

Tratamiento con nifedipina de las crisis hipertensivas de diversas etiologías

L. Garcés, R. Moll y A. Pérez García

Servicio de Nefrología.
Hospital General de Valencia.

RESUMEN

Se estudia el efecto de la nifedipina, administrada por vía sublingual, como medicación de urgencia en el tratamiento de las crisis hipertensivas que no comprometen el nivel de conciencia.

Son tratadas de esta forma 57 crisis hipertensivas, correspondientes a un total de 56 pacientes (18 varones y 38 mujeres), distribuidos según décadas de edad y según etiología de su hipertensión arterial (46 esencial y 10 secundaria), detallándose el tipo de crisis hipertensiva.

En todas las décadas estudiadas los resultados fueron satisfactorios, descendiendo significativamente la tensión arterial entre los quince y treinta minutos, con un máximo descenso a los sesenta minutos e incluso en tiempos posteriores. En el grupo de hipertensión arterial secundaria se evidencian unos valores finales algo más elevados que en el de hipertensos esenciales ($p < 0,05$), aunque igualmente aceptables.

Se concluye que la nifedipina, administrada por vía sublingual en las crisis hipertensivas, es una medicación efectiva, de acción progresiva y fácil manejo, por la comodidad de su administración y no precisar posteriormente controles tensionales tan rigurosos como los requeridos por los antihipertensivos parenterales.

Palabras clave: **Nifedipina (NF). Crisis hipertensiva (CH). Hipertensión arterial esencial (HAE). Hipertensión arterial secundaria (HAS).**

NIFEDIPINE TREATMENT OF HYPERTENSIVE CRISES OF DIVERSE ETIOLOGY

SUMMARY

We have studied the effect of sublingual nifedipine, as an emergency medication, in the treatment of hypertensive crises.

A total of 57 hypertensive crises were treated in a total of 56 patients (18 males and 38 females). These were subdivided by decades of age and according to the etiology of the arterial hypertension (46 essential and 10 secondary). We described the types of hypertensive crises.

The results were satisfactory in all the decades studied, with a significant

Correspondencia: Dr. L. Garcés López.
Servicio de Nefrología.
Hospital General.
Av. Tres Cruces, s/n.
46018 Valencia.

Recibido: 22-XI-83.
En forma definitiva: 4-III-84.
Aceptado: 24-IV-85.

decrease in the blood pressure between 15 and 30 minutes. A maximum decrease was observed at 60 minutes or even later.

In the group with secondary hypertension slightly higher final levels were observed in comparison with the group with essential hypertension ($p < 0.05$).

We concluded that nifedipine is an effective drug in the management of hypertensive crises, which has the advantages of its convenient route of administration and of not requiring such rigorous blood pressure control as other antihypertensive drugs given parenterally.

Key words: Nifedipine. Hypertensive crises. Essential arterial hypertension. Secondary arterial hypertension.

Introducción

La nifedipina (NF) es un medicamento del grupo de los antagonistas del Ca^{++} , que además de ser utilizado en la cardiopatía isquémica se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la hipertensión arterial (HA) como vasodilatador, sin efecto de retención sódica, que puede asociarse a otros antihipertensivos, incluyendo los betabloqueantes^{1, 2}, al predominar su acción sobre el músculo liso de los vasos periféricos, con taquicardia refleja, que contrarresta la casi nula depresión del inotropismo, no favoreciendo el bloqueo auriculoventricular, a diferencia de otros antagonistas del Ca^{++} ; por tanto, no hay adicción de efectos cardiodepresor y antiarrítmico³⁻⁶ (tabla I).

Por todo ello, y dado que no han sido descritas taquifilaxia ni inducción enzimática⁷, dicho fármaco ha sido utilizado en el tratamiento de mantenimiento de la HA⁷⁻¹¹, de preferencia en pacientes con predominio de la repercusión cardíaca (isquemia coronaria o insuficiencia cardíaca)¹²⁻¹⁷.

No obstante, dada su rápida absorción por la mucosa digestiva, incluyendo la mucosa oral, ha sido descrita su utilización por vía sublingual para el control de las crisis hipertensivas ante sus efectos inmediatos (5-15') y la persistencia del efecto logrado, aproximadamente tres horas, con apenas efectos secundarios^{8, 10, 12, 15, 18-21}.

Material y métodos

El objetivo del presente trabajo es verificar el efecto de la nifedipina, administrada por vía sublingual, como medicación de urgencia para el control de las crisis hipertensivas.

Para ello son estudiadas un total de 57 elevaciones tensionales, correspondientes a 56 pacientes, de los cuales 18 son varones y 38 mujeres, con edades comprendidas entre los treinta y tres y setenta y ocho años.

Inicialmente, tras una valoración en conjunto, los pacientes son distribuidos según décadas de edad,

para comprobar la efectividad y efecto progresivo del preparado (t de Student).

Posteriormente, una vez efectuado el estudio etiológico, son separados en dos grupos, correspondiendo a hipertensión arterial esencial (HAE) un total de 46 casos y a hipertensión arterial secundaria (HAS) un total de 11 casos en 10 pacientes (tabla II).

