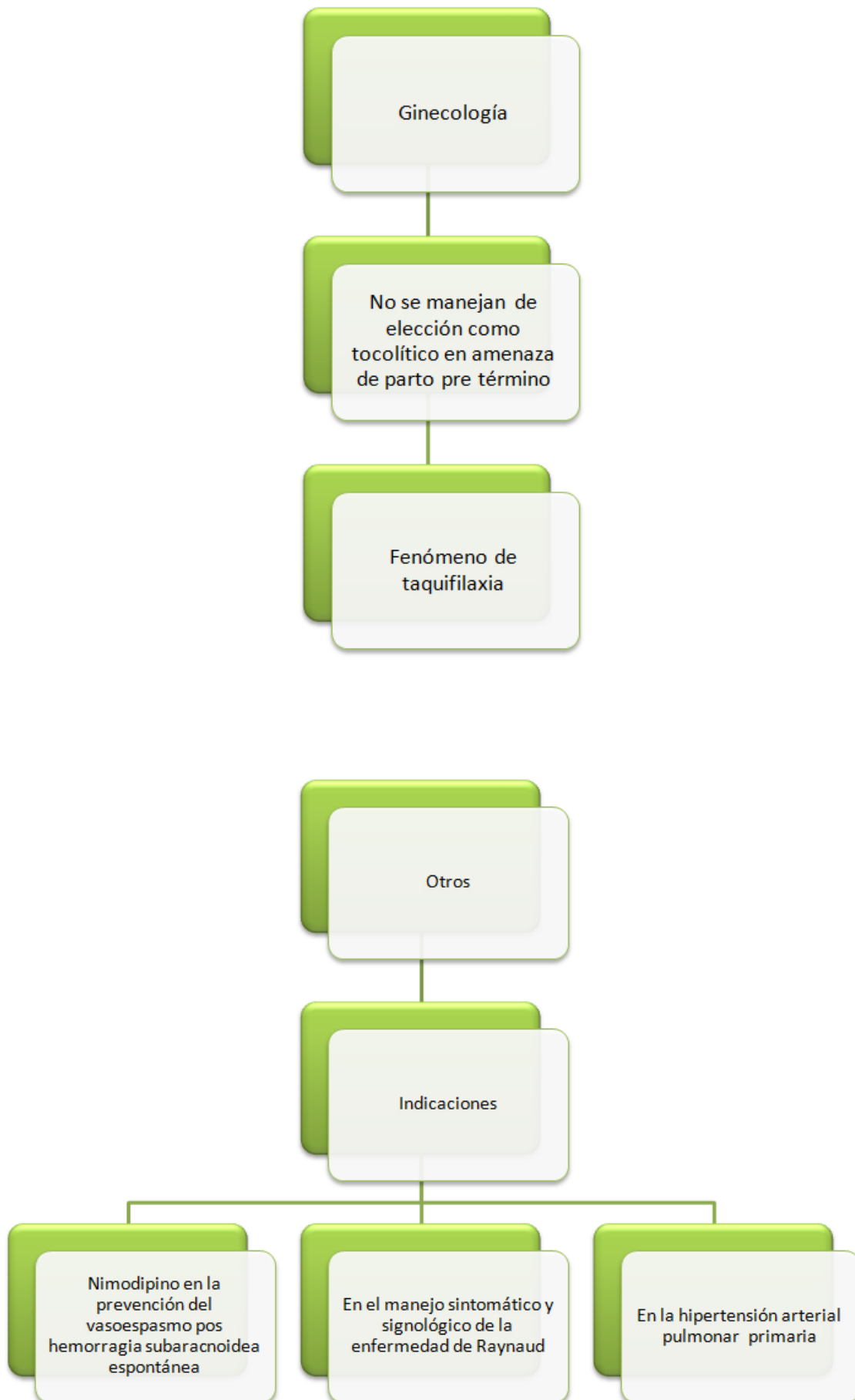
X.13. TOLERANCIA A BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO.

