

Farmacodivulgación

BLOQUEADORES DE LOS CANALES DEL CALCIO: NOVEDADES SOBRE SU (IN) EFECTIVIDAD E (IN) SEGURIDAD*

Entre 1985 y 1995 en España el consumo de antihipertensivos se ha triplicado. El consumo de bloqueadores de los canales de calcio (BCCa) pasó de 3,8 a 25,8 DDD/1 000 habitantes y día (del 11 % de todos los antihipertensivos al 35 %), lo que constituye el 35 % del coste del tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial. Sin embargo, los BCCa han sido objeto de recientes controversias.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS BCCa

A pesar de la falta de pruebas referentes a su efecto sobre el pronóstico cardiovascular, los BCCa se han usado ampliamente en el tratamiento de la hipertensión. Su efecto cardiovascular primario es la vasodilatación arterial, de grado similar para todos ellos. Ésta origina una reducción de la presión arterial y un incremento del flujo coronario. La disminución de la presión arterial desencadena un reflejo simpático que da lugar a taquicardia y efecto inotrope positivo, más marcados con las dihidropiridinas de acción corta (como la nifedipina en formulación convencional), que con las de acción más prolongada (como las amlodipina, isradipina, nisoldipina o nitrendipina).

El verapamilo y el diltiacem tienen un marcado efecto inotrope negativo y depresor de la conducción auriculoventricular, que determina que no produzcan taquicardia.

BCCa EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Los resultados de los sucesivos ensayos clínicos han planteado la posibilidad de que los BCCa pudieran aumentar la mortalidad en esta indicación. En diversos metanálisis sobre el efecto de los BCCa en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica se ha demostrado que estos fármacos se asocian con un incremento no significativo de la mortalidad. Para la nifedipina este efecto adverso tiene relación con la dosis.

* Instituto Catalá de Farmacología, Universidad Autónoma de Barcelona
Fuente: Butlletí Groc 1998; mayo-junio; 11(3).

Aunque estos metanálisis han sido criticados sobre todo porque las poblaciones incluidas en cada ensayo clínico eran heterogéneas, lo cierto es que los datos disponibles indican de manera consistente que si la nifedipina tiene algún efecto sobre el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica, éste es perjudicial. En estos pacientes el verapamilo y el diltiacem disminuyen la incidencia de reinfarto pero no la mortalidad.

Un estudio sobre la práctica real de la prevención secundaria del infarto agudo del miocardio IAM en pacientes de edad avanzada, ha puesto de manifiesto los perjuicios que se causan por no prescribir el fármaco adecuado a cada situación. Solo se prescribía un bloqueador beta-adrenérgico al 21 % de los que habían sufrido un IAM y no presentaban contraindicaciones a estos fármacos. La probabilidad de recibir una prescripción de un BCCa era 3 veces mayor. Entre los pacientes que recibían un BCCa la mortalidad fue del doble (1,4 a 2,7 veces mayor) que entre los que recibían un bloqueador beta-adrenérgico.

EFICACIA DE LOS BCCA

En los últimos tiempos se han dado a conocer los resultados de 8 grandes ensayos clínicos en diversas afecciones cardiovasculares (sólo incluimos en esta condensación aquéllos en que intervino la nifedipina, que es el BCCa más usado en Cuba).

En el ensayo TIBET (Total Ischaemic Burden European Trial) publicado en 1996, se compararon el atenolol, la nifedipina y la combinación de ambos en 682 pacientes con angina crónica estable durante una media de 2 años. En el grupo tratado con nifedipina se registró una tasa de retiradas por efectos adversos del 40 % en comparación con el 27 % para el atenolol ($p = 0,001$).

El ensayo STONE (Shangai Trial of Nifedipine in the Elderly) había sido anunciado en un editorial como una demostración inequívoca del beneficio terapéutico de la nifedipina de acción prolongada en la hipertensión. Este producto de la RP China, de perfil farmacocinético desconocido, fue comparado con placebo. En realidad, el STONE no era ni tan solo un ensayo clínico, porque no hubo asignación aleatoria, y el propio diseño contravenía el principio de simetría que debe regir un ensayo clínico. Además, era dudosamente ético el grupo tratado con nifedipina pues debía alcanzar una presión arterial diastólica (PAD) < 90 mm Hg y una presión arterial sistólica (PAS) de 140-159 mm Hg, y si esto no se conseguía, se debía añadir captopril o un tiacídico. Por el contrario, el grupo no tratado (con placebo) solo recibía captopril o tiacida si la PAD era > 110 mm Hg o bien si la PAS era > 200 mm Hg.