La sintomatología presentada al ser recibidos en urgencias se describe en la tabla III, considerándose encefalopatía leve la sintomatología que no llega al grado de coma o a un cuadro emético tan intenso que sean obstáculo para la administración sublingual del medicamento. Los ocho casos de insuficiencia cardíaca fueron reactivos a hipertensión arterial, asociándose el tratamiento convencional con digital y diuréticos. En la tabla mencionada se hace igualmente referencia a los casos con cardiopatía isquémica acompañante a la elevación tensional, accidente vasculocerebral e hipertensión maligna (fondo de ojo grado III de Keith-Wagener-Warker, junto con disnea e insuficiencia renal severa) en un caso que presentó dos crisis espaciadas en el tiempo.

A todos los pacientes les fue administrada una cápsula de 10 mg. de NF, vertiendo el contenido debajo de la lengua o masticando la cápsula, controlando la TA cada quince minutos después de la toma inicial, repitiendo la dosis cada treinta minutos, con un máximo de tres dosis de no conseguir el nivel tensional deseado ($\leq 160/90$), después de haber efectuado estudio previo según protocolo.

Una vez efectuado el tratamiento de urgencia se administró la medicación de mantenimiento, según

Tabla I. Propiedades del preparado

1. Vasodilatación: Disminución de la precarga.
2. Vasodilatación coronaria: Mejora el balance miocárdico de O_2 . Mejora el rendimiento del ventrículo izquierdo con descenso de la precarga sin venodilatación.
3. Aumento de la frecuencia cardíaca.
4. Aumento discreto de la ARP con aldosterona normal.
5. Aumento de la noradrenalina, siendo la adrenalina normal.
6. No disminuye el flujo plasmático renal de forma sostenida.
7. No deprime el automatismo ni produce bloqueo A-V.

pauta de la OMS (1978), con posterior control ambulatorio, o bien se repitieron las administraciones de NF una vez ingresados para estudio sin medicación o hasta ajustar la dosis adecuada de la medicación de mantenimiento.

En la tabla IV se especifican las causas de HA del grupo HAS, adjuntándose el valor del aclaramiento de creatinina (Cc_r) como exponente de la función renal de cada paciente.

La valoración de los resultados en los grupos HAE y HAS se realizó mediante test F de Fisher (análisis de la varianza) y la comparación para cada tiempo de control por el test de Student, así como el test χ^2 para verificar la distribución por sexos.

Resultados

Los valores de las medias tensionales iniciales y las alcanzadas en los sucesivos tiempos de control tras la administración de la medicación, globalmente, según las diferentes décadas de edad y grupos etiológicos, se expresan en las tablas V, VI, VII, VIII, IX y X, siendo representadas en las figuras 1, 2, 3 y 4, obteniéndose las conclusiones siguientes:

1. Considerando el total de casos estudiados, distribuidos según décadas de edad, tras la administración de NF se observa un descenso tensional tanto para la sistólica como para la diastólica, que comienza a ser significativo a los quince minutos, incrementándose gradualmente en tiempos posteriores. Únicamente en las dos primeras décadas estudiadas (treinta-cuarenta años y cuarenta y uno-cincuenta años) se aprecia una resistencia al descenso tensional, de predominio diastólico, que se va subsanando en tiempos posteriores ($p < 0,05$ a $p < 0,001$).

2. Una vez efectuado el estudio etiológico tenemos un grupo de HAE y otro de HAS.

— Comparando los valores de TA inicial y los alcanzados en tiempos de sucesivos controles (quince, treinta, sesenta y > sesenta minutos), en cada grupo por separado, se objetiva un descenso eficaz y significativo tanto de la TA sistólica como de la diastólica con el tratamiento ($p < 0,001$ en ambos grupos, tanto para las sistólicas como para las diastólicas).

— El beneficio del tratamiento es progresivo, obteniéndose el efecto máximo en tiempos posteriores a los sesenta minutos en el grupo HAE y a los sesenta minutos en el grupo HAS, tanto por su repercusión sobre la TA sistólica ($p < 0,01$ en ambos grupos) como sobre la diastólica ($p < 0,01$ en HAE y $p < 0,05$ en HAS).

En ambos grupos se efectuó test F de Fisher (análisis de la varianza).

— Comparando las medias tensionales alcanzadas en cada tiempo de control entre ambos grupos, vemos que el descenso tensional se produce de

Tabla II. Casuística

Número de crisis hipertensivas: 57.
Número de pacientes: 56 (18 hombres, 38 mujeres).

Edad. \bar{X} : 59 años (33-78).
Hipertensión arterial esencial: 46 casos.
Hipertensión arterial secundaria: 11 casos en 10 pacientes.

Tabla III. Clínica

Encefalopatía hipertensiva: 30 casos.
Insuficiencia cardíaca congestiva: 8 casos.
Cardiopatía isquémica reactiva: 13 casos.
Accidente vasculocerebral: 4 casos.
Hipertensión acelerada maligna: 1 caso (2 crisis).

