

Sección: Revisión de temas

Calcioantagonistas y sistema cardiovascular. Diferencias farmacodinámicasNaydú Arana, M.D., M.Sc.¹, Mariela Pantoja, M.Sc.², Juan F. Maya, M.D., M.Sc.³**RESUMEN**

Los fármacos calcioantagonistas tienen un protagonismo central en el manejo de diversos desórdenes cardiovasculares. Las diferentes familias de los bloqueadores de los canales lentos de calcio, modifican de distintas maneras las variables dinámicas del sistema cardiovascular. Esto es fundamental en la elección del fármaco que se va a utilizar en una situación clínica específica. El conocimiento, cada vez mayor, de la interacción de estos fármacos con los canales de calcio ha permitido comprender mejor las diferencias que hay entre ellos. El presente artículo, por medio de la revisión de las diferencias electrofisiológicas y bioquímicas de la interacción de los distintos calcioantagonistas con los canales de calcio tipo L, presenta una propuesta para explicar el porqué de sus efectos en las variables dinámicas del sistema cardiovascular.

La estrategia farmacológica de disminuir el ingreso de calcio en las células del músculo cardíaco y del músculo liso vascular, ha tenido una aplicación amplia en la terapia de desórdenes cardiovasculares como hipertensión arterial¹, arritmias² y cardiopatía isquémica³.

Hace un poco más de 30 años se observó que un nuevo compuesto vasodilatador (verapamil), ejercía un efecto cardiodepresor que lo distinguía de otros vasodilatadores coronarios conocidos como la nitroglicerina⁴.

Los efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos del verapamil y la prenilamina llevaron a la interpretación errónea que se trataba de una propiedad, ya conocida, la acción bloqueadora del receptor β -adrenérgico^{4,5}. Fleckenstein^{3,5} informó que estos compuestos simulaban los efectos cardíacos de la privación de calcio extracelular, y así el calcioantagonismo emergió como un nuevo principio farmacodinámico.

Al identificar los sitios específicos de acción para los compuestos que producen el efecto descrito, algunos investigadores prefieren denominarlos bloqueadores de los canales

de calcio; sin embargo, el término calcioantagonista ha adquirido una gran aceptación histórica y clínica.

En el sistema cardiovascular, los diversos compuestos calcioantagonistas originan respuestas fisiológicas distintas, lo que reviste importancia clínica notoria.

Todos los fármacos calcioantagonistas, que modifican las variables del sistema cardiovascular, ejercen su acción al interactuar con los canales de calcio tipo L. En consecuencia, surge este interrogante: ¿por qué producen efectos diferentes? Es decir, ¿por qué si se toca el mismo instrumento no se escucha la misma melodía?

El presente artículo pretende aproximarse al porqué de estas diferencias, para lo cual es indispensable conocer primero los canales de calcio.

CANALES DE CALCIO

Según Porzig⁶ al comienzo de la década de 1980, se informó la existencia de sitios específicos de unión para los calcioantagonistas. Estudios posteriores^{6,7} llevaron a identificar estos sitios como los canales de calcio.

Los canales de calcio son proteínas transmembranales que forman poros en las membranas celulares para permitir el flujo pasivo de iones calcio hacia el interior de las células^{6,7}.

Los canales de calcio pertenecen a la familia de los canales iónicos, que se dividen en canales dependientes de voltaje y en canales operados por receptor. Esta diferencia se sus-

tiene en el tipo de mecanismo que regula su apertura y cierre; los primeros responden a cambios en el potencial de la membrana celular y los segundos a la unión de un ligando específico^{8,9}.

El Subcomité Internacional para Clasificar los Canales de Calcio, publicó⁹ su consenso en septiembre de 1992. Los canales dependientes de voltaje se dividen en 4 subtipos: L, T, N y P, de acuerdo con sus características cinéticas, su conductancia, y su sensibilidad a fármacos (Cuadro 1).

Los canales N (neuronales) y los P (Purkinje) se localizan en el sistema nervioso central y están comprometidos en los mecanismos de liberación de neurotransmisores^{9,10}.