La tolerabilidad a este tipo de fármacos se debe mucho a las altas dosis y el tiempo por lo cual se estén indicando, un ejemplo muy clásico descrito en la literatura es el lecanidipino a altas dosis frente a otros bloqueadores de canales de calcio del tipo dihidropiridinas mediante el TOLERANCE study, en las que se comparó la tolerabilidad o fenómeno de taquifilaxia en pacientes que tomaban altas dosis de lecanidipino (20 miligramos) con las de otras dihidropiridinas de uso frecuente como amlodipino 10 miligramos / nifedipino de acción prolongada 60 miligramos), para el tratamiento de hipertensión arterial sistémica, comparando los eventos adversos de estos medicamentos a altas dosis, los signos y síntomas relacionadas a vasodilatación severa fueron mayores para amlodipino y nifedipino de liberación prolongada que con el lecanidipino, como conclusión el tratamiento con lecanidipino a altas dosis se asoció con una tasa menor de eventos adversos relacionados con la vasodilatación en comparación con altas dosis de amlodipino o nifedipino de liberación prolongada en la práctica clínica, por lo cual aparte el autor concluye que en base a la dosis y al tiempo de administración del fármaco disminuye el efecto vasodilatador especialmente en los bloqueadores de canales de calcio del tipo dihidropiridínicos.⁽¹⁰²⁾









XI. CONCLUSIONES

Basándonos en la literatura consultada las conclusiones acerca del estado actual de los bloqueadores de los canales de calcio son las siguientes :

1.-El calcio tiene un papel fundamental e indiscutible en la economía del cuerpo humano, participando en procesos de regulación celular, contracción de musculo esquelético, liso y cardiaco, con funciones endócrinas, coagulación y de la conducción cardiaca.

2.-Los bloqueadores de los canales de calcio son un grupo variado de fármacos con estructura molecular similar, pero que pueden actuar a diferentes niveles, específicamente en la vasculatura lisa y el sistema de conducción cardiaco.

3.-Los calcio antagonistas son altamente recomendados en estadios avanzados de hipertensión arterial sistémica combinados con diuréticos tiazídicos, IECA o ARA II , como parte de un triple esquema y en la hipertensión arterial sistólica aislada.

4.- Estos fármacos disminuyen la progresión del grosor de la íntima y la media de la arteria carótida incluso más que con otros fármacos que actúan a nivel cardiovascular como los diuréticos, beta-bloqueadores o IECA y estas acciones pueden explicar las pequeñas ventajas en la prevención de accidentes cerebro vasculares en pacientes con hipertensión arterial sistémica.

5.-Son fármacos de elección en pacientes con angina variante de Prinzmetal, por lo cual es recomendable manejarlos como monoterapia en la etapa aguda o asociado a nitratos de larga duración.

6.-Se pueden utilizar bloqueadores de los canales del calcio no dihidropiridínicos como verapamil y diltiazem en pacientes con taquicardia supra ventricular paroxística como segunda opción posterior a uso con beta bloqueadores.

7.-En crisis hipertensivas no es recomendable utilizar dihidropiridinas de corta duración como el nifedipino por su vasodilatación excesiva y prolongación de isquemia en los tejidos, pero algunos estudios defienden que se pueden usar dihidropiridinas de larga duración como el nicardipino como tratamiento alternativo al nitroprusiato de sodio.

8.-Las alteraciones renales en el paciente con hipertensión arterial sistémica son indiscutibles, estos fármacos han demostrado como monoterapia o asociado a un IECA disminuir la progresión a insuficiencia renal crónica.

9.-En diversos estudios se ha demostrado que agregar un calcio antagonista a un IECA mejora la función endotelial en pacientes con insuficiencia renal producida principalmente por las dos entidades más comunes, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus II.

10.- Los bloqueadores de los canales del calcio participan en la terapia de la hipertensión arterial en estadios avanzados, pero tienen funciones primordiales en comorbilidades como angina de pecho (clase IIA evidencia A) para los no dihidropiridínicos, taquicardia auricular o fibrilación auricular (Clase IIA Evidencia A) para los no dihidropiridínicos, en diabetes mellitus Tipo II y I (Clase IIb I, evidencia A), e hipertensión sistólica aislada.