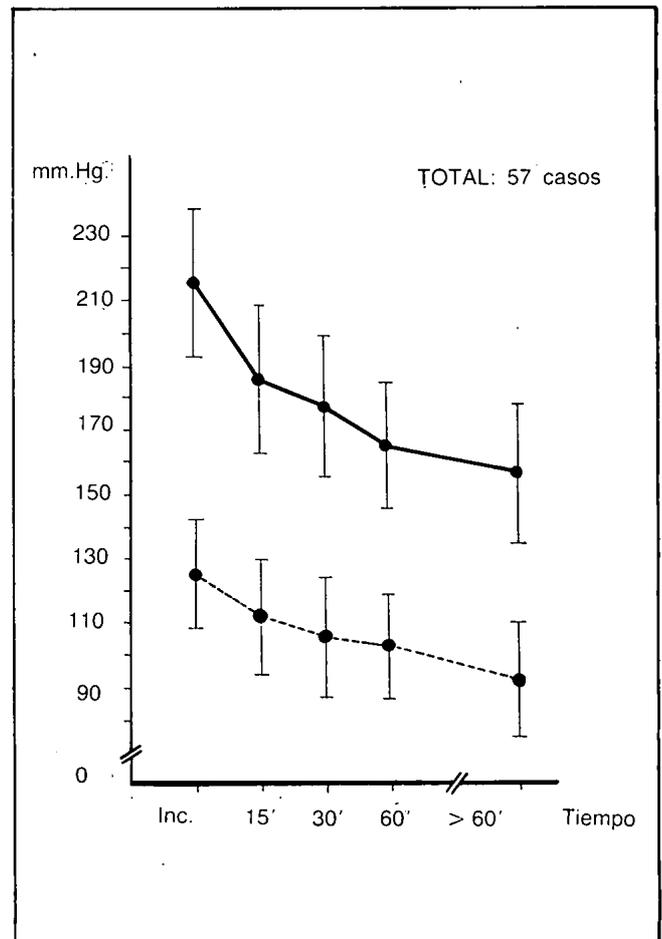


Fig. 1.—Respuesta de las cifras de tensión arterial tras la administración de nifedipina sublingual en todos los pacientes.

forma similar para las sistólicas, excepto una pequeña diferencia significativa a los treinta minutos ($p < 0,05$) por una resistencia inicial al descenso tensional en el grupo HAS, llegando a valores similares en controles posteriores.

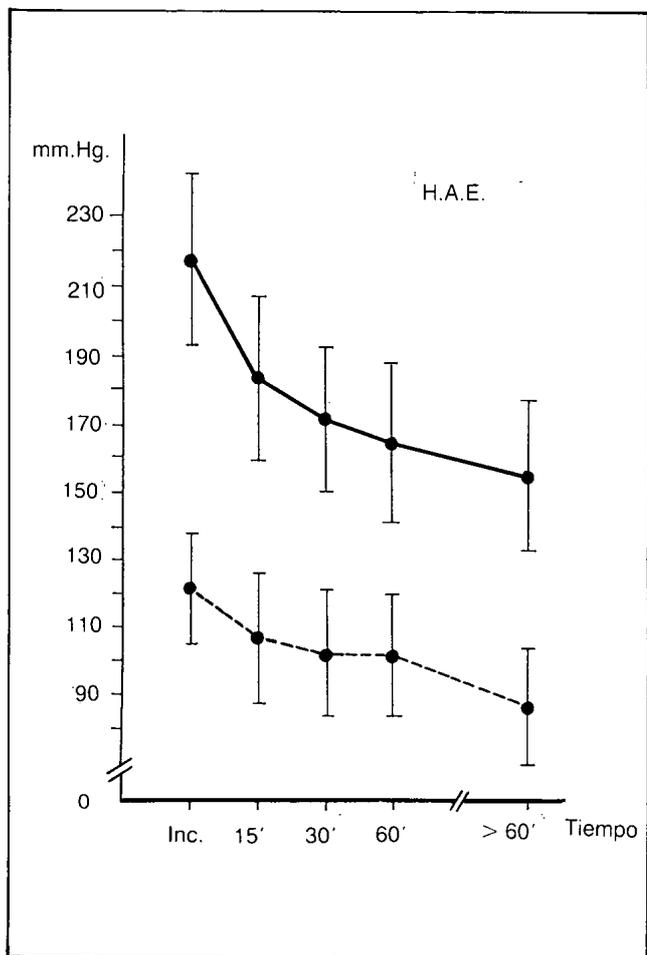


Fig. 2.—Respuesta de las cifras de tensión arterial tras la administración de nifedipina sublingual en los pacientes HAE.