Los canales T (transitorios) se localizan en el tejido de conducción cardíaca y en las células musculares lisas. Se ha postulado que tienen que ver con la actividad marcapaso^{2,7,10}.

Los canales L (lentos) se encuentran ampliamente distribuidos, sobre todo en los tejidos muscular cardíaco y liso vascular, donde juegan un papel central en el acople excitación-contracción^{9,12}. Los fármacos calcioantagonistas útiles en la terapia cardiovascular, ejercen su acción al interactuar específicamente con los canales de calcio del tipo L^{2,6,7,9}. Así se explican las acciones descritas por Fleckenstein^{3,5}.

CANALES DE CALCIO TIPO L

El canal de calcio tipo L, es una estructura proteica compleja, constituida por 5

1. Profesora Auxiliar, Departamento de Farmacología, Escuela de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

2. Profesora Asociada, Departamento de Farmacología, Escuela de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

3. Profesor Asistente, Departamento de Farmacología, Escuela de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Cuadro 1
Clasificación de los Canales de Calcio Dependientes de Voltaje

	Dependientes de voltaje			
	L	T	N	P
Activación	Voltaje ↑	Voltaje ↓	Voltaje ↑	Intermedio
Inactivación	Lenta	Rápida	Moderada	Muy lenta
Localización	Muscular	Marcapaso	Neuronal	Neuronal
Bloqueador	DHP fenilalq. benzotia.	No selectivo	Conotoxina	Agatoxina

subunidades diferentes, denominadas α_1 , α_2 , (alfa); β (beta); δ (delta); y γ (gamma) (Figura 1)¹²⁻¹⁶.

La biología molecular ha proporcionado herramientas poderosas para caracterizar los canales iónicos. En 1987, mediante técnicas de clonaje molecular, fue posible dilucidar la estructura primaria del canal L de calcio¹⁷. En el mismo año, Takahashi¹⁸, con base en los datos de la secuencia de aminoácidos, propuso un modelo estructural para la subunidad α_1 del canal. La subunidad α_1 está constituida por 4 regiones homólogas entre sí (dominios I a IV). Cada una de ellas contiene 6 segmentos transmembranales (1 a 6 en la Figura 2).

Al conocer la secuencia de aminoácidos en cada subunidad, se deduce la probable composición de bases del ácido ribonucleico (ARN) que codifica por esa subunidad. Por medio del ácido desoxirribonucleico (ADN) complementario o el correspondiente ARN mensajero es posible expresar la subunidad en una membrana celular¹⁶.

La posibilidad de reconstruir, expresar y coexpresar las diferentes subunidades en membranas celulares, ha llevado al conocimiento del papel de cada una de ellas, en el funcionamiento de los canales iónicos. En 1991 Singer et al.¹⁹ describieron el papel central de la subunidad α_1 en el funcionamiento del canal de calcio tipo L. Esa subunidad, expresada en forma individual en una membrana celular desempeña la función de canal permeable al calcio, en respuesta a variaciones de voltaje. Las otras subunidades regulan su funcionamiento^{19,20}.

Estudios de diferentes grupos de investigación^{6-9,15,21} han contribuido a determinar las características fisiológicas del canal de calcio tipo L. En su proceso de funcionamiento adopta diferentes conformaciones en su estructura. En una de tales conformaciones el canal se encuentra abierto, y permite el paso de iones

calcio (fase de activación), luego se cierra e impide la entrada de calcio, conformación en la que no responde a los cambios de voltaje (fase de inactivación). Después, adopta la conformación de reposo (fase de recuperación).

El canal se caracteriza por requerir, para su activación, voltajes elevados, generalmente superiores a -30 mv, poseer una alta conductancia al calcio, y tener una fase de inactivación lenta^{7,9,11}.

EFFECTOS HEMODYNÁMICOS DE LOS CALCIOANTAGONISTAS Y SUS IMPLICACIONES CLÍNICAS

Los bloqueadores de los canales de calcio tipo L, pertenecen a 3 familias químicas diferentes: las fenilalquilaminas, las dihidropiridinas y las benzotiazepinas (Cuadro 2). Los fármacos más utilizados son la nifedipina, el verapamil y el diltiazem. Ellos representan muy bien a sus respectivos congéneres. Las diferencias en los efectos de estos 3 compuestos en las principales variables dinámicas del sistema cardiovascular se observan en el Cuadro 3.