11.-Estos fármacos son de elección junto a y nitratos en la terapia anti anginosa de la angina estable, especialmente con los no dihidropiridínicos por sus efectos crono e inotrópicos negativos, aumentando la capacidad de tolerancia al ejercicio pero no en la supervivencia, por lo cual se indican como tratamiento sintomático.

12.-Estudios revelan que no es recomendable utilizar combinación de calcio antagonistas del tipo no dihidropiridínicos con bloqueadores beta adrenérgicos por el riesgo de presentar un bloqueo aurículo ventricular (AV), no así con las dihidropiridinas de acción corta que median los efectos de taquicardia refleja.

13.-En la angina inestable es escaso el uso de los calcio antagonistas específicamente dihidropiridinas, ya que no se ha comprobado la efectividad de estos en síndromes coronarios agudos, específicamente en infarto agudo al miocardio, incluso pueden empeorar el estado clínico del paciente hasta llegar a la muerte.

14.-En síndromes coronarios isquémicos agudos sin elevación del segmento ST son de utilidad las no dihidropiridinas como manejo sintomático.

15.-Hay varios estudios que informan que el nifedipino vía oral se pueden utilizar en pacientes riesgo de parto pre término por sus efectos sobre el miometrio, aunque organismos internacionales valoran estos estudios y concluyen en la poca eficacia del nifedipino como agente tocolítico.

16.-Estos fármacos (en especial amlodipino) han mostrado una tendencia hacia una menor progresión de las placas de ateroma demostrado en diversos estudios, incluso el nifedipino de liberación prolongada puede ser coadyuvante a las estatinas como piedra angular en la regresión de la placa ateromatosa.

17.-La hemorragia provocada por rotura espontanea de aneurisma tiene secuelas importantes, pero aún más la isquemia que produce pos evento por lo cual nimodipino se ha desarrollado y se comprobó su efectividad al disminuir las tasas de vaso espasmo, complicación frecuente de la hemorragia sub aracnoidea y mejorando las tasas de déficit neurológico posterior al evento .

18.-Nifedipino se utiliza en tratamiento sintomático en la enfermedad de Raynaud.

19.-Los bloqueadores de los canales de calcio están totalmente contraindicados en la insuficiencia cardiaca congestiva aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares adversos especialmente con verapamilo al disminuir la función cardiaca en alteraciones estructurales previas.

20.-Los bloqueadores de los canales de calcio son recomendados en la hipertensión arterial pulmonar primaria debido a su efectos sobre el músculo liso vascular en la circulación pulmonar, previo a una prueba de reto.

21.-Los efectos colaterales son relativamente comunes, dependiente de la dosis, el problema radica en la inexistencia de antídoto para la sobredosificación y las medidas de soporte que a veces no son efectivas con alta mortalidad.

22.-El fenómeno de taquifilaxia en los bloqueadores de los canales de calcio depende de la dosis y del tiempo de evolución en el tratamiento con estos fármacos.

XII. RECOMENDACIONES

1.-Utilizar bloqueadores de los canales de calcio en la terapia de la hipertensión arterial sistémica en estadios 2 y 3 de los principales organismos internacionales dedicados a estadificar los grados de hipertensión arterial, combinado con diurético tiazídico mas un IECA o ARAII.

2.-Utilizar bloqueadores de los canales de calcio en pacientes hipertensos con comorbilidades específicas como diabetes mellitus II, hipertensión arterial sistólica aislada y angina estable.

3.-Los calcio antagonistas se deben utilizar en la angina variante de Prinzmetal por la fisiopatología que presenta la enfermedad son fármacos de elección incluso como monoterapia.

4.-Utilizar calcio antagonistas en hipertensión arterial sistémica asociado a alto riesgo de presentar un evento vascular cerebral principalmente debido a sus efectos pleiotrópicos a nivel de la carótida.

5.-Utilizar dihidropiridinas de acción larga en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus por su comprobada eficacia en disminuir la progresión a falla renal crónica.

6.- No utilizar nifedipino (dihidropiridina de acción corta) en las crisis hipertensivas por su alto riesgo de isquemia a nivel de varios tejidos y empeoramiento de la función cardíaca.

