



Revista Latinoamericana de Hipertensión

ISSN: 1856-4550

latinoamericanadehipertension@gmail.com

Sociedad Latinoamericana de Hipertensión

Organismo Internacional

Morr, Igor; Morr, Carlos García
Los antagonistas del calcio en la hipertensión arterial
Revista Latinoamericana de Hipertensión, vol. 2, núm. 2, marzo-abril, 2007, pp. 59-64
Sociedad Latinoamericana de Hipertensión
Caracas, Organismo Internacional

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170216985005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Los antagonistas del calcio en la hipertensión arterial

Morr Igor - Morr Carlos Garcia
Universidad de Carabobo.
igormorr@cantv.net

59

Recibido: 06/01/2007 Aceptado: 25/04/2007

Resumen

Los calcioantagonistas (bloqueantes de los canales del calcio) constituyen un grupo de fármacos heterogéneos con efectos vasodilatadores, efectivos como antihipertensivos tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes farmacológicos; útiles en la reducción de eventos cerebrovasculares. Su eficacia y tolerabilidad ha sido demostrada en diferentes grupos de pacientes, razas, edades y tipo de hipertensión arterial. Sus indicaciones en la medicina cardiovascular cubren un amplio espectro, desde la terapia antihipertensiva hasta situaciones como: angina de pecho, arritmias cardíacas, enfermedad de Raynaud, hipertensión pulmonar, disfunción diastólica entre otras. Se clasifican en 3 grupos: Dihidropiridínicos (nifedipina, amlodipina, felodipina, lecardipina), derivados de la Fenilalkilaminas (verapamil) y derivados de la benzotiazepina (diltiazem), existiendo diferencias entre los mismos en cuanto su efecto sobre la frecuencia cardíaca y sobre el nódulo AV. Los efectos colaterales más comunes son secundarios a sus propiedades vasodilatadores: edema, cefalea, taquicardia. En los últimos años se han reportado varios estudios controlados sobre su acción en la placa de aterosclerosis y en la reducción o estabilización de la misma (calcioantagonistas con acción en la bicapa lipídica de la membrana celular de la musculatura lisa).

Palabras claves: Calcioantagonistas, Hipertensión arterial, accidentes cerebrovasculares, reversión de la arteriosclerosis, efectos adversos.

Summary

Calcium antagonists (calcium channel blockers) are powerful arterial dilators that are effective as antihypertensive motherapy and in combination with other agents; they are particularly useful in reducing the incidence of stroke. They have excellent efficacy and tolerability in all forms of hypertension, in all races, and any age. In cardiovascular medicine, they are indicated besides in hypertension in: angina, cardiac arrhythmias, Raynaud Disease, Pulmonary Hypertension, diastolic dysfunction. They are three groups: Dihydropyridine (nifedipine, amlodipine, felodipine, and lecardipine), Phenilalkilaminas (verapamil) and benzodiazepine (diltiazem). Cardiac effects differ among calcium antagonists, in contrast to dihydropyridine calcium antagonists, nondihydropyridine calcium antagonists (verapamil, diltiazem) tend to slow heart rate because their effects on atrioventricular node. Common side effects of calcium antagonists are related to their arteriolar dilator properties, including edema, flushing, head ache and sometimes. Tachycardia. In the last years, many trials have proved their positive effect on atherosclerosis plaque, stabilization and regression, particularly calcium antagonists of third generation that have properties on bipilipidic cellular membrane.

Key words: calcium antagonists, Arterial Hypertension, Stroke, atherosclerosis plaque, stabilization and regression.

Clasificación

Los bloqueantes de los canales del calcio (BCC) han asumido un importante papel en el arsenal terapéutico de la Medicina Cardiovascular, constituyendo el campo de la hipertensión arterial sistémica uno de sus mas importantes usos en la actualidad.

Estos fármacos descienden la presión arterial inhibiendo la entrada de los iones de calcio al interior de la célula de musculatura lisa vascular produciendo reducción del tono vascular y moderadamente la contractilidad, vasodilatación, reducción de la resistencia vascular periférica y descenso de la presión arterial¹.