BCCa E INCREMENTO DE LA MORTALIDAD

En un estudio de cohortes publicado en 1995, se apreció un incremento de la mortalidad del orden de 1,7 veces, en los pacientes tratados con nifedipina, en comparación con los tratados con bloqueadores beta-adrenérgicos. No se apreció incremento de la mortalidad en los tratados con verapamilo, diltiacem o IECA. Las dosis más altas de nifedipina se asociaron con una mayor mortalidad.

En otro estudio de cohortes de 3,2 años se registró una mortalidad de 8,5 % entre los tratados con BCCa, por 7,2 % entre los no tratados; esta diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente por falta de poder estadístico.

En otro estudio de casos y controles se observó que, en comparación con los pacientes tratados solo con bloqueadores beta-adrenérgicos, los tratados con BCCa de acción prolongada no presentaron un mayor riesgo de complicaciones, pero los tratados con BCCa de acción corta presentaron una morbimortalidad cardiovascular 3,9 veces mayor (1,2-13,1). El análisis tuvo que limitarse a tratamientos de no más de 6 meses de duración, de modo que no se puede concluir que los BCCa de acción prolongada no se asocian con un incremento del riesgo cardiovascular si se toman durante largo tiempo.

Un estudio reciente realizado en más de 14 000 mujeres hipertensas tratadas con diversos antihipertensivos ha mostrado que el uso de BCCa se asocia con un incremento del 65 % de riesgo de IAM y de la mortalidad global.

BCCa E INCREMENTO DEL RIESGO DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Un excelente estudio de casos y controles mostró que en pacientes hipertensos tratados con BCCa el riesgo de IAM es 1,6 veces (1,1 a 2,3) mayor que entre los tratados con bloqueadores beta-adrenérgicos o con diuréticos. Este riesgo aumentaba con la dosis.

Un segundo estudio, realizado en el Reino Unido, no identificó tal asociación, pero se pudo haber introducido un sesgo en la selección de los controles.

BCCa Y RIESGO DE HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL (HGI)

Un estudio de cohortes sobre este tema ha indicado que los BCCa -en este caso excepto la nifedipina- se asocian con un incremento del riesgo de HGI de 1,9 veces (de 1,2 a 2,8). Para el verapamilo el riesgo es de 2,4 (1,3-4,4) y para el diltiacem de 2,2.

Otro estudio de cohortes en pacientes de edad avanzada con fractura de cuello de fémur puso de manifiesto que las necesidades transfusionales perioperatorias son 6 veces mayores entre los usuarios de BCCa.

Se ha sugerido que los BCCa ejercen un efecto antiagregante plaquetario y antiespasmódico, que explica el incremento del riesgo de hemorragia.

BCCa Y RIESGO DE CÁNCER

Se han publicado hasta ahora 6 estudios sobre este tema.

En el primero, de cohortes en pacientes mayores de 70 años, se observó que, en comparación con los usuarios de bloqueadores beta-adrenérgicos, los de BCCa presentaban un riesgo de cáncer 2 veces mayor (1,2 a 3,5). El riesgo fue estadísticamente significativo para el verapamilo (2,5 veces) y la nifedipina (2,3 veces), pero no para el diltiacem.

El segundo, también de cohortes, en mayores de 70 años, con un mayor número de pacientes (5 052) y en parte con la misma población y en el mismo período que el anterior, reveló un incremento del riesgo de cáncer asociado con el uso de cualquier BCCa de 1,7 veces (1,3 a 2,3), significativo para el verapamilo (2,5 veces) y la nefedipina (1,7 veces), pero no para el diltiacem. El ajuste según los pacientes fueran no fumadores, exfumadores o fumadores no modificó los resultados.