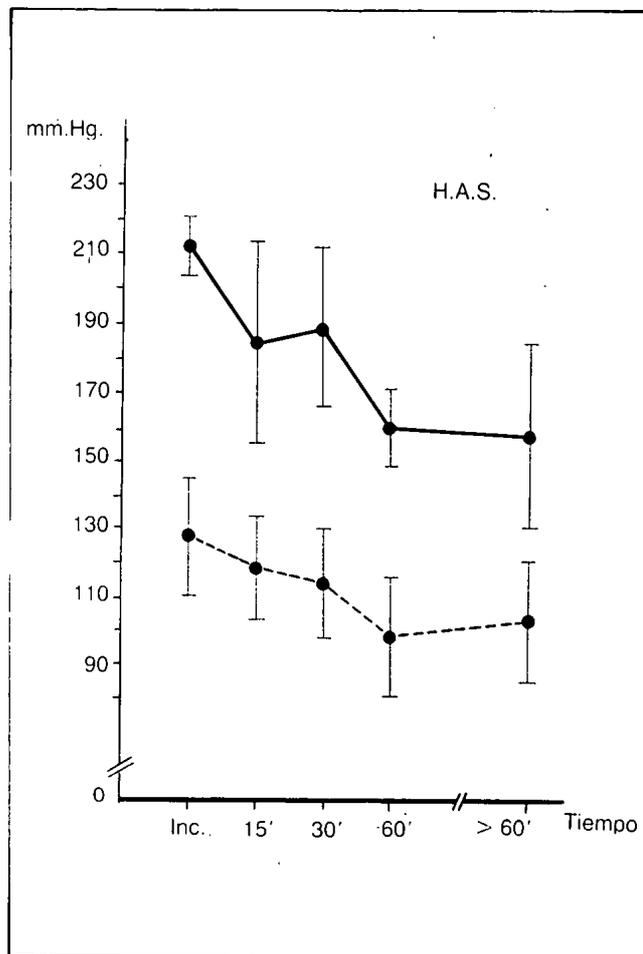


Fig. 3.—Respuesta de las cifras de tensión arterial tras la administración de nifedipina sublingual en los pacientes HAS.

Tabla IV. Proceso de base y función renal

A) Nefropatías (7 casos):	
Nefropatía diabética	36
Glomerulonefritis mesangial	81
Hipertensión maligna	6
Hidronefrosis bilateral	12
Pielonefritis crónica	13
(2 casos)	6,3
Poliquistosis renal	15
B) Aneurisma aórtico abdominal	
	117
C) Hipertensión vascularrenal	
	74
D) Hiperaldosteronismo (hiperplasia)	
	115

* Ccr: Aclaramiento de creatinina.

En lo referente a las diastólicas, el descenso es similar en ambos grupos, excepto en tiempos posteriores a los sesenta minutos, en que se aprecia un ligero incremento en el grupo HAS, mientras que las diastólicas del grupo HAE prosiguen su descenso (diferencia final: $p < 0,05$).

La distribución por sexos es aleatoria en ambos grupos (test χ^2).

Los efectos secundarios no son valorables en los casos presentados, debido a la sintomatología clínica presentada por los pacientes al ser tratados.

Discusión

Al administrar NF por vía sublingual observamos un efecto más llamativo en los primeros quince minutos, tal como han publicado diversos autores^{18, 19}, aunque el efecto máximo, que algunos refieren a los treinta minutos, nosotros lo hemos observado a los sesenta minutos y tiempos posteriores, coincidiendo con los trabajos de Lederballe²² y Aoki²³.

Lederballe y cols.⁸ observan diferencias, en un grupo de siete pacientes, en el tiempo de máxima reducción tensional al administrar NF sublingual, lo cual puede reflejar diferencias en su absorción por la mucosa, apreciándose en la curva de concentración plasmática de NF, durante las dos primeras horas, una elevación significativa en dos de ellos por enci-

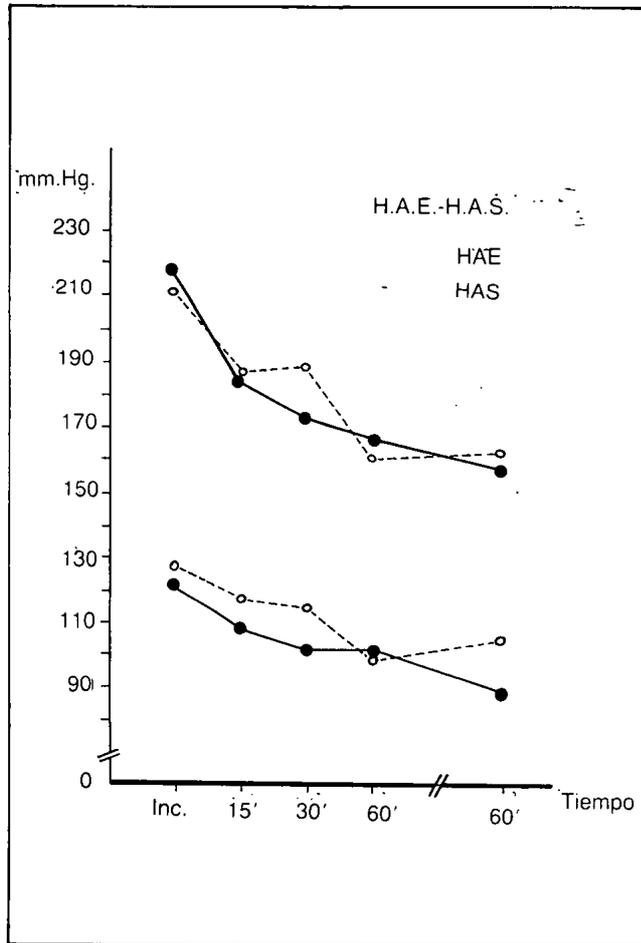


Fig. 4.—Cambios en las cifras de tensión arterial en los dos grupos estudiados de forma conjunta tras la administración de nifedipina sublingual.

ma de los otros cinco a los treinta minutos de la toma sublingual, siendo similar en todos a los sesenta minutos, sin haber correlación entre la concentración plasmática de NF y el descenso de la TA o incremento de la frecuencia cardíaca, estando estas dos magnitudes más relacionadas con las cifras previas de TA, preferentemente con la diastólica, por la vaso-

constricción de las arterias de resistencia⁷⁻¹¹, permaneciendo la TA prácticamente inmodificada en sujetos normotensos²⁴⁻²⁶.

