



# Efecto de la terapia antihipertensiva en la rigidez arterial evaluado por tonometría de aplanamiento

Blanca Angélica Meneses Guevara,<sup>1</sup> David Luna Pérez,<sup>2</sup> Adrián Rodríguez Matías<sup>3</sup>

## Resumen

**Introducción:** La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el mundo. El sistema arterial sufre cambios estructurales de forma acelerada consecuencia de la hipertensión arterial. La determinación de la presión arterial central a través de las ondas radiales de la presión tiene un importante valor predictivo de complicaciones cardiovasculares. **Material y métodos:** Estudio piloto, prospectivo, descriptivo, longitudinal para evaluar la rigidez arterial por tonometría por aplanamiento radial y la comparación entre los diferentes antihipertensivos. **Resultados:** De los 52 pacientes evaluados, se observó una disminución de la rigidez arterial en los pacientes en quienes se inició tratamiento antihipertensivo con calcioantagonistas *de novo* de  $94.75 \pm 24.82\%$  en la medición inicial a  $78.38 \pm 25.64\%$  en la medición final ( $p = 0.01$ ). **Conclusiones:** Existe evidencia de la disminución de la rigidez arterial en pacientes en quienes se inicia *de novo* tratamiento antihipertensivo con calcioantagonistas. Sin embargo, es necesario la realización de estudios posteriores para evaluar el mantenimiento del mismo y el impacto en la disminución del riesgo cardiovascular.

**Palabras clave:** Rigidez arterial, tonometría por aplanamiento, antihipertensivos.

## Summary

**Introduction:** Cardiovascular disease is the leading cause of death in the world. The arterial system underwent structural changes in an accelerated way due to arterial hypertension. The determination of the central arterial pressure through the radial pressure waves has an important predictive value of cardiovascular complications.

**Material and methods:** Pilot, prospective, descriptive and longitudinal study to evaluate the arterial stiffness by tonometry by radial flattening and the comparison between the different antihypertensives. **Results:** Of the 52 patients assessed, there was a decrease in arterial stiffness in patients who started antihypertensive treatment with calcium channel blockers of  $94.75 \pm 24.82\%$  in the initial measurement at  $78.38 \pm 25.64\%$  in the final measurement ( $p = 0.01$ ). **Conclusions:** There is evidence of decreased arterial stiffness in patients who initiate antihypertensive treatment with calcium channel blockers. However, we need of subsequent studies to evaluate the maintenance of the same and the impact on the reduction of cardiovascular risk.

**Key words:** Arterial stiffness, applanation tonometry, antihypertensives.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el mundo, consecuencia de un proceso multifactorial continuo y progresivo que conduce a daño vascular y arterioesclerosis.<sup>1</sup>

El sistema arterial es blanco de cambios estructurales a través del tiempo en respuesta al envejecimiento arterial, pero puede presentarse de forma acelerada como consecuencia de la hipertensión arterial, la dislipidemia, el tabaquismo, la diabetes mellitus y la enfermedad renal que pueden alterar la composición y distribución de elastina y el colágeno arteriales.<sup>2,3</sup>

La presión arterial es influenciada por la contracción miocárdica, la rigidez arterial y las ondas de reflexión periféricas.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Medicina Interna, Facultad Mexicana de Medicina. Universidad La Salle.

<sup>2</sup> Cardiología, Hospital Ángeles Metropolitano.

<sup>3</sup> Nefrología, Hospital Ángeles Metropolitano.

Correspondencia:

Dra. Blanca Angélica Meneses

Correo electrónico: meguba88@hotmail.com

Aceptado: 10-04-2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

La onda de presión arterial se compone de una onda delantera (contracción ventricular) y una onda reflejada que se debe analizar a nivel central (aorta ascendente) que representa la auténtica carga impuesta al corazón, el cerebro, los riñones y las grandes arterias.<sup>1</sup> Durante la sístole, la contracción cardiaca impulsa al flujo sanguíneo a través del sistema arterial generando ondas de presión que se propagan a todas las arterias del cuerpo. Cuando las arterias se encuentran cercanas a puntos de bifurcación a nivel periférico, la onda de presión se refleja de forma retrógrada y vuelve al corazón combinándose con la onda de presión diastólica. A medida que estas ondas retornan a la aorta central aumenta la presión diastólica y el flujo sanguíneo coronario.<sup>4</sup>