La mayor diferencia observada es la poca acción de la nifedipina en el tejido de conducción cardíaca, si se compara con el verapamil que exhibe el mayor efecto. Por otra parte, el más potente vasodilatador de los 3 es la nifedipina.

Olivari et al.²², describieron los efectos hemodinámicos de la nifedipina. Desde entonces,

en forma sucesiva, se han realizado estudios^{1,4,23,24} con los demás bloqueadores de los canales de calcio tipo L.

Durante la administración aguda y prolongada de nifedipina y sus congéneres, se observa descenso significativo en la resistencia vascular periférica, y aumento en el gasto cardíaco, así como en la frecuencia cardíaca^{1,24}. Los últimos efectos son consecuencia de la estimulación refleja en el sistema simpático, como respuesta a la baja de la resistencia vascular periférica.

La respuesta contrarreguladora suprarrenal no se observa con verapamil y diltiazem, debido a sus efectos directos sobre el sistema de conducción y la contractilidad cardíacas.

Las dosis de verapamil requeridas para producir una disminución significativa de la resistencia vascular periférica, producen mayores efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos^{4,23,24}.

Aun cuando la acción vasodilatadora del diltiazem es menor que la del verapamil, sus efectos en el nodo atrioventricular son similares, pero el efecto inotrópico negativo del diltiazem es menor^{4,23,24}.

La diferencia existente entre los bloqueadores de los canales de calcio tipo L, en sus efectos sobre las variables dinámicas del sistema cardiovascular, es básica para elegir el fármaco ideal en una determinada condición clínica.

Los desórdenes cardiovasculares en los que la modificación sobre las variables dinámicas del sistema cardiovascular tiene un gran impacto son: hipertensión arterial, angina pectoris y arritmias.

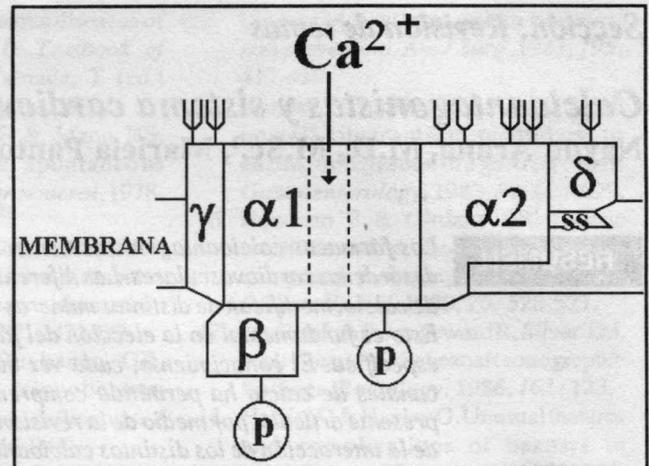


Figura 1. Representación esquemática de la estructura del canal tipo L, donde se observan las subunidades α_1 , α_2 , β , δ , γ . Tomado de Singer, et al.¹⁸

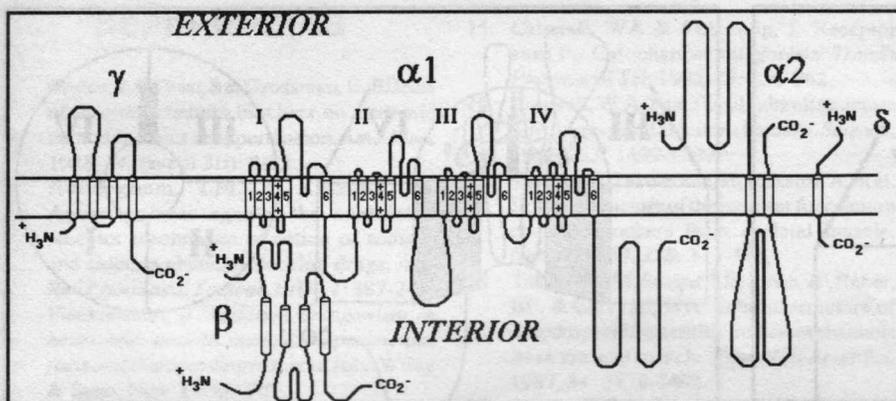


Figura 2. Modelo de las subunidades del canal L de calcio, donde se observan los dominios I, II, III y IV de la subunidad α_1 , constituidas por sus 6 segmentos transmembranales numerados del 1 al 6 y cuya secuencia se repite en los diferentes dominios. Modificado de Catterall¹⁶.