Comparando los resultados en los grupos de HA esencial y secundaria se observa en este último una respuesta más lenta, siendo la resistencia más potente en las diastólicas, lo cual puede ser atribuido a la actuación de otros factores en la HAS (mayor incremento de la ARP, mayor afectación de la función renal...). Aoki y cols.²³, así como Lederballe²², confirman que la administración sublingual de NF causa un incremento de la ARP y noradrenalina, por descarga simpática refleja y descenso momentáneo de la presión de perfusión renal, lo cual, unido a la previa elevación de los parámetros citados en estos pacientes, puede explicar la lentitud inicial de su actuación.

Guazzi y cols.¹² afirman que el fármaco no compromete la función renal ni interfiere con el metabolismo de Na⁺, como otros vasodilatadores, citando a Gutschke y cols. (*Kidney Int.*, 8-479, 1975) a propósito de la corta elevación de la ARP en pacientes con tratamiento oral continuado, atribuyéndose al antagonista del Ca⁺⁺ liberado en el túbulo distal un factor importante en este mecanismo de «feed back».

La NF interferiría con el Ca⁺⁺ de la célula tubular distal, inhibiendo el citado servomecanismo, lo cual podría explicar el motivo de no activar la ARP de forma mantenida, a pesar de su acción vasodilatadora.

La NF, en potencia, disminuiría la contractilidad miocárdica, por ser antagonista del Ca⁺⁺; no obstante, se ha visto que actúa casi exclusivamente sobre los vasos arteriolares de resistencia, disminuyendo la poscarga y el espasmo coronario, mejorando el balance miocárdico de O₂ y, por tanto, mejorando el rendimiento del ventrículo izquierdo, lo cual hace que sea útil en pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca^{7, 14-17} y cardiopatía isquémica^{7, 13}, bien en la crisis hipertensiva o como medicación de mantenimiento, pudiendo asociarse a betabloqueantes⁴ para suprimir la elevación de la ARP y a nitritos⁴, que actúan preferentemente sobre la precarga por venodilatación.

Se ha utilizado en pacientes con IRC severa e in-

Tabla V. Evolución del tratamiento de 57 CH con nifedipina sublingual

	Inicial	15'	30'	60'	> 60'
Sistólicas	\bar{x} - 216,49	\bar{x} - 185,25	\bar{x} - 176,70	\bar{x} - 165	\bar{x} - 156,76
	s - 23,06	s - 23,34	s - 21,86	s - 19,79	s - 21,59
	n - 57	n - 40	n - 41	n - 37	n - 34
Diastólicas	\bar{x} - 123	\bar{x} - 109,37	\bar{x} - 104,02	\bar{x} - 101,08	\bar{x} - 90,29
	s - 16	s - 17,51	s - 18,68	s - 15,64	s - 17,05
	n - 57	n - 40	n - 41	n - 37	n - 34

\bar{x} = Media.
s = Desviación estándar.
n = Número de casos.

Tabla VI. Evolución de las cifras tensionales tras administración de nifedipina sublingual en los pacientes distribuidos en grupos según décadas de edad