La rigidez arterial es una manifestación temprana de los cambios estructurales y funcionales dentro de la pared del vaso sanguíneo. Estos cambios estructurales degenerativos llamados arteriosclerosis deben diferenciarse de la atherosclerosis, la cual se refiere a la oclusión del vaso resultante de la enfermedad inflamatoria endovascular, oxidación lipídica y formación de placas. Ambos procesos tienden a coexistir y hacen referencia a un proceso progresivo, difuso y relacionado con la edad.<sup>5</sup>

La consecuencia principal de que la rigidez arterial se vaya incrementando a través del tiempo se refleja en que la onda de pulso viaja a mayor velocidad, y esto se aplica a la onda que se refleja en la periferia y vuelve al corazón. A mayor velocidad, la onda reflejada llega antes y caerá sobre la sístole de la onda que se está produciendo, elevando la presión sistólica, la impedancia del ventrículo izquierdo, la postcarga y comprometiendo el flujo sanguíneo coronario, el cual ocurre normalmente en diástole y aumentando así el riesgo cardiovascular.<sup>2,6,7</sup>

La rigidez arterial se puede evaluar a través de la determinación de la velocidad de pulso, índice de rigidez arterial ambulatorio e índice de aumento. El índice de aumento se determina mediante el análisis de la onda pulsoaórtica con un sensor en la arteria radial, estimándose así la presión arterial central y el índice de aumento central y periférico.<sup>7</sup>

Cerca de la raíz aórtica, el aumento inicial en la presión que sigue a la eyección del ventrículo izquierdo se superpone rápidamente con una onda de presión reflejada que vuelve a la periferia. El comienzo de dicha onda es visible en forma de una onda medida como punto de inflexión, a esta inflexión se le ha nombrado el índice de aumento. El índice de aumento es una expresión matemática del punto de aumento en el dominio de la presión, éste depende de la forma de la onda que prosigue, la cual está influenciada por la salida del ventrículo izquierdo y la elasticidad de la aorta ascendente, así como el momento de la onda reflejada, un factor que es influido por el género, la altura, la amplitud de onda reflejada y la rigidez de los vasos. Debe

calcularse a partir de la forma de onda de presión arterial central medida directa o indirectamente.<sup>3,8</sup>

Este aumento de la presión central puede ser cuantificado por el índice de aumento (IA) definido como el porcentaje de la presión central que es atribuida a la onda de pulso reflejada.<sup>8</sup>

Es necesario tomar en cuenta el fenómeno de amplificación periférica, en condiciones normales las presiones arteriales diastólicas apenas varían desde la raíz aórtica hasta la arteria radial, al no existir resistencia significativa en las grandes arterias de conducción; sin embargo, las presiones arteriales sistólicas y de pulso adquieren mayor valor en las arterias periféricas, ya que éstas son más estrechas y están más próximas a los puntos de bifurcación en donde es generado un flujo retrógrado (onda de reflexión).<sup>9</sup>

El índice de aumento se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$IA(\%) = (\Delta P/PP) \times 100$$

Donde:

- $\Delta P$ : diferencia de presión entre la presión sistólica máxima y el punto de inflexión precoz que indica el comienzo ascendente de la onda de presión reflejada.
- PP: presión de pulso ([Figura 1](#)).

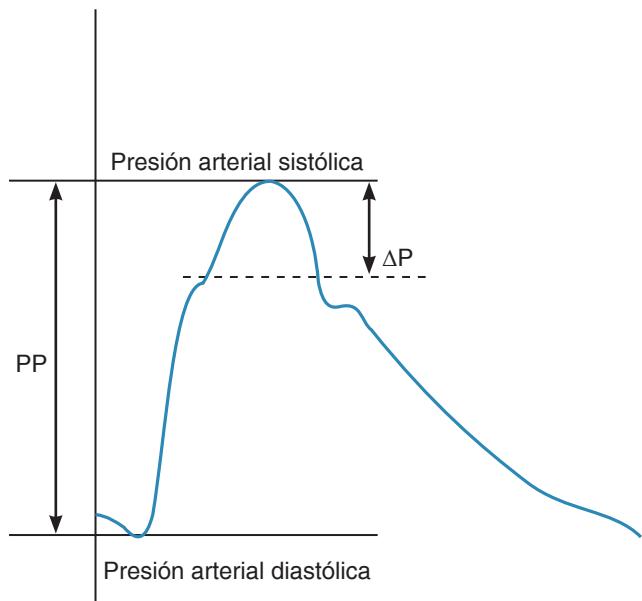
La tonometría por aplanamiento es un método no invasivo subutilizado en la práctica médica por medio de la cual se puede estimar la rigidez arterial central a través de la determinación del índice de aumento. Se trata de un método sencillo y reproducible validado para el análisis de la onda de pulso y la estimación de la rigidez arterial central.<sup>9</sup>