7.- Utilizar calcio antagonistas en los síndromes isquémicos coronarios agudos sin elevación del segmento ST como parte del tratamiento, aunque no es de primer elección, solo es para control sintomático y mejora la función y tolerancia al ejercicio aunque no demuestra supervivencia.

8.- No utilizar calcio antagonistas de ningún tipo en la fase aguda del infarto al miocardio por sus efectos deletéreos y alteraciones estructurales así como posible aumento de la demanda metabólica que empeoran el pronóstico de vida del paciente.

9.- Utilizar como segunda opción, como parte del tratamiento en las taquicardias supra ventriculares paroxísticas después de los bloqueadores beta adrenérgicos.

10.-Estan totalmente contraindicados y no se justifica su uso en pacientes con insuficiencia cardiaca a pesar de tener hipertensión por lo cual no se deben de utilizar en estos pacientes.

11.-Los estudios demuestran que el uso de nimodipino está indicado en la profilaxis de vaso espasmo en hemorragia sub aracnoidea espontanea por lo cual se deberá utilizar para evitar el riesgo de vaso espasmo y posterior déficit neurológico.

12.-A pesar de los estudios, calcio antagonistas dihidropiridinicos como nifedipino no se deben utilizar en la tocólisis de un parto pretérmino más por su dudosa efectividad que por sus efectos secundarios por lo cual no son de primer elección.

13.- Utilizar calcio antagonistas en la enfermedad de Raynaud mejora mucho signos y síntomas, se deberán de utilizar.

14.-No utilizar calcio antagonistas de acción rápida en las crisis hipertensivas, a pesar de los estudios que defienden su eficacia.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez DO, Sesma S, Becerril VM, Knaul FM, Arreola H, Frenk J: Sistema de salud de México. Salud Pública Mex 2011;53:220-232
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair RH: A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2224–2260.
3. Estadística de defunciones INEGI: Perfil estatal Estado de México, Principales causas de muerte 2004 a 2010. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática 2010; 1-5.
4. Opie LH: Cardiovascular Drugs and Therapy. Journal Highlight 1987; 1(4):431-433
5. Farmacodivulgación: Los antagonistas de los canales del calcio. Departamento de farmacología de la Universidad Autónoma de Madrid 2009; 1:1-15
6. Lewis GRJ: The treatment of hypertension with verapamil .New Zeland medical 1978; 87:351-354
7. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I: Manual de farmacología y terapéutica Goodman and Gilman. McGraw Hill 2009; 11:532-543
8. Tiskow G: Nociones Breves sobre las Propiedades Fisiológicas de la Musculatura Lisa. Sección de Fisiología del Departamento de Ciencias Funcionales UCLA Venezuela 2002; 2-22

9. Pascuzzo LC, Colmenares RN, Lugo VN, Maradei II, Pascuzzo LM, Ramírez SM, Virgilio SN: Farmacología básica. Bibmed UCLA Venezuela 2008;1:703-709
10. Laborda AJA: Estudio comparado de la eficacia antihipertensiva de dos fármacos calcioantagonistas del grupo de las dihidropirinas. Tesis doctoral de la Universidad De Alicante 2002; 4-15
11. Morr I, Morr CG: Los antagonistas del calcio en la hipertensión arterial. Revista Latinoamericana de Hipertensión 2007; 259-64
12. Fernández GV, Manubens A, Honorato J: Antihypertensive agents and their antiarrhythmic effect. PA AP Presión Arterial Revista de Hipertensión Para la Atención Primaria 2005; 42:34-34
13. Fleckenstein G, Frey GM: A Calcium Antagonists Mechanisms and therapeutic uses trend. Pharmacol sci 1984; 283-286
14. Pachón IM, Santos GB, Rodríguez PL: Calcium antagonists and coronary artery disease. PA AP Presión Arterial Revista de Hipertensión Para la Atención Primaria 2006; (46):9-22.
15. Hernández HR, Armas de Hernández MJ, Armas-Padilla MC, Guerrero PJJ, Carvajal AR: Farmacología clínica de los calcio antagonistas en la hipertensión arterial. Bibmed UCLA Venezuela 2004;(2):1-10
16. Esper JR: Efectos pleiotrópicos de los antagonistas del calcio. Revista argentina de cardiología 2001;225-232.