	Inicial		15'		30'		60'		> 60'		FINAL	
	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D
30-40 años N - 8 casos	\bar{x} -222 s- 19 n- 8	\bar{x} -140 s- 16 n- 8	\bar{x} -188 s- 38 n- 5	\bar{x} -122 s-18 n- 5	\bar{x} -189 s- 28 n- 7	\bar{x} -119 s- 13 n- 7	\bar{x} -155 s- 6 n- 4	\bar{x} -107 s- 17 n- 4	\bar{x} -168 s- 22 n- 7	\bar{x} -107 s- 14 n- 7	\bar{x} -165 s- 22 n- 8	\bar{x} -107 s- 13 n- 8
41-50 años N - 7 casos	\bar{x} -209 s- 12 n- 7	\bar{x} -125 s- 12 n- 7	\bar{x} -190 s- 18 n- 6	\bar{x} -118 s- 7 n- 6	\bar{x} -178 s- 13 n- 5	\bar{x} -111 s- 2 n- 5	\bar{x} -158 s- 16 n- 7	\bar{x} -106 s- 12 n- 7	\bar{x} -155 s- 35 n- 2	\bar{x} -100 s- 14 n- 2	\bar{x} -155 s- 19 n- 7	\bar{x} -104 s- 13 n- 7
51-60 años N - 11 casos	\bar{x} -220 s- 28 n- 11	\bar{x} -127 s- 12 n- 11	\bar{x} -182 s- 20 n- 10	\bar{x} -113 s- 18 n- 10	\bar{x} -182 s- 18 n- 8	\bar{x} -112 s- 20 n- 8	\bar{x} -175 s- 15 n- 9	\bar{x} -104 s- 21 n- 9	\bar{x} -153 s- 17 n- 6	\bar{x} - 82 s- 17 n- 6	\bar{x} -165 s- 20 n- 11	\bar{x} - 85 s- 15 n- 11
61-70 años N - 20 casos	\bar{x} -211 s- 26 n- 20	\bar{x} -119 s- 15 n- 20	\bar{x} -176 s- 17 n- 10	\bar{x} -101 s- 13 n- 10	\bar{x} -172 s- 20 n- 12	\bar{x} - 97 s- 11 n- 12	\bar{x} -160 s- 27 n- 12	\bar{x} - 94 s- 13 n- 12	\bar{x} -150 s- 16 n- 12	\bar{x} - 87 s- 9 n- 12	\bar{x} -152 s- 25 n- 20	\bar{x} - 88 s- 9 n- 20
71-80 años N - 11 casos	\bar{x} -223 s- 21 n- 11	\bar{x} -113 s- 14 n- 11	\bar{x} -193 s- 27 n- 9	\bar{x} -102 s- 21 n- 9	\bar{x} -168 s- 24 n- 9	\bar{x} - 90 s- 22 n- 9	\bar{x} -176 s- 9 n- 5	\bar{x} -101 s- 16 n- 5	\bar{x} -160 s- 30 n- 7	\bar{x} - 83 s- 21 n- 7	\bar{x} -156 s- 24 n- 11	\bar{x} - 80 s- 27 n- 11

S = Tensión arterial sistólica.
D = Tensión arterial diastólica.
N = Número de casos por grupo.
 \bar{x} = Media.
s = Desviación estándar.
n = Número de tomas tensionales.

Tabla VII. Valoración de la eficacia del tratamiento en pacientes distribuidos en grupos según décadas de edad (t de Student)

	Inicial-15'		Inicial-30'		30'-60'		Inicial-Final	
	S	D	S	D	S	D	S	D
30-40 años	NS	NS	p < 0,02	p < 0,02	p < 0,05	NS	p < 0,001	p < 0,001
41-50 años	p < 0,05	NS	p < 0,005	p < 0,05	p < 0,05	NS	p < 0,001	p < 0,01
51-60 años	p < 0,005	p < 0,05	p < 0,005	NS	NS	NS	p < 0,001	p < 0,001
61-70 años	p < 0,001	p < 0,005	p < 0,001	p < 0,001	NS	NS	p < 0,001	p < 0,001
71-80 años	p < 0,02	NS	p < 0,001	p < 0,02	NS	NS	p < 0,001	p < 0,001

S = Tensión arterial sistólica.
D = Tensión arterial diastólica.
NS = No significativo.

cluso para tratar crisis hipertensivas intradiálisis, con buenos resultados, sin precisar aumento de dosificación, ya que hay una circulación enterohepática del fármaco, eliminándose en un 20-40 % por vía fecal, siendo la eliminación urinaria de un 50-80 % en forma de metabolitos inactivos, lo cual es indicativo de una transformación orgánica casi completa, siendo vehiculado por las proteínas plasmáticas en una proporción superior al 90 %, con rápida distribución orgánica⁷.

Por nuestra parte, lo hemos administrado a pacientes con insuficiencia renal y durante la diálisis peritoneal, al presentar elevaciones tensionales peligrosas,

siendo efectiva incluso en un paciente afecto de hipertensión arterial maligna e IRC terminal, notando únicamente el ya comentado retraso hasta siete horas después de ser administrado, aunque en estos casos, al efecto de la medicación de mantenimiento, se une también el de la diálisis.

Kubo y cols.^{27, 28} administran NF por vía oral, disolviendo el contenido de la cápsula en agua, apareciendo los efectos deseados en el mismo tiempo que por vía sublingual, durante la sesión de hemodiálisis, tanto en pacientes afectados de IRA como IRC, midiendo los parámetros hemodinámicos con catéter de Swan-Ganz, comprobando el descenso de la TA me-

Tabla VIII. Evolución de las cifras tensionales en los pacientes distribuidos en dos grupos según la etiología de la hipertensión arterial

	HAE									
	Inicial		15'		30'		60'		> 60'	
	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D
\bar{x}	218	122	185	107	173	102	166	102	156	87,5
s	25	16	22	17,5	21	19	22	16	21	16
n	46	46	32	32	32	32	27	27	28	28

	HAS									
	Inicial		15'		30'		60'		> 60'	
	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D
\bar{x}	212	128	187	119	191	114	161	99	160	103
s	7,5	17	28	14	21	15	10	15	25	16
n	11	11	8	8	9	9	10	10	6	6

HAE = Hipertensión arterial esencial.
 HAS = Hipertensión arterial secundaria.
 \bar{x} = Media.
 s = Desviación estándar.
 n = Número de tomas tensionales.
 S = Tensión arterial sistólica.
 D = Tensión arterial diastólica.