Esta medición se realiza al aplicar el sensor de presión sobre la piel del punto de máxima pulsación de la arteria radial perpendicularmente sobre la piel, realizando una ligera presión sobre la apófisis estiloides del radio aplandando ligeramente la pared vascular para mantener contacto entre el tonómetro y la pared arterial. Este método requiere al menos 10 segundos para tener el registro de las ondas obtenidas.<sup>9</sup>

La estimación de los índices de presión central a partir de la presión periférica se realiza a través de un algoritmo matemático previamente mencionado en el texto validado por la *American Food and Drug Administration* (FDA), asumiendo la igualdad de la presión arterial diastólica y media a nivel central y utilizando estos mismos valores para estimar la presión arterial sistólica y de pulso centrales.<sup>9</sup>

Algunos fármacos antihipertensivos podrían ayudarnos a disminuir el grado de rigidez arterial gracias a su mecanismo

**Figura 1:** Medición del índice de aumento. Onda de presión obtenida en la aorta ascendente. El índice de aumento es calculado como la diferencia de presión entre el pico de presión sistólica y el punto de inflexión precoz que indica el comienzo ascendente de la aorta de presión refleja ( $\Delta P$ ), expresado como porcentaje de la presión de pulso (PP).



Tomado de: Rhee M, Lee H, Bae J. Measurements of arterial stiffness: methodological aspects. *Korean Circ J*. 2008; 38: 343-350.

de acción sobre el músculo liso vascular. Los antagonistas de los canales de calcio disminuyen la tensión arterial al inhibir la entrada de calcio a través de los conductos de calcio tipo L sensibles a voltaje en el músculo liso arteriolar, lo que conduce a la relajación del músculo liso y a la disminución de la resistencia vascular periférica.<sup>10,11</sup>

El presente estudio, previamente autorizado por el Comité de Investigación de esta unidad hospitalaria y realizado bajo consentimiento informado de cada uno de los participantes, podría apoyar el uso de la tonometría por aplanamiento radial para la determinación de daño vascular de forma no invasiva de una forma rápida y sencilla, para así evaluar tanto el estado basal del paciente como la respuesta a la terapia farmacológica; y de este modo, individualizar el tratamiento médico enfocado en disminuir el índice de aumento arterial radial que a su vez podría verse reflejado en la disminución del riesgo cardiovascular en futuros estudios de seguimiento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio piloto, prospectivo, descriptivo y longitudinal. Se realizó estadística paramétrica para

aquellas variables con distribución normal y no paramétrica en aquéllas con distribución de las de variables en forma no normal, con base en el tipo de gráfico representado en campana de Gauss. Se aplicaron medidas de tendencia central moda, media, mediana y desviación estándar para la descripción en general de las variables de la población. Para evaluar las diferencias entre grupos se aplicaron prueba estadística chi cuadrada ( $\chi^2$ ) para variables cualitativas y prueba estadística t de Student para variables cuantitativas. Se estableció un valor de  $p$  menor de 0.05 como estadísticamente significativo con una potencia estadística del 80%, utilizando un paquete estadístico SPSS versión 22.

Se calculó el tamaño de la muestra con programa estadístico G power versión 3.1.9.3 utilizando para el cálculo de la misma, diferencia de contrastes y obteniendo una muestra conveniente de 43 pacientes como mínimo. Se obtuvo un total de 52 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión en la selección de los sujetos fueron pacientes de cualquier género con edad entre 18 y 79 años con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica grados 2 y 3, según la guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013, en quienes se administró o continuó su tratamiento antihipertensivo de acuerdo a sus características individuales y apegados a la guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial y las guías basadas en la evidencia para el manejo de la hipertensión arterial sistémica en adultos 2014 JNC 8.