Constituyen un grupo heterogéneo de fármacos, y de acuerdo a su estructura química los podemos dividir en 4 grupos²: (tabla 1)

1. Dihidropiridínicos.
2. Benzotiazepínicos.
3. Fenilalquilaminas.
4. Derivados del Sotalol: Mibefradil (retirado del mercado)

De acuerdo al tipo de canal de calcio que bloquean, pueden dividirse en:

1. Bloqueantes de los canales L: Dihidropiridínicos, Benzotiazepínicos, Fenilalquilaminas.
2. Bloqueantes de los canales T: Mibefradil
3. Mixtos: -bloqueantes de los canales L y de Na:

Tabla 1. Clasificación

BLOQUEANTES DE LOS CANALES L		BLOQUEANTES DE LOS CANALES T	MIXTOS
DIHIDROPIRIDINICOS	NO DIHIDROPIRIDINICOS	MIBEFRADIL	-Bloqueantes de los canales L y de Na : Bepidril Bloqueantes L + facilitador de los canales de K + bloqueador alfa I adrenérgico: Niguldipino.
NIFEDIPINA	VERAPAMIL		
NITRENDIPINA	DILTIAZEN		
NISOLDIPINA	FOSFEDIL		
FELODIPINA	GALLOPAMIL		
ISRADIPINA			
AMLODIPINA			
LACIDIPINA			
LERCADIPINA			

Farmacocinesia y farmacodinamia

En general, la preparación convencional de los BCC tiene un tiempo de vida media relativamente corto y un metabolismo de primer paso hepático extenso (tabla 2). La duración de acción de los tres prototipos de drogas convencionales (Nifedipina, Verapamil y Diltiazem) es de 6-8 horas posterior a su administración, por lo que son usualmente administrados entre 3 y 4 veces al día³.

En contraste a sus diferencias farmacológicas estructurales y farmacodinámicas, las formulaciones de los tres agentes prototipos tienen características farmacológicas similares.

Son bien absorbidas después de su administración oral (>90%); con poca biodisponibilidad oral (10-40%) debido a su extenso metabolismo de primer paso a nivel hepático. La consecuencia de esta baja biodisponibilidad de la concentración plasmática manifiesta una amplia variabilidad inter e intrapaciente.

Presentan un gran volumen de distribución (3-8 l/kg) y se unen en casi 90% a proteínas plasmáticas. Un tiempo de vida media de eliminación de aprox. 4-5 horas⁴. La nifedipina, es absorbida en casi su totalidad a nivel gastrointestinal; con un extenso metabolismo hepático de primer paso. El tiempo de vida media de eliminación es corto (2-6h), por esta razón se han desarrollado formulas galénicas con prolongación del tiempo de vida media. Es pobremente soluble en agua y se descompone rápidamente en presencia de la luz, por lo cual, no está disponible para uso parenteral.

El verapamil es soluble en agua y no se descompone fácilmente en la luz, de allí la posibilidad de su administración parenteral^{5,6}. Su cinética se modifica durante el tratamiento crónico y su vida media se hace más prolongada, hasta 9 ó 10 horas, lo cual puede justificar el ajuste de la posología, una vez que el paciente lo recibe en forma crónica.

El diltiazem no es sensible a la luz, está disponible en preparados parenterales para ser usados fundamentalmente en arritmias supraventriculares y en la forma oral para tratamiento continuo^{7,8,9}.

Existe una tercera generación de BCCs que actúan a nivel de la bicapa lipídica de la membrana celular (amlodipina, lacidipina, lercanidipina), confiriéndole efectos pleiotrópicos diferentes a los de primera generación. Las nuevas dihidropiridinas administradas por vía oral son bien absorbidas, pero su biodisponibilidad es baja (13-35%), motivado a un intenso efecto de primer paso hepático (excepto amlodipina: 65%). Los alimentos pueden disminuir la velocidad, pero no la extensión de la absorción. Se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (95-99%). No se acumulan generalmente con la administración crónica. La mayoría son metabolizadas antes su excreción y eliminadas en forma de metabolitos inactivos por vía urinaria. El deterioro de la función renal no influyen en la farmacocinesia de estas noveles drogas y algunos de estos preparados son metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (CYP3A4-CYP3A5)^{5,10}.

