

Palabras clave

Hipertensión sistólica, angor pectoris, aterosclerosis.

Abreviaturas utilizadas

AC: antagonistas cálcicos
ACV: accidente cerebrovascular
AINE: antiinflamatorios no esteroides
ARA II: antagonistas del receptor de angiotensina
CV: cardiovascular/es
DHP: dihidropiridinas
HTA: hipertensión arterial
IC: insuficiencia cardíaca
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
PA: presión arterial
SRA: sistema renina-angiotensina
VM: vida media

Síntesis Inicial

Los AC en HTA disminuyen la resistencia periférica. Son potentes antihipertensivos, principalmente en pacientes con HTA sistólica. Son útiles en combinaciones sobre todo con IECA o ARA II.

Tienen acciones vasodilatadoras y antiespasmódicas en el lecho coronario.

Previenen eventos CV, no interaccionan con AINE, y tienen importantes propiedades antiaterogénicas.

Los principales efectos adversos son las cefaleas y los edemas maleolares.

INTRODUCCIÓN

Los AC son un grupo de drogas de química diferente, pero que comparten mecanismos de acción similares, pues disminuyen la velocidad de entrada del ion Ca^{++} a través de estructuras proteicas complejas de la membrana plasmática, llamadas canales de calcio.

Los canales L regulan la entrada cálcica al músculo cardíaco y liso vascular mientras que los canales T, que casi no se encuentran en miocardio contráctil, regulan la entrada de ion Ca^{++} también en músculo arteriolar, nódulo sinusal y algunas células de secreción hormonal.

Los AC de aplicación terapéutica en la actualidad actúan sobre canales L, y tienen como efectos generales de grupo: vasodilatación arteriolar y coronaria y potenciales acciones depresoras cardíacas mecánicas (visibles sobre todo en estudios in vitro, y muy poco en el paciente hipertenso) y eléctricas.

Los AC de diferente composición química se diferencian en la selectividad para diferentes tejidos, produciendo de esa manera, distintos efectos farmacológicos.

CLASIFICACIÓN QUÍMICA

Los AC se clasifican en 4 grupos según su origen químico, los 3 primeros actúan sobre canales L, y el cuarto sobre canales T:

- Fenilalquilaminas:** verapamil
- Dihidropiridinas:** nifedipina, felodipina, amlodipina, isradipina, barnidipina, lacidipina, lercanidipina, etc.
- Benzotiazepinas:** diltiazem.
- AC con acción a través de canales T:** Tetratol, mibefradil.
Este grupo no se utiliza actualmente en la práctica clínica

Los principales efectos diferenciales entre estos grupos de fármacos se enumeran en la tabla 119-1

FARMACOCINÉTICA

Las drogas más representativas de los 3 grupos químicos descritos, nifedipina, verapamil y diltiazem, poseen características farmacocinéticas similares:

1. Buena absorción oral (>90%)
2. Primer pasaje hepático importante
3. Biodisponibilidad plasmática del 30-40%
4. Gran unión a proteínas plasmáticas,
5. VM plasmática entre 3 y 6 hs
6. Metabolismo hepático.

Todas estas drogas tienen un primer pasaje hepático importante, salvo la amlodipina, siendo ésta una de las explicaciones de su mayor VM plasmática y acción prolongada.

La VM corta de las 3 drogas antes nombradas, ha incentivado la investigación de nuevas drogas ó nuevas formas farmacéuticas, que permitan su administración una sola vez al día, y entonces poder mejorar el cumplimiento del tratamiento, cubrir el peligroso ascenso matinal de la PA, y evitar, con efecto más homogéneo, los picos y valles de acción de las múltiples tomas diarias, que conlleva a fluctuaciones tensionales importantes, con los consiguientes reflejos adrenérgicos, lesivos para la integridad CV. La forma de cubrir 24 hs de acción con una monodosis, se logra de diferentes maneras:

- 1) VM plasmática prolongada: amlodipina (VM >30 hs)
- 2) Liposolubilidad: la lacidipina, barnidipina y lercanidipina son muy liposolubles, se concentran en la matriz lipídica de la membrana, y desde allí difunden lentamente a los canales logrando también efectos mayores a 24 hs
- 3) Formas farmacéuticas que liberan lentamente las drogas: logran concentraciones estables y acción prolongada, por ej. nifedipina OROS, diltiazem CD ó monodosis, verapamil monodosis (MD), etc.

En caso de insuficiencia renal, verapamil y diltiazem no necesitan cambios de dosificación, en cambio algunas DHP elevan su volumen de distribución y debe ajustarse sus dosis.

En las disfunciones hepáticas todos los AC deben ajustar y reducir dosis.

Los ancianos eliminan más lentamente los AC, probablemente por poseer menor flujo hepático, y las dosis deben ser menores.