Tabla IX. Valoración de la eficacia del tratamiento en ambos grupos etiológicos, incluyendo (cinco columnas) y excluyendo (cuatro columnas) las cifras tensionales iniciales, según test de F. de Fisher (análisis de la varianza)

	HAE	
	TA sistólicas	TA diastólicas
5 columnas	p < 0,01	p < 0,01
4 columnas	p < 0,01	p < 0,01

	HAS	
	TA sistólicas	TA diastólicas
5 columnas	p < 0,01	p < 0,01
4 columnas	p < 0,01	p < 0,05

HAE = Hipertensión arterial esencial.
 HAS = Hipertensión arterial secundaria.
 TA = Tensión arterial.
 NS = No significativo.

dia y resistencia periférica, siendo el efecto hipotensor diferente según el estado de hidratación, precarga y ultrafiltración.

En lo referente a su interacción con otros medica-

mentos se ha demostrado que puede simultanearse su administración, incluso de forma continuada, con digitálicos, otros antihipertensivos (clonidina, alfa-metildopa, betabloqueantes y diuréticos), anticoagulantes y antidiabéticos orales, habiéndose comunicado por parte de Kenmure y cols. (citado por Ebner⁴) que las crisis anginosas que sobrevienen por interrumpir bruscamente los betabloqueantes no puedan frenarse con nifedipina^{1, 2, 4, 24, 29}.

Los efectos secundarios observados más destacables son: cefalea, palpitaciones sin arritmia, extrasistolia, sofocación facial y, sólo en raras ocasiones, hipotensión severa^{7, 12, 18, 21}. En su administración continuada pueden aparecer edemas maleolares, sin cambios en el peso corporal ni en la función renal, atribuyéndose a vasodilatación arteriolar sin acompañarse de venodilatación, siendo los diuréticos ineficaces en el tratamiento⁷.

Por todo lo referido se puede concluir que la nifedipina es una medicación efectiva, con leves y escasos efectos secundarios, económica, que puede simultanearse con otros tratamientos y que no precisa controles tan rigurosos como los antihipertensivos parenterales en el tratamiento de las CH, pudiendo

Tabla X. Resultado de la comparación de las cifras tensionales entre ambos grupos etiológicos para cada tiempo de control

	I	15'	30'	60'	> 60'
HAE-HAS TA sistólicas	NS	NS	p < 0,05	NS	NS
HAE-HAS TA diastólicas	NS	NS	NS	NS	p < 0,05

HAE = Hipertensión arterial esencial.
 HAS = Hipertensión arterial secundaria.
 TA = Tensión arterial.
 NS = No significativo.

ser administrada en casos de afectación miocárdica severa, así como en el accidente vasculocerebral hemorrágico y encefalopatía hipertensiva por su efecto gradual y antiespasmódico, así como en pacientes con insuficiencia renal e HA secundaria, incluso intradiálisis con ligero retraso en el comienzo del efecto deseado.

Bibliografía

1. Aoki K, Kondo S, Mochizuki A, Yoshida T, Kato S, Kat K y Takikawa K: Antihypertensive effect of cardiovascular CA. Antagonist in hypertensive patients in the absence and presence of beta-adrenergic blockade. *Am Heart Journal* 96(2): 218-226, 1978.
2. Imai Y, Abe K, Otsuda Y, Irokawa N, Vasujima M, Saito K, Sakurai Y, Chiba S, Ito T, Sato M, Haruyama T, Miura Y y Yoshinaga K: Management of severe hypertension with Nife-