17. Suter LG, Murabito JM, Felson DT, Fraenkel L: Smoking, alcohol consumption, and Raynaud's phenomenon in middle age. *Am J Med* 2007; 120:264-71.
18. Elliot H, Murray E, Hanley B, Meredith P: Pharmacokinetics of calcium antagonist: Implications for Therapy. *Clinical Medicine Philadelphia* 2000; 2:3-25.
19. Piepho RW: Pharmacology of the Calcium Channel Blockers. *Emory Healths* 1996; 2-23
20. Flórez BJ: *Farmacología humana*. El sevier España 2008; 1500-1532
21. Farmacodivulgación: Fármacos para la hipertensión. *Rev Cubana Farm* 2000; 34(2):147-51
22. Braunwald E, Ross J Jr, Sonneblick EH: Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. *N Engl J Med* 1967; 277:853-63
23. Sica DA: Pharmacotherapy Review Calcium Channel Blockers. *J Clin Hypertens* 2006; 8(1): 53 -56.
24. Mason RP, Marche P, Hintze TH: Novel Vascular Biology of Third Generation L-Type Calcium Channel Antagonists. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol* 2003; 23: 2155 - 62
25. Pieper JA: Diltiazem binding to human serum proteins. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35:266
26. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR: Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC7). *Hypertension* 2003; 42:1206-1252

- 27 Whyte I, Buckley N, Dawson A: Calcium Channel Blockers. *Medicine* 2012; 40(3): 112-114
- 28 Martín RE, García CEI: Actualización de las crisis hipertensivas. *SAMFyC* 2009 ; 4-10
- 29 Sanz M: Current use of calcium channel blockers (CCBs) is associated with an increased risk of gingival hyperplasia. *J Evid Based Dent Pract.* 2012 Sep; 12(3 Suppl):147-8
- 30 Pedaballi P, Sundaram R, Ramachandran M: Prevalence of gingival enlargement secondary to calcium channel blockers in patients with cardiovascular diseases. *J Indian Soc Periodontol.* 2012 Jul; 16(3):430-5
- 31 Williams BJ: The changing face of hypertension treatment: treatment strategies from the 2007 ESH/ESC hypertension guidelines. *Hypertens.* 2009;27-35
- 32 Montero CJ, Marquez CE , Martin de Pablos JL, Atienza MF, Moreno JGP, Pastoriza VJC, Aragón de la Peña J , Casado MJJ, Ponce MJ , Grandio PA, Fernández GI, Martínez GJ : Estudio comparativo de la eficacia de amlodipino frente a nifedipino GITS en el control de la hipertensión leve-moderada. Seguimiento con monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas. *Hipertensión.* 2002;18(4): 1-7
- 33 Ancona-Vadillo AE, Lago-Acosta A, Parada-Tapia MG, González de la Parra M: Eficacia del besilato de amlodipino en pacientes hipertensos, mexicanos, manejados en condiciones de vida real. *Med Int Mex* 2010;26(6):535-543

- 34 Iza-Stoll A: Tratamiento de la hipertensión arterial primaria. Acta Médica Peruana. 2006; 2393-99.
- 35 Pepine CJ: Internacional Verapamil SR / Trandolapril. INVEST Study. JAMA. 2003;290: 2805-2814.
- 36 Wang JG, Staessen JA: Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment. A meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke. 2006;37:1933-1940
- 37 Chen GJ, Yang MS: The effects of calcium channel blockers in the prevention of stroke in adults with hypertension: a meta-analysis of data from 273,543 participants in 31 randomized controlled trials. PLoS One. 2013;8(3):3-7
- 38 Martell CM, Navarro A, Luque M: Effect of incorporating a dihydropyridine to antihypertensive monotherapy. Hipertensión. 2005;22(1):15-20
- 39 Hernández RR : Tratamiento de hipertensión arterial esencial estadio III, monodosis de nifedipino 30 mg vs atenolol 50 mg/clortalidona 12.5 mg. Rev Fac Med UNAM. 2005; 48 (4):25-32
- 40 Chrysant SG: The ALLHAT study: results and clinical implications. QJM. 2003; 96(10): 771-773
- 41 Zanchetti A, Mancia G, Black HR, Oparil S, Waeber B, Schmiender RE: Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension. J Hypertens. 2009; 27(4):673-9