• **Hipertensión arterial.** El efecto antihipertensivo de los bloqueadores de los canales lentos de calcio, se informó en 3 estudios diferentes en 1970, según informan Hansson²⁵ y Frohlich²⁶. El primero de tales trabajos fue hecho por Belz y sus colaboradores; sin embargo, sólo en la última década se evaluó su utilidad en la terapia antihipertensiva. Esta evaluación llevó, en 1989, a la Organización Mundial de la Salud a recomendar esos compuestos como fármacos de primera línea.

Todos los bloqueadores de los canales lentos poseen la misma eficacia en su efecto antihipertensivo, pero no la misma potencia. De todos ellos, las dihidropiridinas son las más potentes^{25,27,28}, lo que ha hecho que algunos investigadores^{29,30} postulen el uso de la nifedipina sublingual en las emergencias hipertensivas.

Debido a que las dihidropiridinas, como la nifedipina, no tienen efecto inotrópico negativo, son útiles en la terapia antihipertensiva en presencia de insuficiencia cardíaca congestiva^{1,28,31}.

• **Angina pectoris.** Los calcioantagonistas se desarrollaron originalmente como agentes antianginosos^{3,5}. La utilidad de verapamil, diltiazem y nifedipina en angina pectoris se evaluó en ensayos clínicos controlados; son sobre todo efectivos en la angina variante, donde el elemento central es el vasoespasm^{27,28,32}. El empleo de nifedipina en la angina de esfuerzo, puede aumentar la isquemia preexistente, al desencadenar la respuesta suprarrenal contrarreguladora, que se manifiesta en un aumento del cronotropismo e inotropismo, que, a su turno, originan la elevación en el consumo de oxígeno por el miocardio.

Los estudios de Bassan et al.³³ y Johnston et al.³⁴ mostraron que la terapia combinada de nifedipina-propranolol es más efectiva que utilizar estos fármacos en forma individual, debido al bloqueo de la estimulación simpática por el antagonista β -adrenérgico.

Al combinar verapamil o diltiazem con un antagonista β -adrenérgico existe la posibilidad de desencadenar bradicardia grave o bloqueo atrioventricular, por el efecto aditivo en sus acciones sobre los nodos sinoauricular y atrioventricular. La bradicardia severa y el bloqueo son unas de las contraindicaciones absolutas de tal combinación.

• **Arritmias.** El verapamil reduce la velocidad de conducción a través del nodo atrioventricular y prolonga su período refractario^{2,3,5}. Por la magnitud de sus efectos en el tejido de conducción cardíaca se ha constituido en el fármaco de elección para el tratamiento de la taquicardia paroxística supraventricular debida a reentrada en el nodo atrioventricular o a conexiones anómalas^{27,36}. Desde el punto de vista de sus efectos en el tejido de conducción cardíaca es de esperarse que el diltiazem sea de utilidad similar al verapamil en la terapia antiarrítmica, pero se requieren mayores estudios de tipo clínico. La nifedipina no posee actividad antiarrítmica^{4,24}.

Las anteriores consideraciones plantean el interrogante inicial: ¿por qué los diferentes fármacos calcioantagonistas, que actúan a través del bloqueo de los canales de calcio tipo L, producen efectos diferentes?

Sería ingenuo no considerar la posibilidad de que la respuesta a la pregunta anterior se encuentre en el mecanismo de acción de estos fármacos a nivel molecular.

Cuadro 2
Bloqueadores de los Canales de Calcio Tipo L*.