- dipine in combination with clonidine or Propranolol. *Drug Res* 30 (1), 4:674-678, 1980.
3. Braunwald E: Mechanism of action of Calcium, Channel-Blocking Agents. *The New Engl J of Med* 307 (26): 1618-1627, 1982.
 4. Ebner F: Acción y tolerancia de Adalat en combinación, con varios medicamentos. *Münchener Med Woch* (ed. española) n.º 10, oct. 1978.
 5. Furlanello F, Disertori M, Vergara G y Del Favero A: Study on the electrophysiological effects of nifedipine in man. 4th International Adalat Symposium. Paris, October 1979. *Excerpta Medica* 516:227-235, 1980.
 6. Krikler D y Rowland E: Effect of Nifedipine on atrioventricular conduction as compared with verapamil. 4th International Adalat Symposium. Paris, October 1979. *Excerpta Medica* 516:241-244, 1980.
 7. Moss AJ y Milner M: Nifedipina, un antagonista del calcio efectivo en afecciones cardiovasculares. *Cardiovascular Reviews and Reports* (ed. esp.) 3 (1):28-40, 1982.
 8. Lederballe O y Mikkelsen E: Acute and Chronic effects of Nifedipine in Arterial Hypertension. *Europ J Clin Pharmacol* 14:375-381, 1978.
 9. Ueda K, Kuwajima I, Ito H, Kuramoto K y Murakami M: Nifedipine in the management of hypertension. International Adalat Panel Discussion Ed. Lichtlen-Kimuta (105-11). Amsterdam, 1978.
 10. Kuwajima I, Ueda K, Kamata CH, Matsushita S, Kuramoto K, Murakami M y Hada Y: A Study on the effects of Nifedipine in Hypertensive Crises and Severe Hypertension. *Jap Heart J* 19 (4):455-467, July 1978.
 11. Guazzi M, Polese A, Fiorentini C, Bartorelli A y Moruzzi P: Treatment of hypertension with Calcium antagonists. Vol. V, parte 2.ª (85-90), 1983. Berlín, 5.º Adalat Symposium. *Excerpta Médica*.
 12. Olivari MT, Bartorelli C, Polese A, Fiorentini C, Moruzzi P y Guazzi M: Treatment of hypertension with Nifedipine a Calcium antagonistic agent. *Circulation* 59 (5):1056-1062, 1979.
 13. Daniel Riesgo C, Aros F, Cordo JC y Penas M: La nifedipina como antihipertensor en pacientes con cardiopatía isquémica. *Med Clin* 78 (6):235-239, 1982.
 14. Polese A, Fiorentini C, Olivari MT y Guazzi MD: Clinical use of a Calcium Antagonistic Agent (Nifedipine) in Acute Pulmonary Edema. *Am J of Med* 66:825-830, 1979.
 15. De Caprio L, Saviano R, Violini R, Luciano R, Bellotti P, Cuomo S, Spinelli L y Rengo F: La Nifedipina nella cardiopatía hipertensiva: effetti della somministrazione sublinguale sulla funzione ventricolare sinistra. *Il Progresso Medico*. Vol. XXXV (16):1-5, 1979.
 16. Varricchio M, Cacciapuotti F, Russo R, Giunta R, Verza M y Grandillo F: Valutazione dei parametri, emodinamici dopo somministrazione di Nifedipina nei soggetti ipertensi. *Minerva Cardioangiologica* 27:1-10, 1979.
 17. Guazzi M: Effetti emodinamici della nifedipina nell'ipertenso. Atti Sella Tavola Rotonda su Nifedipina (47-55). Esperienze cliniche con Nifedipine. Edizione CEPI. Roma, 1979.
 18. Guazzi M, Olivari MT, Polese A, Fiorentini C, Magrini F y Moruzzi P: Nifedipina, a new antihypertensive with rapid action. *Clin Pharmacol and Therapeutics* 22:528-532, 1977.
 19. Thibonnier M, Bonnet F y Corvol P: Antihypertensive effect of Fractionated Sublingual Administration of Nifedipine in Moderate Essential Hypertension. *European J of Clinical Pharmacology* 17:161-164, 1980.
 20. Ianetti M: Trattamento delle emergenze ipertensive, *Farmaci* 2:281-293, 1978.
 21. Neri G y Castellani S: Effetti della somministrazione a breve termine della nifedipina sulla pressione arteriosa. Esperienza clinica con nifedipina (179-195). Ed. CEPI. Roma, 1980.
 22. Lederballe O, Mikkelsen E, Christensen NJ, Kornerup HJ y Pedersen EB: Effect of Nifedipine on Plasma Renin, Aldosterone and Catecholamines in Arterial Hypertension. *Europ J Clin Pharmacol* 15:235-240, 1979.
 23. Aoki K, Yoshida T, Kato S, Tazumi K, Sato I, Takikawa K y Hotta K: Hypotensive action and Junerased Plasma Renin Activity by Ca Antagonists (Nifedipine) in Hypertensive Patients. *Jap Heart J* 17 (4):479-484, 1976.
 24. Corea L, Alunni G, Bentivoglio M, Boschetti E, Cosmi F, Giaimo MD, Miele M y Motolese M: Acute and Long-Term effects of Nifedipine on Plasma Renin Activity and Plasma Catecholamines in controls and hypertensive patients before and after Metoprolol. *Acta Therapeutica* 6:177-189, 1980.
 25. Muiesan G: Modificazione della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, della attività Reninica plasmatica e delle catecolamine plasmatiche indotte del trattamento con Nifedipine in soggetti normali ed in pazienti ipertensi. Symposium Nifedipine-Nouveause Developpements dans le traitement des Maladies Cardio-vasculaires. Monte Carlo, 1981 (Abstracts).
 26. McGregor GA, Markandu ND, Rotellar C, Smith SJ y Sagnella GA: Contrasting effects of nifedipine in normotensive and hypertensive subjects: a functional abnormality of smooth muscle in essential hypertension? 5th International Adalat Symposium. Berlín, May 1982. *Excerpta Medica* 2:111-118, 1983.
 27. Kubo K, Shiraishi K, Muto H, Susuki T y Sugino N: Treatment of Hypertension of Hemodialysis patients with Nifedipine. 5.º Symposium Adalat, parte 2.ª, 109-112, 1982. *Excerpta Medica*. Berlín.
 28. Kubo K y cols: Effect of Nifedipine on hypertension of hemodialysis patients. *The J of Japanese Society of Dialysis Therapy* 13 (3):571-575, 1980.
 29. Guazzi MD, Fiorentini C, Olivari MT, Bartorelli A, Nichi G y Polese A: Short and Long-term Efficacy of a Calcium-antagonistic Agent (Nifedipine) combined with Methylodopa in the treatment of Severe Hypertension. *Circulation* 61 (5): 913-919, 1980.