

Hospital Clínicoquirúrgico «Hermanos Ameijeiras»

BLOQUEADORES DEL CALCIO. UN PROBLEMA ACTUAL

Dr. Luis Carlos Núñez Díaz, Dr. Manuel D. Pérez Caballero, Dr. Andrés González Montero y Dr. Alfredo Vázquez Vigoa

RESUMEN

El propósito de este trabajo fue revisar 3 artículos que de forma implícita condenaban el uso de los bloqueadores del calcio, los hacían responsables de un significativo aumento de la mortalidad cardiovascular. Se discutieron los artículos, se compararon con otros resultados de investigaciones realizadas en relación con estos fármacos y se demostró que lo encontrado con la nifedipina de acción corta no es aplicable a otros bloqueadores de los canales del calcio. Se concluyó con proposiciones de drogas, de este grupo farmacológico, más eficaces y seguras.

Descriptores DeCS: BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO/farmacología; BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO/uso terapéutico.

El estudio de los bloqueadores de los canales del calcio (BC) comenzó en 1960 cuando se comprobó que la prenilamina, usada como vasodilatador coronario, deprimía la función ventricular. En 1962, se reportó similar depresión ventricular con el uso de verapamilo.¹

En 1967, *Fleckenstein* atribuyó por vez primera, estas acciones a la inhibición del flujo de iones calcio al citosol, y en 1969, apoyado en los trabajos de *Rougier* y *Carabouf* con tejido auricular, introdujo el concepto de bloqueadores de los canales de calcio, así como la función del calcio en el proceso de acoplamiento que promueve la contracción del músculo liso vascular y cardíaco.²⁻⁴

Los BC son un heterogéneo grupo de drogas que tienen en común el bloqueo selectivo del flujo transmembrana del ión calcio, a través de los llamados canales lentos del calcio voltaje-dependiente tipo L, lo que interfiere el proceso de excitación-contracción calcio-dependiente.³

Estas drogas son reconocidas como magníficas opciones antihipertensivas y antianginosas, pero su eficacia y seguridad fue cuestionada a partir de 1995, lo cual generó una polémica que trascendió el mundo científico y movilizó al mundo de las compañías de la industria farmacéutica.

¿CÓMO COMENZÓ LA POLÉMICA?

En 1995, en un artículo formado por *Psaty* y otro posterior, de *Furberg*^{4,5} se sugirió que los pacientes hipertensos tratados con BC, tenían un riesgo mayor de sufrir infarto miocárdico agudo (IMA). El objetivo del estudio de *Psaty* fue observar la relación entre las diversas modalidades de tratamiento antihipertensivo y la ocurrencia de IMA.

Éste fue un estudio de casos y controles cuyas recomendaciones terapéuticas respecto a la hipertensión arterial (HTA), seguían los lineamientos del Cuarto Reporte del *Joint National Committee Norteamericano* que incluía entre los fármacos de primera elección, a los BC y aunque todas las otras drogas recomendadas en este reporte estaban representadas, sólo los BC de corta acción estaban disponibles para su uso rutinario, concluyendo, que los pacientes hipertensos estudiados tratados con betabloqueadores, tenían un riesgo inversamente proporcional de sufrir IMA en dependencia directa a la magnitud de la dosis empleada, mientras que los pacientes tratados con BC mostraron una relación directa; a mayor dosis de BC, mayor fue la ocurrencia de IMA.

Estos autores en sus respectivos trabajos discuten varios posibles mecanismos por los cuales excelentes antihipertensivos, como son los BC, se asocian con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, como la acción inotroponegativa, la arritmogenicidad, vasodilatación excesiva en el miocardio isquémico, redistribución del flujo coronario, reacción neurohumoral inadecuada, acciones prohemorrágicas y mal uso por parte de los pacientes por la necesidad de múltiples dosis.

En síntesis, concluyen diciendo que los hipertensos tratados con BC, tienen un riesgo relativo de sufrir IMA del 60 % en com-

paración con los tratados con otras drogas, sobre todo, si las dosis eran altas.