In Vitro, tienen efecto inotrópico y cronotrópico negativo. Sin embargo en pacientes y animales intactos estos efectos directos son una respuesta simpática refleja de por si variables.

Tabla 2

Nombre gen.	Dosis mg	frecuencia	Comentario
Diltiazem sr	120-360	bid	Bradicardia, constipación. posibilidad de bav
Diltiazem cd	120-360	od	Idem
Verapamil L.A.	90-360	Od ó bid	Idem
Dihidropiridinas			
Amlodipina	2,5-10	Od	Vasodilatador periférico potente, puede producir: edema, rubor, mareo, cefalea y taquicardia
Felodipina	2,5-20	Od	Idem
Isradipina	5-20	Od	Idem
Nicardipina	60-90	Od	Idem
Nifedipina oros	20-90	Od	Idem
Nisoldipine	20-40	Od	Idem
Lacidipina	4-8	Od	Idem
Lercanidipina	10-20	Od	Vasoselectivo. Resto Idem
Nitrendipina	10-20	Bid	Idem

Fuente: Zafar I. (referencia#10)

De los 3 agentes prototipos, la Nifedipina es el más potente vasodilatador y no efecto en la función del automatismo del nodo AV y Sinusal. Con su uso es frecuente la estimulación cardiaca refleja con incremento de la frecuencia cardiaca, contractilidad miocárdica y gasto cardíaco. En pacientes con disfunción sistólica, sin embargo, la nifedipina puede reducir la contractilidad miocárdica. El Verapamil tiene el mayor efecto crono e inotrópico negativos, produciendo leve cambio de la frecuencia cardiaca y del gasto cardíaco en sujetos normales e hipertensos. El Diltiazem presenta un efecto intermedio, produciendo menor vasodilatación periférica y menor respuesta simpática refleja que la nifedipina, tiene una leve actividad cronotrópica e inotrópica negativa, la cual es mayor durante el ejercicio que en reposo. El Verapamil y el Diltiazem influyen la actividad de los nódulos sinusal y AV^{5,6}.

Los BCC son vasodilatadores potentes, por relajación de la musculatura lisa vascular. Además, en comparación con otros vasodilatadores directos, presentan menor grado de taquicardia refleja⁷. El uso de nifedipina líquida por vía sublingual desciende de forma rápida la tensión arterial, pero puede inducir isquemia miocárdica y cerebral, por lo que su uso esta contraindicado en las emergencias y urgencias hipertensivas.

Numerosos estudios demuestran su efectividad en el descenso de la presión arterial en sujetos hipertensos en todas las poblaciones estudiadas⁸. La mayoría de los nuevos agentes tienen muy poca actividad depresora sobre el músculo cardíaco (Isradipina, Amlodipina, Felodipina, Lacidipina, Lercanidipina).

Por poseer un efecto neutro en el equilibrio hidroelectrolítico, el metabolismo glucídico y en el perfil lipídico, constituyen una opción válida al momento de decidir la terapia farmacológica inicial⁹.

Además, son eficaces y seguros en los pacientes hipertensos ancianos, los de raza negra, y pacientes con elevado consumo de sodio; incrementando su eficacia con la asociación a un diurético.

Los ensayos STONE y Sist. EUR.¹¹ evidenciaron una reducción de morbilidad y mortalidad por accidentes cerebrovasculares (ACV).

Los BCC poseen seguridad y eficacia comparables con otras drogas recomendadas como de primera línea en el tratamiento de hipertensión arterial como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), diuréticos y betabloqueantes (BB), especialmente en la reducción de la presión sistólica¹².

El estudio VALUE¹³ comparó el tratamiento antihipertensivo de la amlodipina con un bloqueante de los receptores de Angiotensina II, el valsartan, en un diseño prospectivo, doble ciego, randomizado y con seguimiento de 6 años. El brazo tratado con amlodipina obtuvo una reducción significativa de la presión arterial, especialmente en las fases iniciales del estudio. No se evidenció diferencias en el punto primario compuesto (morbilidad y mortalidad por todas las causas) y sí una diferencia significativa a favor de la amlodipina en reducción de infartos y ACV.