Dihidropiridinas	Nifedipina, nicardipina, nitrendipina, nisoldipina, telodipina, isradipina, flordipina, amlodipina, nimodipina, nifedipirina, oxodipina, riodipina.
Fenilalquilaminas	Verapamil, galopamil, levemopamil, anipamil, devapamil, tiapamil.
Benzotiazepinas	Diltiazem, clentiazem, diclofurime

* Modificado de Spedding & Paoletti⁹.

Cuadro 3
Efectos de los Calcioantagonistas en las Variables Dinámicas del Sistema Cardiovascular, Medidas en una Escala de 0 a 5^a.

	RVP ^b	Contractilidad miocárdica	SA ^c	AV ^d
Verapamil	4	4	5	5
Nifedipina	5	0	1	0
Diltiazem	3	2	5	4

a. Donde 0 es ningún efecto y 5 es la máxima magnitud del efecto observado.

b. Resistencia vascular periférica c. Nodo sinoauricular d. Nodo atrioventricular

MECANISMO DE ACCIÓN MOLECULAR

Las dihidropiridinas y fenilalquilaminas poseen 2 grandes diferencias en su interacción con los canales de calcio tipo L: dentro de la estructura del canal, sus sitios de acción son distintos y su afinidad por las fases de activación del canal son diferentes. Los primeros estudios encaminados a determinar el sitio de acción de los calcioantagonistas, fueron de tipo electrofisiológico. En 1982 Hescheler et al.³⁷, mediante la técnica de voltaje controlado, midieron la magnitud del bloqueo de la entrada de calcio por las fenilalquilaminas, y demostraron que su acción se ejerce sólo si se aplican intracelularmente, y se puede sugerir entonces que su sitio de unión se encuentra en la porción intracelular del canal. Según anotaron Catterall & Striessnig¹⁵, lo contrario observaron Kass y

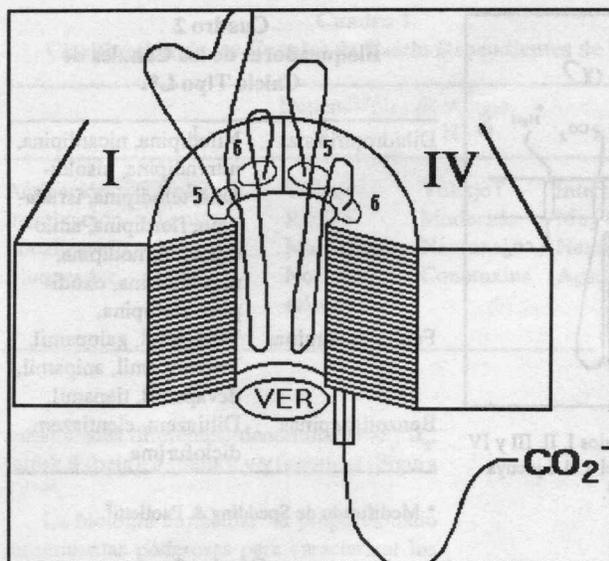


Figura 3. Representación esquemática del sitio de unión del verapamil.
Tomada de Catterall & Striessnig¹⁵.

su grupo³⁸, al realizar experimentos similares con las dihidropiridinas, y sugirieron que el sitio de acción de estas últimas, se encontraba localizado en la porción extracelular del canal.

Estudios posteriores de carácter bioquímico¹⁵, con técnicas de fotomarcaje e inmunoprecipitación, determinaron los sitios específicos de unión de las fenilalquilaminas y las dihidropiridinas.

Todos los bloqueadores conocidos de los canales L de calcio se unen a la subunidad α_1 , pero poseen sitios de unión diferentes dentro de la subunidad. Las fenilalquilaminas se unen a los segmentos 5 y 6 de los dominios I y IV respectivamente^{15,21}, en su porción cercana al orificio intracelular de la subunidad α_1 (Figura 3), a diferencia de las dihidropiridinas que se unen a las segmentos 6 y 6 de los dominios III y IV, respectivamente, en su porción cercana a la apertura extracelular de la subunidad α_1 (Figura 4). Aún no se han realizado estudios de este tipo con las benzotiazepinas.