Se excluyeron pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica previa, evento vascular cerebral, enfermedad renal crónica y diabetes mellitus.

Una vez evaluados los pacientes en el consultorio de cardiología, se consignó la presión arterial y el índice de aumento que registró el sensor de presión mediante tonometría radial por aplanamiento y de acuerdo a lo establecido en las guías previamente mencionadas; se inició o se ajustó el tratamiento farmacológico antihipertensivo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonista de los receptores de angiotensina 2 (ARA2), beta bloqueador no selectivo (BB) y antagonistas de los canales de calcio (calcioantagonistas).

Pasados dos meses, se realizó en una consulta subsecuente una nueva determinación de presión arterial y de índice de aumento y se compararon los resultados obtenidos.

## RESULTADOS

De los 52 pacientes que se incluyeron en el estudio, 18 (34.6%) fueron hombres y 34 (65.40%) mujeres. Se analizaron los resultados en dos grupos utilizando prueba t de Student para muestras independientes.

En el primer grupo se incluyó a los pacientes que contaban con manejo preexistente para la presión arterial a base de calcioantagonistas comparándose con aquéllos que contaban con manejo preexistente para la presión arterial de tipo inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de receptor de angiotensina (ARA2) o beta bloqueador no selectivo (metoprolol) en los que se midió rigidez arterial por tonometría de aplanamiento al inicio y al final del estudio (con dos meses de diferencia en cada medición).

En el segundo grupo se realizó el mismo procedimiento de medición de rigidez arterial al inicio y al final del estudio en pacientes que debutaron con hipertensión arterial en los cuales se utilizó de *novo* calcioantagonistas para el control de presión arterial comparándose con aquéllos en quienes se utilizó de *novo* manejo antihipertensivo de tipo inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de receptor de aldosterona (ARA2) o beta bloqueador no selectivo (BB).

Analizando al primer grupo (*Tabla 1*), se obtuvieron los siguientes resultados: al comparar la rigidez arterial inicial y final en el grupo que ya tenía tratamiento antihipertensivo con calcioantagonistas se encontró una rigidez arterial inicial de  $82.13 \pm 13.80\%$  y final  $79.38 \pm 17.12\%$  ( $p = 0.51$ ) sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto a la rigidez arterial inicial y final en los que contaban con tratamiento antihipertensivo a base IECA/ARA2/BB se encontró una rigidez arterial inicial del  $86.33 \pm 19.10\%$  y final del  $77.63 \pm 16.61\%$  ( $p = 0.81$ ) sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa.

Al analizar al segundo grupo (*Tabla 2*), se obtuvieron los siguientes resultados: cuando comparamos la rigidez

arterial inicial y final en el grupo que utilizó de *novo* calcioantagonista para el manejo de la presión arterial se encontró una rigidez arterial inicial de  $94.75 \pm 24.82\%$  y final de  $78.38 \pm 25.64\%$  ( $p = 0.01$ ) encontrándose una diferencia estadísticamente significativa.

Mientras que la rigidez arterial inicial y final en los que se utilizó de *novo* tratamiento antihipertensivo a base IECA/ARA2/BB se encontró una rigidez arterial inicial  $66.83 \pm 11.81\%$  y final de  $65.36 \pm 15.20\%$  ( $p = 0.11$ ) sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa.

## DISCUSIÓN

Las arterias tienen una estructura histológica variable de acuerdo a su sitio y función como reservorio y sistema conductor (principio de Windkessel), a medida que son más distales se vuelven más rígidas por el predominio de las fibras de colágeno en comparación con las proximales con predominio en sus fibras de elastina.<sup>5</sup>

Al degenerarse y romperse las fibras elásticas mediante procesos fisiopatológicos tales como la edad, el tabaquismo, la obesidad y la hipertensión arterial, serán reemplazadas por colágeno, generando necrosis del músculo liso, hipertrofia de la íntima, fibrosis e inflamación, generando alteraciones en las propiedades físicas propias de las arterias como la distensibilidad, la complianza y la capacitancia, generando así rigidez arterial.<sup>2,7</sup>