Los mismos autores reconocen la posibilidad del sesgo estadístico en sus trabajos, ya que en los estudios de casos y controles, el médico tratante no tiene idea de que sus enfermos van a ser incorporados en un estudio retrospectivo y seleccionan individualmente la terapéutica y la dosificación según sus criterios y predilecciones, sin que medie un protocolo guía.

De esta forma, cabe la razonable posibilidad de que en el trabajo de *Psaty*, las altas dosis de BC usadas fueran dictadas por la severidad de la HTA y, como es obvio, los pacientes con HTA severa suelen tener mayor número de complicaciones coronarias que los enfermos hipertensos con formas leves de la HTA.

Otro factor reconocido por los autores es que, pese a todos los ajustes que se realicen, en el método de casos y controles, no se pueden igualar todos los factores de riesgo de complicación cardiovascular y que los pacientes seleccionados como casos, es decir, los que sufrieron IMA, tenían cifras de tensión arterial (TA) más altas, cifras mayores de glicemia, mayor prevalencia de tabaquismo, sedentarismo y estrés, mayor colesterolemia y más evidencias previas de enfermedad cardiovascular, que los casos controles, es decir, los que no sufrieron IMA. En conclusión, eran pacientes con múltiples elementos de riesgo cardiovascular y por ello era de esperarse una mayor incidencia de IMA, independientemente del tratamiento antihipertensivo.

Por último, los únicos BC reseñados en el estudio de *Psaty*, eran los de acción corta, por lo que estas conclusiones no pueden ser automáticamente extrapolados a los BC de acción prolongada o las presentaciones galénicas de liberación controlada.

El estudio de *Furberg* fue el más polémico, tanto en la forma en que presenta sus conclusiones, tildada de sensacionalista, como por los propios resultados. Su trabajo incluyó un estudio aleatorio retrospectivo de prevención secundaria de IMA y muerte después de un síndrome coronario agudo (IMA o angina inestable). Este trabajo está también referido al uso de nifedipino de corta acción, lo que fue asociado a un aumento de la mortalidad en relación directa con la dosis, señala que 30-60 mg diarios no ejercieron efecto alguno sobre la mortalidad, pero que ésta se duplicó con dosis superiores a 60 mg diarios y se triplicó si la dosis sobrepasaba los 80 mg por día.

Los detractores de *Furberg* señalan que su estudio está viciado de origen por diversas causas, como son: selección arbitraria de la muestra, inclusión de ensayos de angina inestable en exclusión de contemporáneos como control, predisposición inicial contra los BC y hasta errores aritméticos.

Furberg justifica el efecto deletéreo del nifedipino de acción corta a grandes dosis, por la reacción adrenérgica inicial con aumento del consumo miocárdico de oxígeno, isquemia coronaria por fenómeno de robo coronario, arritmogenicidad y acción cardiodepresora con fallo de bomba, así como la acción prohemorrágica por inhibición plaquetaria, como causante de la muerte de los casos con síndrome coronario agudo.

El estudio de *Pahor*⁶ realizado en una cohorte de regontes hipertensos se basó en las drogas antihipertensivas usadas: betabloqueadores, verapamilo, diltiazem, IECA y nifedipino de acción corta.

Este estudio concluyó que la mortalidad general no fue diferente entre los que recibieron tratamiento con betabloqueadores, verapamilo e IECA. El grupo don-

de se usó diltiazem presentó un pequeño aumento de la mortalidad, en tanto los que usaron nifedipino tuvieron una mortalidad del 70 %, y esta mortalidad era también dosis-dependiente.

El trabajo de *Pahor* debe ser analizado con cautela, ya que el diseño observacional no es el apropiado para establecer la seguridad de un fármaco -como el autor reconoce- y en los estudios de casos y controles no es posible formar grupos comparables en cuanto a la existencia de otros factores de riesgo asociado, que puedan influir en la aparición de complicaciones clínicas. Luego el sesgo estadístico fue también introducido aquí, y las salvedades hechas a *Psaty* y *Furberg*, son también imputables a *Pahor*.