Otra característica importante de los bloqueadores de los canales de calcio es que la unión a su sitio específico del canal es dependiente del voltaje^{2,6,7,15}. De acuerdo con la publicación de Catterall & Striessnig¹⁵, los estudios de Tsien y su equipo, mostraron que el bloqueo de los canales lentos de calcio por el verapamil es mayor cuando se incrementa la frecuencia de estimulación, lo que indica su preferencia por el estado activado del canal. Esta observación llevó a Catterall & Striessnig¹⁵, en 1992, a postular que al abrirse el canal, el verapamil alcanza su sitio de acción,

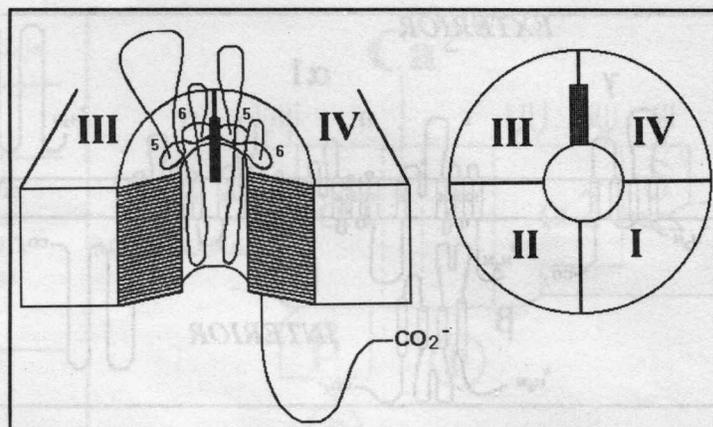


Figura 4. Representación esquemática del sitio de unión de las dihidropiridinas, representadas por la barra sombreada entre los dominios III y IV.
Tomada de Catterall & Striessnig¹⁵.

se localiza en el orificio intracelular y bloquea directamente el paso de los iones calcio. Esto trae como consecuencia una alta afinidad por los tejidos que posean una probabilidad mayor de canales activados (abiertos), como es el caso del tejido de conducción cardíaca¹¹.

En 1984 Bean et al³⁹ informaron que la nitrendipina posee una afinidad mayor por la forma inactivada del canal. Como hay informes similares que se han hecho con las otras dihidropiridinas, y se conoce su sitio de unión en el canal L de calcio, Catterall & Striessnig¹⁵, postularon que las dihidropiridinas no son bloqueadores directos de la entrada del calcio, sino que son moduladores alostéricos de la actividad del canal, al impedir la interacción entre los dominios III y IV de la subunidad α_1 . La preferencia de las dihidropiridinas por la conformación inactivada del canal, trae como consecuencia su mayor acción en los tejidos que poseen una alta probabilidad de encontrar los canales inactivados como es el caso del músculo liso vascular¹¹.

Las anteriores consideraciones, unidas a las diferencias en la estructura de los canales, brindan una atractiva posibilidad de respuesta para pretender explicar las diferencias en los efectos de los bloqueadores de los canales lentos de calcio. Esta posibilidad es la siguiente:

Un fármaco como el verapamil que requiere el canal de calcio abierto, para alcanzar su sitio de unión¹⁵ y así ejercer su acción bloqueadora de la entrada de calcio, exhibe una afinidad mayor por el tejido con probabilidad más

alta de canales abiertos como el tejido de conducción cardíaca¹¹ y una afinidad menor por el tejido del músculo liso vascular. Así se explica que sus efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos sean mayores que su efecto sobre la resistencia vascular periférica. A diferencia de un fármaco como la nifedipina, que prefiere el estado inactivado del canal^{15,39}, momento cuando es posible que la interacción entre los dominios III y IV sea menor, le permite alcanzar su sitio de unión y ejercer su acción moduladora negativa de la entrada de calcio, condición que lo lleva a poseer una afinidad mayor por el músculo liso vascular, y explica así su gran efecto sobre la resistencia vascular periférica con alteración mínima del cronotropismo e inotropismo cardíacos.

Entender con toda claridad las diferencias farmacodinámicas, llevará al descubrimiento de fármacos cada vez más selectivos.