- 42 Maleki A, Sadeghi M, Zaman M, Javad TM, Nabatchi B: Nifedipine, Captopril or Sublingual Nitroglycerin, Which can Reduce Blood Pressure the Most?. ARYA Atheroscler. 2011; 7(3): 102–105
- 43 Mendoza-González C, Rosas M, Lomelí EC, Lorenzo JA, Méndez A, Martínez-Reding J: Elevación extrema de la presión arterial (crisis hipertensiva): Recomendaciones para su abordaje clínico-terapéutico. Arch. Cardiol. Méx. 2008; 78(2):74-81
- 44 Caldevilla Bernardo D, Martínez Pérez J, Artigao Rodenas LM, División Garrote JA, Carbayo Herencia JA, Massó Orozco J: Crisis Hipertensivas. Revista Clínica de Medicina de Familia .2008; 2236-243.
- 45 Varon J: Treatment of acute severe hypertension: current and newer agents. Drugs. 2008; 68:283-97
- 46 Llabrés J, Blázquez JA: Hipertensión arterial en urgencias. Manejo clínico y terapéutico de las crisis hipertensivas. Medicine. 2007; 9: 5679-85
- 47 Garcia-Donaire JA, Cerezo C, Ruilope LM: Renal effects of calcium antagonists. Hipertensión y Riesgo Vascular. 2009;26(3): 116-120
- 48 Abellán AJ, Gil GV, Merino SJ, Llisterri CJL , Leal HM: Estudio de farmacovigilancia con lercanidipino. Datos del estudio ZANyCONTROL. Hipertensión y Riesgo Vascular. 2009; 26(3): 105-111
- 49 Whaley CA, Sowers JR: Hypertension management in type 2 diabetes mellitus: recommendations of the Joint National Committee VII. Endocrinol Metab Clin North Am. 2005 ; 34:63-75
- 50 Colina-Araujo JA, Godoy-Godoy N, Colina-Chourio JA, Ávila R, Rincón T: El efecto de nefroprotección de los calcio-antagonistas: una

contribución al conocimiento de su probable mecanismo. Invest Clin. 2008; 49(3): 369 – 385

51 Duran-Salgado MB, Vargas-Robles H, Del Valle-Mondragón L, Escalante-Acosta BA, Rubio-Guerra AF: Efecto del trandolapril y su combinación a dosis fija con verapamilo sobre los niveles de biopterinas en pacientes diabéticos hipertensos. Med Int Mex. 2012; 28 (3):20-30

52 Leis MMT, Rodriguez BMR, Garcia LMA: Diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia-eclampsia. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. Ginecol Obstet Mex. 2010;78(6):461-525

53 Castaño GR, Medina GMC, De La Rosa RRL, Loría CJ: Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011; 49 (3): 315-324

54 Parker JD, Parker JO: Stable angina pectoris: the medical management of symptomatic myocardial ischemia. Can J Cardiol. 2012 ; 28(2):70-80

55 Tetsuro A, MD, PhD, Yanfei Y, MS, Peiyong Z, MD, PhD, Junichi S, MD, PhD: Nifedipine Inhibits Cardiac Hypertrophy and Left Ventricular Dysfunction in Response to Pressure Overload. J Cardiovasc Transl Res. 2010; 3(4): 304–313