La principal objeción estadística a los 3 trabajos controversiales, fue que para que las conclusiones de una investigación retrospectiva sean útiles, deben tener un valor de probabilidad menor que 0,001, y tal rango de probabilidad no fue obtenido por ninguno de ellos.⁷

Algunos trabajos se han publicado en los que no se han obtenido resultados tan negativos como los de *Psaty* y *Furberg*. Ejemplo de ello es el estudio Stone en el que 1 632 hipertensos tratados con nifedipino, sólo se reportaron 4 casos de infarto cardíaco en 30 meses, según reportaron *Gong* y *Zhang* en 1996.⁸

Resulta significativo el informe del sub-comité *ad hoc* del Comité de Alianza de la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión, publicado en Journal of Hipertensión, No. 15 de 1997, en que concluye: «Las evidencias disponibles no prueban la existencia de efectos beneficiosos ni de efectos adversos de los antagonistas del calcio sobre los riesgos de los principales episodios de enfermedad coronaria, incluyendo infarto del miocardio mortal o no mortal y otras

mueres a causa de enfermedad de arteria coronaria». Este comité señala además, entre otras cosas, que las tendencias para el nifedipino parecen ser adversas en cualquier grupo de paciente, pero que los estudios realizados fueron en su mayor parte retrospectivos y por tanto dichas tendencias podrían estar exageradas o haber ocurrido al azar y selección y que se necesitan pruebas adicionales para confirmar las mismas.⁹

Abascal y colaboradores, en un informe de 7 años de seguimiento del estudio Framingham, reportaron que no hay evidencias de un aumento de la mortalidad en 400 hipertensos tratados con antagonistas del calcio y la mitad de esos casos tenía una historia de enfermedad coronaria.¹⁰

No obstante las objeciones anteriores, cabe señalar el uso injustificado de nifedipino/sublingual para el manejo inmediato del descontrol hipertensivo, y aunque los trabajos citados no dañan la reputación de los BC, resulta un hecho demostrado, que los de acción corta son incapaces de promover cardioprotección secundaria en la forma en que otras drogas sí lo han demostrado, así como, que el nifedipino de acción corta, puede precipitar eventos isquémicos y a dosis altas, incrementar la mortalidad coronaria en pacientes con IMA no mortal. Por lo tanto, el uso del nifedipino para el control inmediato de la TA por esta vía no es recomendable.¹¹

PROBLEMAS QUE PLANTEAN LOS BLOQUEADORES DE LOS CANALES DEL CALCIO

En este heterogéneo grupo de drogas se observan retos y precauciones en cuanto a su uso clínico en la atención farmacológica de la HTA y de la angina de pecho.

1. Baja biodisponibilidad oral y un importante efecto de primer paso. Ello con-

lleva la aparición de notorias variaciones interindividuales en los niveles plasmáticos, lo que obliga a individualizar las dosis.

2. Tienen una vida media plasmática corta —excepto amlodipino, lacidipino, felodipino y nisoldipino— que obliga a administraciones múltiples a lo largo del día con el fin de mantener niveles plasmáticos estables. Las administraciones múltiples no sólo dificultan el seguimiento del tratamiento del paciente hipertenso o anginoso, sino que conduce a marcadas variaciones de las concentraciones plasmáticas, pudiendo existir períodos en los que se registren concentraciones sub-terapéuticas, durante las que el enfermo no está protegido. En estas circunstancias, el olvido de una dosis deja al paciente sin cobertura terapéutica, lo que es particularmente importante en las primeras horas del día que siguen al despertar, cuando la incidencia de episodios de isquemia cardíaca, IMA y muerte súbita es máxima.
3. Lo ideal en el control de la HTA es una reducción paulatina y gradual de la TA. Por vía oral y sobre todo sublingual, la acción vasodilatadora del nifedipino y otros BC de acción corta, es muy rápida y desmedida, lo que aumenta la incidencia de reacciones adversas, con marcada activación refleja de los mecanismos neurohumorales compensatorios, lo que ejerce una potente acción trófica y mitogénica que acentúa los fenómenos de remodelación vascular en el individuo hipertenso.