SUMMARY

Calcium channel blockers have a central role in the treatment of certain cardiovascular disorders; their integrating families modify the dynamic of the cardiovascular system in different ways, which is critical in the election of the drug according to the specific clinical situation. A greater knowledge of the interaction between these drugs and calcium channel offers better comprehension of existing differences. The present paper, by reviewing biochemical and electrophysiological discrepancies in this interaction, propounds an explanation for the drug effects in the cardiovascular system.

REFERENCIAS

1. Messerli, F, Oren, S & Grossman, E. Effects of calcium channel blockers on systemic hemodynamics in hypertension. *Am J Med*, 1988, 84 (suppl 3B): 8-12.
2. Hondeghem, LM. & Katzung, N. Antiarrhythmic agents: the modulated receptor mechanism of action of sodium and calcium channel-blocking drugs. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1984, 4: 387-243.
3. Fleckenstein, A. *Calcium antagonism in heart and smooth muscle. Experimental facts and therapeutic prospects*. John Wiley & Sons, New York, 1983.
4. Henry, PD. Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am J Cardiol*, 1980, 46: 1047-1058.
5. Fleckenstein, A. History of calcium antagonists. *Circ Res*, 1983, 52 (suppl. I): 3-16.
6. Porzig, H. Pharmacological modulation of voltage-dependent calcium channels in intact cells. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 1990, 114: 209-262.
7. Pelzer, D, Pelzer, S. & McDonald, T. Properties and regulation of calcium channels in muscle cells. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 1990, 114: 108-207.
8. Glossmann, H. & Striessnig, J. Molecular properties of calcium channels. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 1990, 114: 1-105.
9. Spedding, M. & Paolletti, R. Classification of calcium channels and the sites of action of drugs modifying channel function. *Pharmacol Rev* 1992, 44: 363-376.
10. Hess, P. Calcium channels in vertebrate cells. *Ann Rev Neurosci*, 1990, 13: 337-356.
11. Lanzdunski, M. Calcio, canales de calcio y bloqueadores de canales de calcio. *Cardiovasc Rev Rep*, 1992, 4: 212-219.
12. Sperelakis, N. Función del sarcolema en el acoplamiento excitación-contracción del músculo cardíaco. *Cardiovasc Rev Rep*, 1992, 9: 418-425.
13. Tsien, RW, Ellinor, PT. & Horne, WA. Molecular diversity of voltage-dependent Ca²⁺ channels. *Trends Pharmacol Sci*, 1991, 12: 349-354.
14. Schwartz, A. Molecular and cellular aspects of calcium channel antagonism. *Am J Cardiol*, 1992, 70: 6f-8f.
15. Catterall, WA & Striessnig, J. Receptor sites for Ca²⁺ channel antagonists. *Trends Pharmacol Sci*, 1992, 13: 256-262.
16. Catterall, W.A. Functional subunit structure of voltage-gated calcium channels. *Science*, 1991, 253: 1499-1500.
17. Tanabe, T, Takeshima, H, Mikami, A, et al. Primary structure of the receptor for calcium channel blockers from skeletal muscle. *Nature*, 1987, 328: 313-318.
18. Takahashi, M, Seagar, MJ, Jones, JF, Reber, BF. & Catterall, WA. Subunit structure of dihydropyridine sensitive calcium channels from skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci*, 1987, 84: 5478-5482.
19. Singer, D, Biel, M. Lotan, I. Flockerzi, V. Hofmann, F. & Dascal, N. The roles of the subunits in the function of calcium channel. *Science*, 1991, 253: 1553-1557.
20. Varady, G, Lory, P. & Schultz, D. Acceleration of activation and inactivation by the b subunit of the skeletal muscle calcium channel. *Nature*, 1991, 352: 159-162.
21. Katz, AM. Cardiac ion channels. *N Engl J Med*, 1993, 328: 1244-1251.