La rigidez arterial extendida y el fenómeno de la reflexión de la onda se han identificado como los determinantes fisiopatológicos más importantes de la hipertensión sistólica aislada y el aumento de la presión de pulso con el envejecimiento y, como se hace mención en la guía de práctica clínica de la ESH/ESC del 2013, en pacientes

**Tabla 1:** Comparación de rigidez arterial inicial y final con tratamiento antihipertensivo preexistente.

| Tratamiento                | Número de pacientes | Rigidez arterial  | p    |
|----------------------------|---------------------|-------------------|------|
| Calcioantagonistas inicial | 8                   | $82.13 \pm 13.80$ | 0.51 |
| Calcioantagonista final    | 8                   | $79.38 \pm 17.12$ | 0.51 |
| IECA/ARA2/BB inicial       | 16                  | $86.33 \pm 19.10$ | 0.81 |
| IECA/ARA2/BB final         | 16                  | $77.63 \pm 16.61$ | 0.81 |

Abreviaturas: IECA = Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA2 = Antagonista de los receptores de angiotensina 2. BB = Beta bloqueador no selectivo. Calcioantagonista = Antagonista de los canales de calcio.

**Tabla 2:** Comparación de rigidez arterial inicial y final con tratamiento antihipertensivo de *novo*.

| Tratamiento               | Número de paciente | Rigidez arterial  | p    |
|---------------------------|--------------------|-------------------|------|
| Calcioantagonista inicial | 16                 | $94.75 \pm 24.82$ | 0.01 |
| Calcioantagonista final   | 16                 | $78.38 \pm 25.64$ | 0.01 |
| IECA/ARA2/BB inicial      | 12                 | $66.83 \pm 11.81$ | 0.11 |
| IECA/ARA2/BB final        | 12                 | $65.36 \pm 15.20$ | 0.11 |

Abreviaturas: IECA = Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA2 = Antagonista de los receptores de angiotensina 2. BB = Beta bloqueador no selectivo. Calcioantagonista = Antagonista de los canales de calcio.

hipertensos, la rigidez aórtica tiene un valor predictivo independiente de eventos cardiovasculares.<sup>1</sup>

En estudios controlados, los antagonistas de canales de calcio se mostraron más eficaces que los betabloqueantes en la desaceleración de la progresión de la aterosclerosis carotídea y en la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda.<sup>1</sup>

Los bloqueadores de canales de calcio son compuestos orgánicos que tienen como común denominador bloquear las corrientes iónicas del calcio a través de los canales lentos de membrana celular, impidiendo así la entrada de este ion al citoplasma. La presencia del calcio es imprescindible para la contractilidad muscular y, de acuerdo con la diferente reserva de este ion en el retículo sarcoplasmico de las miofibrillas, la acción de los calcioantagonistas es mayor sobre el músculo liso de las paredes vasculares.<sup>1</sup>

La efectividad del grupo de fármacos de los calcioantagonistas para disminuir el tono muscular de la pared arterial, conduce a la inferencia de que tras la administración de este grupo de fármacos en el esquema antihipertensivo habitual de los pacientes con hipertensión arterial sistémica, podría verse reflejado en la disminución de la rigidez arterial a través de la determinación del índice de aumento arterial medido por tonometría no invasiva radial como objetivo terapéutico para la disminución del riesgo cardiovascular y sus consecuencias cardiohemodinámicas.<sup>1</sup>

Los resultados obtenidos en el presente estudio demuestran que existe una disminución estadísticamente significativa en la rigidez arterial de los pacientes con hipertensión arterial sistémica grados 2 y 3 en quienes administramos calcioantagonistas *de novo* dentro de los primeros dos meses de inicio de tratamiento. Este mismo efecto no se ve reflejado en pacientes con tratamiento preexistente con el mismo grupo de fármacos, posiblemente relacionado a que el fármaco ya logró una reducción de la rigidez arterial de forma inicial, como fue demostrado en el presente estudio, sin poder valorarse mayor disminución de la misma cuando el tratamiento con calcioantagonistas ya estaba establecido previamente. Asimismo, este efecto no se observa con ningún otro grupo de fármacos (IECA, ARA2 o BB) de forma inicial ni con tratamiento preexistente.