A pesar que su asociación con un diurético incrementa el porcentaje de eficacia (75-80%), no existe en el mercado actual preparaciones galénicas únicas de esta combinación. Por otro lado, están disponibles combinaciones de BCC con IECA, con las cuales se potencia el efecto hipotensor y se disminuyen los efectos indeseables como el edema frecuente con el uso de los BCC. Recientemente contamos con una combinación de amlodipina con atorvastatina, cuyos efectos parecen ser interesantes en la prevención primaria y secundaria cardiovascular.

Su seguridad y eficacia ha sido comprobada en innumerables estudios. El ensayo "Systolic Hypertension in Europe (Syst Eur.)"^{11,12,13} realizado en 4.695 pacientes mayores de 60 años con hipertensión sistólica aislada (>160mmhg-<95 mmhg) utilizó la Nitrendipina como terapia inicial; fue interrumpido antes de su finalización a los dos años de seguimiento por haberse observado una significativa reducción en la incidencia de ACV fatal o no fatal en el grupo tratamiento comparado con el grupo placebo y una tendencia no significativa estadísticamente en el descenso de eventos coronarios e ICC. Estos puntos finales se mantuvieron durante 4 años de seguimiento post hoc, como se reporta en el Syst-Eur 2 publicado en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología en 2003¹⁴.

Basados en estos resultados el VII informe del Comité Nacional Conjunto de Los Estados Unidos (JNC-7)¹⁵, las guías de la OMS-SIH¹⁶ recomiendan un BCC para el tratamiento de la hipertensión arterial sistólica aislada en el anciano, si un diurético no es efectivo o es mal tolerado.

El estudio "Hypertension Optimal Treatment" (HOT)¹⁷, utilizó la Felodipina, como terapia inicial, asociado a IECA, Diurético y BB en caso de no respuesta. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos de acuerdo al nivel de descenso de la presión arterial (<90mmhg, <85mmhg y < 80 mmhg). Los resultados fueron contundentes en demostrar el no incremento de los eventos cardiovasculares con el uso de BCC independientemente del nivel de descenso de las cifras de tensión arterial; se observó un descenso de los eventos morbi-mortales en el grupo de diabéticos que experimentaron mejor respuesta

hipotensora. Además se evidenció que es necesario la combinación de varios agentes hipotensores para obtener un óptimo resultado en el descenso de la presión arterial.

Otros ensayos comparando los BCC con otros hipotensores, con mas de 3 años de seguimiento (MIDAS, VHAS, INSIGHT, NORDIL, ABCD, FACET, STOP 2, AASK)¹⁸, arrojaron resultados esencialmente similares en cuanto a puntos finales. Algunas diferencias fueron: menor incidencia de ACV con Diltiazem (NORDIL), menor incidencia de IAM e IC con diuréticos y BB (INSIGHT) e IECA (STOP 2), menor progresión de la enfermedad renal (AASK), menor incidencia de eventos vasculares en diabéticos tipo II con IECA (ABCD, FACET). El estudio INVEST¹⁹, comparando dos regímenes Verapamil vs. Atenolol, encontró igual eficacia antihipertensiva y protección cardiovascular en pacientes hipertensos con enfermedad arterial coronaria, con una menor incidencia de nuevos casos de diabetes en el grupo tratado con el verapamil.

Efectos en la enfermedad coronaria

Discutidos estudios casos-control involucraron a las preparaciones de acción corta, especialmente la nifedipina²⁰, con el incremento de enfermedades coronarias, hemorragias digestivas, y cáncer. Sin embargo, los estudios posteriores de cohorte y de casos-control no han evidenciado tales asociaciones, aunque el empleo de las preparaciones de acción corta se asocian con un mayor riesgo de infarto.

Estudios controlados con preparaciones de acción prolongada (Nifedipina, Nitrendipina) han evidenciado disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria y por ACV (Syst. Eur-Insight). El ensayo clínico ALLHAT confirmó su eficacia y seguridad, no encontrando diferencias en la incidencia de los puntos finales combinados de enfermedad coronaria fatal, infarto del miocardio no fatal o en el riesgo de cáncer o sangramiento digestivo comparando amlodipina con clortalidona y lisinopril²¹.