56 Guadalajara JF: Cardiología. Mendez Editores. 2008; 6: 890-891

57 Buchanan KK, Lemberg L: Prinzmetal's Angina. Am J Crit Care. 2004;1

58 Hosoda S: Clinical experience with nifedipine in the treatment of angina pectoris in Japan. Drugs. 2007;67(13):1849

- 59 Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw Hill.2010;18:1514-1527
- 60 Gibbons RJ: ACC /AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: A report of the American College Of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committe to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina). Cardio Surce ACC.2002; 3:3-20
- 61 Parmley WW, Nesto RW, Singh BN, Deanfi EJ, Gottliet SO: Attenuation of the circadian patterns of myocardial ischaemia with nifedipine GITS in patients with chronic stable angina. N-CAP Study Group. J AM Coll Cardiol.2002; 19: 1.380-1.389
- 62 Meredith PA, Elliott HL : Benefits of nifedipine GITS in stable coronary artery disease: Further analysis of the "ACTION" database. Adv Ther. 2010; 27(5):297-306
- 63 Magaña SJA, Torres ALP, Peralta PML, Borrayo SG, Estrada AH, Flores FJ, Hernández MJG , Lepe ML, Ornelas AM, Ramirez CA, Rayo CJ, Saturno CG: Diagnóstico y tratamiento de la isquemia coronaria crónica , guía de práctica clínica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc.2008;3:40-45
- 64 Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E: Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of Acute Coronary Syndromes of the European Society ofCardiology. Eur Heart J. 2002; 23: 1.809- 1.840

- 65 Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D: Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292: 2.217-2.225
- 66 Gibson RS, Boden WE, Theroux P, Strauss HD, Pratt CM, Gheorghide M: Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med*. 1986 (actualizado 2002); 315: 423-429
- 67 Camilletti J: Valoración de la Disminución del Riesgo con Terapia Médica Farmacológica. Reducción del Monto Isquémico evaluado en un Estudio SPECT Gatillado y su Impacto sobre el Pronóstico. *Cardiol Nucl*. 2011;1:2-10
- 68 Morales MG, Guerrero SG, García GR, Villalobos SJ, Camarena AG, Aguirre SJ, Martínez SJ: Intoxicación grave con verapamilo. *Arch Cardiol Mex*. 2005;3:100-105
- 69 Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Chaitlin MD, Hochman JS, American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina): ACC/AHA 2002 Guideline Update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2002; 106: 1.893-1.900
- 70 Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial

Infarction): ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004; 110: 588-636

71 Almeida GE, Borrayo SG, García MRC, Madrid MA: Diagnóstico, estratificación y tratamiento hospitalario inicial de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación ST, guías de práctica clínica. *CENETEC*. 2010;191(10):8-9

72 Franquelo MP, Canales HC, Viñas GJ, Valero SB: Flúter IC. *Rev Clin Med Fam*. 2012; 5(1): 59-63

73 Asensio LE, Galindo UJ, Orea TA, Narváez DR, Dorantes GJ, Castillo ML, Rebollar GV, Hernández RP, Oseguera MJ: Aproximación práctica a la prescripción de los fármacos antiarrítmicos. *Med Int Mex*. 2007;23: 59-65

74 Anantharaman V, Teo WS, YH Chan: Infusión lenta de los bloqueadores del canal de calcio en comparación con adenosina intravenosa en el tratamiento de emergencia de la taquicardia supraventricular. *Reanimación*. 2009; 80(5): 523-528

75 Roura LC: Preterm delivery. *Folia Clínica en Obstetricia y Ginecología*. 2008; 70 : 6-33

76 Guerra CJE, Del Ángel RA, Mora LCP, López GME, Vázquez MAL: Premio "Dr. José Manuel Septién González", Trabajos de investigación básica o clínica, presentados como cartel. *Ginecol Obstet Mex*. 2012;80(1):24-39

- 77 Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS: Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. *Br J Obstet Gynaecol.* 2003; 110: 1.045-1.049
- 78 Lamont RF, Khan KS, Beattie B, Cabero Roura L, Di Renzo GC, Dudenhausen JW: Steering Group of the International Preterm Labour Council. The quality of nifedipine studies used to assess tocolytic efficacy: a systematic review. *J Perinat Med.* 2005; 33(4): 287-295
- 79 Lüscher TF, Pieper M, Tendera M, Vrolix M, Rutsch W, Van Den Branden F, Gil R, Bischoff KO, Haude M, Fischer D, Meinertz T, Münzel T: A randomized placebo-controlled study on the effect of nifedipine on coronary endothelial function and plaque formation in patients with coronary artery disease: the ENCORE II study. *Eur Heart J.* 2009; 30(13):1590-7
- 80 Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME: Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation.* 2002; 102:1.503-1.510
- 81 Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancina G, Dal Palu C: European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA): a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation.* 2002; 106:2.422-2.427
- 82 Kronvall E, Undrén P, Romner B, Säveland H, Cronqvist M, Nilsson OG: Nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized

- study of intravenous or peroral administration. *J Neurosurg.* 2009; 110(1):58-63
- 83 Keyrouz SG, Diringer MN: Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Int Care.* 2007; 11(4):220
- 84 Mijailovic M, Lukic S, Laudanovic D, Folic M, Folic N, Jankovic S: Effects of nimodipine on cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated by endovascular coiling. *Adv Clin Exp Med.* 2013; 22(1):101-9
- 85 Dorhout MSM, Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, Van Den Bergh WM, Vermeulen M, Van Gijn J: Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;18(3):CD000277
- 86 Diringer MN: Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 2009; 37(2): 432-40
- 87 Bembibre TR, Falcón DA, Dueñas JHJ, Pérez RT: Guía de práctica clínica para el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular. *MediSur.* 2009; 7262-269
- 88 Franquelo MP, Panadero SA, González MF, Losada RS: Fenómeno de Raynaud. *Rev Clin Med Fam.* 2009;2(6): 309-311
- 89 Levien TL: Advances in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Vasc Health Risk Manag.* 2010; 6:167-77
- 90 Fonollosa-Pla V, Simeón-Aznar CP, Vilardell-Tarrés M: Treatment of Raynaud's phenomenon. *Rev Clin Esp.* 2009; 209(1):21-4

- 91 Bakst R, Merola JF, Franks AG Jr, Sanchez M: Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59:633-53
- 92 Sufrate SE, Pérez PE, García-Pavía P, Alonso-Pulpón LA: Tratamiento de la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo en la miocardiopatía hipertrófica. *Medicine*. 2009; 10(42) :2857-9
- 93 Leung S, Mukherjee D: Contemporary management of hypertension – How to optimize therapy. *Cardiovasc Hematol Disord Drugs Targets*. 2009;9(3):181-92
- 94 Pulido ZT, Domínguez CE, Del Valle ZK: Manejo médico y tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial pulmonar. *Neumología y Cirugía de Tórax*. 2006 ; 65(4):58-67
- 95 Córdova-Pluma VH, Ortega-Cerda JJ, Alemán G, Zurita-Murillo CC, Sandia-Zerpa MA: Hipertensión arterial pulmonar. *Salud en Tabasco*. 2007; 13584-596
- 96 Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Anton Sirnes P, Tendera M, Vardas P, Vidimsky P. Comité de la ESC para la elaboración de Guías de Práctica Clínica: Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62(12):1464.e1-e58
- 97 Carbajal RA, Cienfuegos ZMR, Márquez HR, Martínez HAF, Rivera LA, Solares GE, Constantino CP: Manejo de cefalea tensional y migraña en el adulto. *Secretaria de Salud*.2010; 16-21
- 98 Mathew NT: The prophylactic treatment of chronic daily headache. *Headache* .2006; 46:1552-64

- 99 Sepulveda AG: "Intoxicaciones por antagonistas del calcio y betabloqueantes". *Revista de Toxicología*. 2009; 2620-21
- 100 Supradip G, Sircar M: Calcium channel blocker overdose: Experience with amlodipine. *Indian J Crit Care Med*. 2008; 12(4): 190–193
- 101 Aldemir NM, Begenik H, Emre H, Erdur FM, Soyoral Y: Amlodipine-induced gingival hyperplasia in chronic renal failure: a case report. *Afr Health Sci*. 2012;12(4):576-8
- 102 Barrios V, Escobar C, De La Figuera M, Llisterri JL, Honorato J, Segura J, Calderón A: Tolerability of high doses of lercanidipine versus high doses of other dihydropyridines in daily clinical practice: the TOLERANCE Study. *Cardiovasc Ther*. 2008;26(1):2-9

XIV. ANEXOS

Universidad Autónoma del Estado de México
Facultad de Medicina

Anexo I

Instrumento de recolección de la información del trabajo de investigación del
“estado actual de los bloqueadores de canales de calcio”.

Apellido del autor , iniciales del nombre			
Título del tema			
Título de la revista	Año:	;Num.	:pp
Resumen			