También es importante destacar que existe evidencia de que, en la actualidad, la determinación de la presión arterial central a través de las ondas radiales de la presión sigue siendo subutilizada en la práctica médica.<sup>5</sup> La medición de ésta en pacientes hipertensos comparada con la braquial tiene un importante interés debido a su valor predictivo de complicaciones cardiovasculares y el efecto diferencial de los fármacos antihipertensivos.<sup>1</sup>

Sin embargo, la medición por tonometría de aplanamiento radial es operador-dependiente, por lo que sugerimos realizar un coeficiente de kappa en el operador que

realiza la medición para estandarizar la toma de muestra y de este modo disminuir el riesgo de la variabilidad en el procedimiento. Del mismo modo, considerar en futuros estudios que el grado de rigidez arterial se verá afectado por las características propias de cada paciente.

## CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos, podemos concluir que, en los sujetos en los que se midió el grado de rigidez arterial por tonometría por aplanamiento, existe una disminución de la rigidez arterial estadísticamente significativa en pacientes con hipertensión arterial sistémica grados 2 y 3 en quienes se inició *de novo* tratamiento antihipertensivo con calcioantagonistas dentro de los primeros dos meses de tratamiento. Efecto que no se observó en pacientes en quienes se inició *de novo* tratamiento antihipertensivo con IECA/ARA2/BB.

Sin embargo, el efecto observado no se mantiene en los pacientes en quienes ya tenían tratamiento preexistente con calcioantagonistas, efecto que podría ser el resultado del mismo tratamiento preexistente en quienes la disminución inicial de la rigidez arterial no es valorable.

El presente estudio cuenta con ciertas limitaciones entre ellas, el tamaño de la muestra, el grupo heterogéneo en quienes se realizó el estudio, el tiempo de evaluación entre los grupos que promueven el seguimiento. Otro punto importante es el costo del dispositivo que, a pesar de ser un método sencillo, el precio del mismo podría limitar la realización de estudios posteriores.

Todo ello nos permitirá identificar áreas de estudio que requieren mayor tiempo de continuidad y evaluación para poder determinar si los calcioantagonistas, debido a su mecanismo de acción, generan una disminución de la rigidez arterial de forma definitiva y sostenida en comparación con el resto de fármacos antihipertensivos que podría reflejar a largo plazo una disminución del riesgo cardiovascular.

## REFERENCIAS

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial Grupo de Trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66 (10): 880.e1-880.e64.
2. Estadella C, Vázquez S, Oliveras A. Rigidez arterial y riesgo cardiovascular. *Hipertensión y Riesgo Vascular.* 2010; 27 (5): 203-210.
3. Wook J, Lee Y, Hyun J et al. Reference values for the augmentation index and pulse pressure in apparently healthy korean subjects. *Korean Circ J.* 2010; 40: 165-171.
4. Rhee M, Lee H, Bae J. Measurements of arterial stiffness: methodological aspects. *Korean Circ J.* 2008; 38: 343-350.
5. Cavalcante J, Lima J, Redheuil A. Aortic stiffness. Current understanding and future directions. *Journal of the American College of Cardiology.* 2011; 57 (14): 1511-1522.

6. Fortier C, Agharazii M. Arterial stiffness gradient. *Pulse*. 2015; 3: 159-166.
7. Bendersky M, Baroni M, Cruz M et al. Rigidez arterial ambulatoria. Un nuevo método para mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2011; 40 (2): 158-163.
8. Patvardhan E, Heffernan K, Ruan J et al. Augmentation index derived from peripheral arterial tonometry correlates with cardiovascular risk factors. *Cardiology Research and Practice*. 2011.
9. Hermidia A, López J, Calvo C. Medida no invasiva de la presión arterial central mediante tonometría por aplanamiento. Análisis de la onda de pulso. *Galicia Clin*. 2012; 73 (4): 161-168.
10. Hoffman B. Terapéutica de la hipertensión. In: Laurence B, Lazo J, Parker K, Editors. *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11<sup>a</sup> (ed), EUA: McGraw-Hill, Inc.; 2007, pp. 857-858.
11. Morr I, García C. Los antagonistas del calcio en la hipertensión arterial. *Revista Latinoamericana de Hipertension*. 2007; 2 (2): 59-64.