Recientemente se ha descrito un potencial efecto antiateroesclerótico de los BCC, basado en experiencias experimentales en animales y en InVitro²². En los primeros ensayos clínicos reportados no se encontró resultados estadísticamente significativos (Intac, Montreal, Midas) utilizando nifedipina, nifedipina e isradipina; sin embargo en el estudio ACTION²⁸ con nifedipina OROS, se obtuvo reducción de puntos finales compuestos en el grupo de pacientes hipertensos. Estudios recientes (Prevent, Capares,

Camelot, Normalilse), utilizando amlodipina, reportaron discreto efecto en la reducción de la obstrucción aterosclerótica coronaria evaluada por cinecoronarografía ultrasonido intravascular y dopler carotídeo^{22,23,24,25}, así como también disminución en la progresión del proceso aterosclerótico y reducción de los objetivos finales clínicos (muerte, IAM, ACV, necesidad de nuevas revascularizaciones quirúrgicas o angioplastias).

Mason²⁴ considera que esta actividad antiateroescleróticas de los noveles BBC que actúan en la doble capa lipídica de la membrana celular del músculo liso arteriolar, se debe a: reducción del tono/vasoespasmos en las arterias coronarias, inhibición de la proliferación y migración de células de musculatura lisa, actividad antioxidante, facilitación de la liberación de óxido nítrico y disminución del daño endotelial.

El estudio ASCOT en sus dos ramas (hipolipemiente y antihipertensiva)²⁶ demostró que la estrategia antihipertensiva combinando un BBC (amlodipina) con un IECA (Perindopril) asociado o no a una estatina (Atorvastatina), VS. la asociación de atenolol y un diurético tiazídico se obtuvo en el primer grupo una mayor reducción de eventos finales secundarios, que incluyen infartos, angina, insuficiencia cardiaca, muerte cardiovascular, a pesar de que el descenso de las cifras tensionales fue parecido en ambos brazos del estudio.

El estudio INSIGHT, analizó la eficacia de la nifedipina oros VS. un diurético, en disminuir la progresión de la calcificación coronaria en 201 pacientes evaluados por tomografía ultrarrápida. Aquí concluyen que la nifedipina retarda la progresión de la calcificación coronaria en pacientes hipertensos, en comparación con el diurético²⁷.

Los efectos secundarios son muy variables y dependen de la heterogeneidad de estos fármacos^{1,3,10,18,28}.

1. Dihidropiridínicos: pueden causar rubor, cefalea, mareo postural, palpitaciones, edemas. Estas reacciones desfavorables son más observadas en las preparaciones de acción corta, las cuales no deben usarse en el tratamiento de la hipertensión arterial.
2. Verapamil: Constipación, hipotensión postural, mareo, posible efecto inotrópico negativo.
3. Diltiazem: Cefalea, disturbios gastrointestinales, insulina-resistencia, trastornos en el perfil lipídico.
4. Se contraindica su uso en: Bloqueos AV de 2do. y 3er. Grado (Diltiazem y Verapamil); ICC (excepto Amlodipina y Felodipina); Infarto agudo al miocardio (Nifedipina).

En resumen, los BBC, son antihipertensivos eficaces en prácticamente todos los tipos de pacientes y tienen pocas contraindicaciones. Su utilidad en el arsenal terapéutico de la Medicina Cardiovascular continúa siendo importante. Las guías de la OMS/SH el JNC-VII, la de las Sociedades Europeas de Hipertensión/ Cardiología, y la de la Sociedad Británica de Hipertensión^{15,16,29,30} coinciden en recomendar a los BBC, dado sus efectos favorables, en las siguientes condiciones mórbidas:

- Angina de pecho (clase IIa para no dihidropiridínicos, evidencia A)
- Taquicardia auricular o Fibrilación Auricular (Clase IIa, evidencia A, para no dihidropiridínicos)
- Hipertensión arterial inducida por Ciclosporina (clase I)
- Diabetes Mellitus tipo I y II (Clase II b evidencia A)
- Migraña (clase II, evidencia B)
- Infarto al miocardio (Diltiazem, Verapamil, clase II a evidencia A).
- Pacientes ancianos
- Hipertensión sistólica aislada
- Enfermedad vascular periférica
- Aterosclerosis de la carótida
- Gestación