22. Olivari, M, Bartorelli, C. Polose, A. Fiorentini, C. Moruzzi, P. & Guazzi, M. Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium antagonist agent. *Circulation*, 1979, 59: 1056-1062.
23. Mitchell, LB, Schroeder, JS. & Mason, JW. Comparative clinical electrophysiologic effects of diltiazem, verapamil and nifedipine: a review. *Am J Cardiol*, 1982, 49: 629-635.
24. Low, R, Takeda, P, Mason, D. & DeMaria, A. The effects of calcium channel blocking agents on cardiovascular function. *Am J Cardiol*, 1982, 49: 547-553.
25. Hansson, L. Calcium antagonists: an overview. *Am Heart J*, 1991, 122: 308-411.
26. Frohlich, E. Calcium antagonists as cardioprotective agents. *Am J Cardiol*, 1992, 70: 71-91.
27. Piepho, RW & Sower, JR. Antihypertensive therapy in the geriatric patient I: a review of the role of calcium channel blockers. *J Clin Pharmacol*, 1992, 29: 193-200.
28. Mitchell, J, Frishman, W & Heiman, M. Nisoldipine: a new dihydropyridine calcium channel blocker. *J Clin Pharmacol*, 1993, 33: 46-52.
29. Guazzi, M, Olivari, M, Polese, A, Magrini, T.R. & Moruzzi, P. Nifedipine, a new antihypertensive with rapid action. *Clin Pharmacol Ther*, 1977, 22: 528-532.
30. Ludbrook, P.A., Tiefenbrunn, AJ, Reed, FR, & Sobel, BE. Acute hemodynamic responses to sublingual nifedipine: dependence on left ventricular function. *Circulation*, 1982, 65: 489-498.
31. Ram, CV. Nifedipine for systemic hypertension: effects on blood pressure and target organ function. *Am J Cardiol*, 1987, 59: 25j-30j.
32. Feldman, RL, Pepine, LJ & Whittle, J. Short and long-term responses to diltiazem in patients with variant angina. *Am J Cardiol*, 1982, 49: 555-559.
33. Bassan, M, Weiler, D. & Shalev, O. The additive antianginal action of oral nifedipine in patients receiving propranolol. Magnitude and duration of effect. *Circulation*, 1982, 66: 710-716.
34. Johnston D, Lesoway, R, Humen, DP, & Kostuk, WJ. Clinical and hemodynamical evaluation of propranolol in combination with verapamil, nifedipine and diltiazem in exertional angina pectoris. A placebo-controlled, double-blind, randomized, crossover study. *Am J Cardiol*, 1984, 55: 680-687.
35. Danilo, P, Hordof AJ, Reder, RF, & Rosen, M. Effects of verapamil on electrophysiologic properties of blood superfused cardiac Purkinje fibers. *J Pharmacol Exp Therap*, 1980, 213: 222-227.
36. Soler, J, Sauleda, S. & Cabrera, A. Effect of verapamil in infants with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*, 1979, 59: 876-879.
37. Hescheler, J, Pelzer, D, Trube, G. & Trautwein, W. Does the organic calcium channel blocker D600 act from inside or outside on the cardiac cell membrane? *Pflügers Arch Eur J Physiol*, 1982, 393: 287-291.
38. Kass, RS, Arena, JP, & Chin, S. Block of L-type calcium channels by charged dihydropyridines. Sensitivity to side of application and calcium. (Abstr) *J Gen Physiol*, 1991, 98: 63-75.
39. Bean, BP. Nitrendipine block of cardiac calcium channels: high affinity binding to the inactivated state. *Proc Natl Acad Sci* 1984, 81: 6388-6392.

Correos de Colombia



Adpostal

Estos son nuestros servicios ¡Utilícelos!

- SERVICIO DE CORREO ORDINARIO
- SERVICIO DE CORREO CERTIFICADO
- SERVICIO DE CERTIFICADO ESPECIAL
- SERVICIO ENCOMIENDAS ASEGURADAS
- ENCOMIENDAS CONTRA REEMBOLSO
- SERVICIO CARTAS ASEGURADAS
- SERVICIO DE FILATELIA

Cuenta con nosotros
Hay que creer en los Correos
de Colombia

- SERVICIO DE GIROS
- SERVICIO ELECTRONICO BUROFAX
- SERVICIO INTERNACIONAL APR SAL
- SERVICIO "CORRA"
- SERVICIO RESPUESTA COMERCIAL
- SERVICIO TARIFA POSTAL REDUCIDA
- SERVICIOS ESPECIALES