De todo lo anterior se desprende que sería deseable disponer de BC con las siguientes características:

1. Mayor biodisponibilidad oral lo que facilita concentraciones plasmáticas es-

tables con mínimas variaciones interindividuales.

2. Acción vasodilatadora de aparición gradual y mantenida.
3. Que la acción vasodilatadora se alcance a dosis que no induzcan cardiodepresión: mayor vasoselectividad.

En 1988, el Comité Asesor de Drogas de la *Food and Drugs Administration* de los Estados Unidos (FDA) analizó las razones por las que los BC disponibles no eran ideales en el control antihipertensivo, comprobando que la causa estaba relacionada con la selección de un intervalo interdosos inadecuado.^{9,12}

Este análisis formuló un indicador aritmético llamado índice valle-pico, donde la mínima respuesta a la droga constituye el valle, mientras que la respuesta máxima es el pico, y estableció que para cada fármaco el efecto valle, debe ser al menos la mitad del efecto pico, para que la acción terapéutica persista 24 h. Aritméricamente el índice valle-pico debe tener un algoritmo mayor de 0,5.

Para alcanzar los objetivos anteriores, cumpliendo con un índice valle-pico mayor de 0,5 se han seguido 2 estrategias.¹³

1. Desarrollar formulaciones de liberación controlada:

Este problema trasciende más allá del dominio médico e interesa a las compañías farmacéuticas que se resisten a un cambio tecnológico que signifique pérdidas económicas. Actualmente se dispone de la forma galénica GITS (Gastro-intestinal therapeutic system) que permite la liberación a un ritmo controlado de los BC de acción corta, con lo que se logran concentraciones plasmáticas estables por 24 h, lo que

elimina las fluctuaciones de las concentraciones séricas, aumenta su biodisponibilidad y elimina los mecanismos neurohumorales compensatorios.^{13,14}

2. Desarrollar BC de vida media prolongada:
Aquí los modelos a mostrar son amlodipino, lacidipino y felodipino.

Amlodipino tiene magnífica absorción oral, con un efecto de primer paso menos intenso y lento, por lo que su biodisponibilidad es de un 60-85 %. Se une en un 98 % a las proteínas plasmáticas. Su alta fijación a las proteínas del plasma y su lento aclaramiento renal explican su larga semivida de eliminación. Su efecto vasodilatador es lento y progresivo, con un pico máximo a las 6-10 h, lo que se corresponde con el ritmo circadiano de la TA.¹⁵⁻¹⁷

Lacidipino tiene buena absorción oral, con una vida media corta, de 8 h, pero sus efectos persisten por 24 h, porque penetra muy lentamente en la membrana celular, donde se acumula, difundiendo luego gradualmente al canal que bloquea. Su remoción de la membrana celular es también lenta, lo que explica su acción vasodilatadora gradual y sostenida.¹⁸

Felodipino tiene una absorción oral del 100 % y su liberación se retrasa hasta 12 h, no obstante alcanza concentraciones plasmáticas máximas a las 5 h. Aunque su biodisponibilidad no es tan alta (15 %), tiene una gran unión a las proteínas del plasma (99 %), sin que ello signifique reacción de desplazamiento de otros fármacos. Tiene marcada vasoselectividad, adosándose a las membranas de las células diana, por lo que su efectividad no guarda relación con el volumen de distribución o su concentración plasmática. Posee además efecto natriurético, lo que confiere carácter nefroprotector.^{19,20}

CONCLUSIÓN

Lejos aún estamos de tener un BC que reúna todos los requisitos necesarios para que constituya la droga de primera opción en el manejo farmacológico de la HTA,

pero los ejemplos citados constituyen un gran paso de avance para el control de esta entidad, responsable a nivel mundial del primer y tercer escaño, en lo que a mortalidad se refiere, por ello, a pesar de no ser los BC drogas de primera elección, tampoco podemos condenar su uso ni prescindir de su presencia en nuestro arsenal terapéutico.