En el tercer estudio, realizado en usuarios de BCCa, IECA y bloqueadores beta-adrenérgicos, en Gran Bretaña, se halló un riesgo relativo combinado para los BCCa de 1,27, en el límite de la significación estadística (de 0,98 a 1,63). El incremento del riesgo fue estadísticamente significativo para el verapamilo y el diltiacem, pero no para la nifedipina. Dado que no se observó relación entre la magnitud del riesgo y la duración del uso, los autores concluyeron que no creían que la asociación fuera causal y que sería preferible juzgarlo como no concluyente, aunque la tendencia de los resultados coincidía con la de los estudios previos.

En el cuarto estudio se examinó el riesgo de cáncer de mama en una cohorte de 3 198 mujeres mayores de 65 años. Entre las tratadas con BCCa la incidencia fue 2,6 veces superior que entre las no tratadas. El riesgo aumentaba a 4,4 veces entre las que habían iniciado el tratamiento con dosis altas, 4,5 entre las que también recibían suplementos de estrógenos y 8,5 entre las tratadas con estrógenos y BCCa convencionales, de liberación inmediata.

Si es real este nuevo efecto indeseado de los BCCa ha sido atribuido a una inhibición de la apoptosis, una forma de "suicidio celular" o "muerte celular programada" a pérdida celular no necrótica. La apoptosis puede ser inducida por numerosos factores, entre ellos un incremento de la concentración citosólica de calcio. El bloqueo de la entrada de calcio puede inhibir la apoptosis, pues inhibe un mecanismo natural de defensa del organismo contra el crecimiento de células cancerosas y actúa como un promotor de tumores.

IDENTIFICACIÓN DE SUBGRUPOS DE RIESGO: DIABÉTICOS

En los ensayos FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial) y ABCD (Appropriate Blood Pressure Control en Diabetes), que solo incluyeron pacientes diabéticos, se registró una mayor incidencia de IAM y de otras complicaciones cardiovasculares en el grupo tratado con una dihidropiridina de vida media larga, en comparación con un IECA.

Recientemente un reanálisis del ensayo MIDAS (Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study) ha mostrado que el incremento del riesgo cardiovascular asociado con la isradipina (comparada con la hidroclorotiacida) está en gran parte limitado a los pacientes con afectación del metabolismo glucídico.

Por otra parte, un reanálisis de los estudios de cohortes citados anteriormente, en los que se registró un incremento de la mortalidad, de cáncer, de hemorragia gastrointestinal y de hemorragia quirúrgica entre hipertensos de edad avanzada tratados con BCCa, ha puesto de manifiesto que el incremento de la mortalidad y del riesgo de cáncer se limita a los pacientes diabéticos, de modo que los hipertensos diabéticos tratados con BCCa tienen 3,3 veces (1,4 a 7,6) mayor probabilidad de morir y los tratados con cualquier BCCa tienen un

riesgo 3-4 veces mayor de desarrollar un cáncer en 5 años, en comparación con los tratados con bloqueadores beta-adrenérgicos, sin que se registren diferencias entre los no diabéticos. El riesgo de hemorragia también es mayor en los diabéticos, pero los datos disponibles no permiten afirmar que se limiten a estos pacientes.

Estos hallazgos son inesperados: los BCCa se recomendaban para el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes diabéticos, como alternativa a los diuréticos tiacídicos (por el riesgo de hiperglucemia) y a los bloqueadores beta-adrenérgicos (por el riesgo de supresión de los síntomas de hipoglucemia). En los diabéticos se han descrito cambios en la composición de las membranas celulares, que podrían favorecer la fijación de fármacos lipofílicos como los BCCa, de manera que su efecto farmacológico resultaría exagerado.

CONCLUSIONES

Sólo los diuréticos antihipertensivos tiacídicos y los bloqueadores beta-adrenérgicos han mostrado un efecto preventivo de la cardiopatía isquémica, el *ictus* y la mortalidad en ensayos clínicos. Para los pacientes con hipertensión y angina, los fármacos de primera elección son los bloqueadores beta-adrenérgicos; si los síntomas persisten se puede considerar la adición de nitratos.

Los numerosos estudios publicados en los últimos 3 años sobre la eficacia y la seguridad de los BCCa sugieren que estos deben estar contraindicados en pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica y en diabéticos.

Lic. Manuel Cué Brugueras
Centro de Información de Ciencias Médicas