Referencias

1. Triggle D. In: Calcium Antagonists In Clinical Medicine. 2da. Ed. Editor Murray E. Hanley-Belfus. Philadelphia, 1.998.
2. Opie LH, Drugs Ther. 1987; 1: 411-430.
3. Elliot H.-Meredith P. Pharmacokinetics of calcium Antag. : Implications for Therapy, IN: Calcium Antagonist in Clinical Medicine. 2da. Ed. Editor Murray E. Hanley-Belfus. Philadelphia, 1.998.
4. Kelly J.G.: Clinical Pharmacokinetics of Calcium Antagonists, an Update. Clinical Pharmacokinetic, 1992; 22: 416-423.
5. Meredith P.A: Clinical relevance of optimal pharmacokinetics. IN: The Treatment of Hypertension. J. Cardiovasc. Pharmacol, 1.997.
6. Echizen H. Clinical Pharmacokinetic of Verapamil, Nifedipine, and Diltiazem. Clin. Pharmacol. 1.986; 2: 425-449.
7. Messerli, F.: Cardiac effects of Calcium Antagonists. In: Hypertension. Calcium Antagonists in Clinical Medicine. 1.998.
8. Moser M. Antihypertensive Medications: Relative efficacy and adverse reactions. J. Hypertension, 1.990; 8 (suppl.): S9-S16.
9. Moser M. Current Hypertension Management: Separating fact from fiction. Cleveland Clinic J.Med. 1993; 60: 27-37.
10. Zafar I Z. In: Manual de Hipertension Arterial al Dia. Velasco M-Hernandez R. 1era. Ed. McGraw Hill. Caracas 2.001.
11. Syst. Eur. Trial Investigators. Lancet 1.997; 350: 757-764.

12. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *Jama* 1996; 276:1826-1892.
13. Staeson L. et al. Calcium Channel Blockade and Cardiovascular Prognosis in The European Trial In Isolated Systolic Hypertension. *Hypertension* 1.998; 32: 1448-1458.
14. Fagard R. *Heart Wire* 2003. European Society of Cardiology Congress.
15. 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
16. WHO-ISH. Statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-1992.
17. The Hot Study Group. *Lancet*,1998; 351:1755-1762.
18. Moser M. *Clinical Management of Hypertension*. 5ta. Ed. 2.001.
19. Pepine CJ et al. A calcium antagonist vs a non calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international Verapamil-Trandolapril Study (INVEST):a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:805-2816
20. Furberg C.D. et al. Dose related increase in mortality in patients with Coronary Heart Disease. *Circulation*, 1.995; 92: 1326-1331.
21. ALLHAT Study Investigators. *JAMA* 2002;228:2981-97)
22. Pitt B et al: Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events (PREVENT). *Circulation* 2000;102:1503-1510
23. Jorgensen B et al: Restenosis and clinical outcomes in patients treated with amlodipine after angioplasty Amlodipine Restenosis Study (CAPARES). *J. Am Coll Cardiol* 2000;35:592-599
24. Mason RP et al. Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridines calcium channel blocker amlodipine: review of the evidence. *Atherosclerosis* 2002;165:191-199
25. Nissen SE et al. *JAMA* 2004;292:2117-2226
26. 2 Sever PS and ASCOT Investigators. *Lancet* 2003;361: 1149-1158
27. Kaplan N. Weber,M. *Hipertensión Essentials*. 2.003 .Physicians' Press.Mi. USA.
28. Brown MJ et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in The International Nifedipine Gits Study: Interventions as a Goal in Hypertensive Treatment (INSIGHT). *Lancet*,2.000; 356: 366-372. Lubsen J et al. The ACTION Trial.*JHyperten* 2005;23:489-491
29. Guidelines for the management of arterial hypertension. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology. *J Hypertens*.2003; 21: 1011-1053)
30. British Hypertension Society guidelines for Hypertension Management 2004(BHS-IV): Summary, *BMJ* 2004;328:634-640