SUMMARY

The aim of this work was the review of three articles disapproving in an implicit manner the use of the calcium channel blockers, making them responsible for a significant increase of cardiovascular mortality. The articles were discussed, compared with other results from investigations related to these drugs, and it was demonstrated that what was found with the short action nifedipine is not applicable to other calcium channel blockers. It was concluded with propositions of more efficient and safe drugs from this pharmacological group.

Subject headings: CALCIUM CHANNEL BLOCKERS/pharmacology; CALCIUM CHANNEL BLOCKERS/therapeutic use.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Henry PD. Comparative pharmacology of calcium antagonists: Nifedipine, Verapamil and diltiazem. *Am J Cardiol* 1980;46:1047-58.
2. Fleckenstein A. Specific inhibitors and promoters of calcium action in the Excitation-contraction coupling of heart muscle and their role in the prevention or production of myocardial lesion. En: Harris P, Opie LH, ed. *Calcium and the heart*. London: Academic, 1971:135-88.
3. Goodman and Gilman, Hardman JG, Limbird LE, eds. Los antagonistas del calcio. En: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 19 ed. México: Editorial Sudamericana, 1997:848-858.
4. Psaty BM, Heckbert SR, Loeppell TD. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive treatment. *JAMA* 1995;274:620-5.
5. Furberg CD, Psaty BM, Meller JV. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:1326-31.
6. Pahor M, Gurainik JM, Corti M. Long-term survival and use of hypertensive medication in older persons. *Jamger Soc* 1945;43:1-7.
7. Mancia G, Zwieten PA van. ¿Qué tan seguros son los antagonistas del calcio en la hipertensión y en la enfermedad coronaria? *J Hypertens* 1996;14:13-7.
8. Gong L, Lhang W, Lhn Y, Zhus, II collaborating centers in the shanghai area, Kong D, et al. Shanghai treat of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996;14:1237-43.
9. AD-HOC. Sub-Committee of the Liaison Committee of the World Health Organization and the International Society of Hypertension. Effects of calcium antagonists on the risk of coronary heart disease, cancer and bleeding. *J Hypertens* 1997;15:1197-200.
10. Abascal V, Larson M, Evans J, Poli K, Levy D. Calcium channel blocker use is not associated with increased mortality. *Circulation* 1996;94:578.
11. Joint National Committee on Prevention. The sixth report. Detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;30:1-38.
12. Rose M, Mc Mahon FG. Some problems with antihypertensive drugs studies in the context of the new guidelines. *Am J Hypertens* 1990;3:151-5.
13. Tamargo Menéndez J. Aspectos farmacológicos de los canales del calcio. *Medicina* 1996;(725):1025-39.
14. Zanchetti A, Bianchi L, Amigoni S. Antihypertensive effects of nifedipine gastrointestinal therapeutic system on clinical and ambulatory blood pressure in essential hypertensives. *J Hypertens* 1993;11(5):334-5.

15. Palma Gamiz JL. Perspectivas futuras en el tratamiento de la hipertensión arterial en función de la curva circadiana. *Med Clin* 1991;97(2):61-71.
16. Meredith PA, Elliot ML. Amlodipine: clinical relevance of a unique pharmacokinetic profile. *J Cardiovasc Pharm* 1993;(22 A):6-8.
17. Poole-Wilson P. Amlodipine in chronic heart failure. *N Eng J Med* 1996;3(14):328-37.
18. Zito M, Abate G, Cervone C. Effects of antihypertensive therapy with lacidipiene on ambulatory blood pressure in the elderly. *J Hypertens* 1991;9(3):79-83.
19. Remington's pharmaceutical sciences. 18 ed. Mack Publishing, 1990(18):854-5.
20. Donselman PHJM, Edgar B. Felodipine: clinical pharmaco-kinetics. *Clin Pharmacol* 1991;21(6):418-30.

Recibido: 22 de junio de 1998. Aprobado: 30 de septiembre de 1998.

Dr. *Luis Carlos Núñez Díaz*. Hospital Clínicoquirúrgico "Julio Trigo". Calzada de Bejucal km 7, Arroyo Naranjo 9, Ciudad de La Habana, Cuba.