Una interacción poco conocida sucede con el jugo de pomelo, que compite con el citocromo P450 intestinal, generando un menor primer paso intestinal y un pico plasmático más rápido y mayor, que puede ser peligroso para el paciente.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS

Los AC son vasodilatadores arteriolares, sin efectos sobre la circulación venosa, por lo que reducen la resistencia periférica, de allí los efectos antihipertensivos; son además antianginosos, por la acción antiespasmódica y vasodilatadora coronaria.¹

La máxima respuesta antihipertensiva se observa en pacientes con renina y angiotensina bajas, y en pacientes añosos, en los que tienen un efecto importante sobre la PA sistólica.

Los AC actúan principalmente en lechos con mayor vasoconstricción, o sea cuando la resistencia periférica está más elevada (son más antihipertensivos que hipotensores) por eso son raros los casos de hipotensión en pacientes no hipertensos, como algunos pacientes coronarios en tratamiento. Con AC se observa una buena correlación concentración (dosis)-efectividad y es interesante entonces que la respuesta a la 1er dosis predice bastante bien el efecto a largo plazo.

Los AC, son efectivos antiespasmódicos coronarios (Prinzmetal), y poseen efecto natriurético propio (sobre todo las DHP) por lo que su sinergia antihipertensiva con diuréticos es poco importante.

Como respuesta refleja a la vasodilatación y sobre todo con las DHP de acción rápida, se observa una hiperactividad simpática con taquicardia. Esta respuesta es menor con AC no DHP como diltiazem y con las DHP de comienzo de acción lento. Este efecto disminuye en los tratamientos crónicos. Esta respuesta refleja puede ser peligrosa en pacientes

Tabla 119-1. Efectos farmacológicos de los antagonistas cálcicos

EFFECTOS	DIHIDROPIRIDINAS	DILTIAZEM	VERAPAMIL
<i>Dilatación arteriolar</i>	++++	++	++
<i>Dilatación coronaria</i>	++++	++	++
<i>Post-carga</i>	(--)	(-)	(-)
<i>Contractilidad miocárdica</i>	0	(-)	(-)
<i>Frecuencia Cardíaca</i>	+ (Agudo) 0 (Crónico)	(-) ó 0	(-) ó 0
<i>Conducción A-V</i>	0	(-)	(--)
<i>Automatismo S-A</i>	0	(--)	(-)

con aterosclerosis coronaria o cerebral, por lo que se contra-indica el uso de DHP de acción rápida ó inmediata, por ej. nifedipina sublingual, y se preferirán las formas orales para evitar picos importantes, aún en las urgencias.

EFFECTOS CARDÍACOS

Los efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos (ver mecanismo de acción) se evidencian más con verapamil y diltiazem, pues éstas drogas poseen una acción vascular y cardíaca más balanceada. La contractilidad cardíaca no se afecta, salvo en pacientes con IC. No reducen la capacidad al ejercicio si no hay disfunción sistólica.

El cronotropismo negativo de los no DHP, puede llegar a una reducción de 10% de la frecuencia cardíaca que puede ser de utilidad en coronarios, al generar una reducción del doble producto

Diltiazem y verapamil reducen la conducción sinoauricular y auriculoventricular, sobre todo esta última, por lo que pueden ser usados en arritmias supraventriculares, agudas y crónicas.

Verapamil puede favorecer la conducción en vías accesorias, por lo que no se debe usar en síndromes de preexcitación con respuesta ventricular rápida.

En pacientes hipertensos hipertróficos, los AC han probado reducir la masa ventricular izquierda. En metaanálisis comparativos, para similar descenso tensional, el poder antihipertrófico de los AC ha demostrado ocupar un lugar destacado, después de los bloqueantes del SRA, y algo mejor que diuréticos y bloqueantes beta.

EFFECTOS ANTIATEROGÉNICOS

La sobrecarga cálcica en pequeñas arterias induce cambios estructurales y funcionales, similares a los observados en aterosclerosis.

Los AC, principalmente las DHP, reducen las áreas con placas en animales alimentados con dietas ricas en colesterol.

Existen varios probables mecanismos antiaterogénicos de los AC, que enumeraremos en forma sucinta, y que se suman al efecto mecánico protector vascular que surge simplemente de reducir la presión:²

- Disminución de la oxidación, de la captación (menor expresión de moléculas de adhesión), y de la esterificación de colesterol LDL, y menor formación de células espumosas, así como menos incorporación de colesterol a la placa.
- Antiproliferación y migración celular muscular lisa, reducción de agregación plaquetaria, y de los niveles plasmáticos de endotelina.
- Aumento en la biodisponibilidad de óxido nítrico e inhibición de la proteinquinasa C, ambos cambios son correctores de la disfunción endotelial,
- Las DHP aumentan la cantidad de células progenitoras endoteliales circulantes, parámetro correlacionado con corrección de la disfunción endotelial.

EFFECTOS RENALES

Los AC aumentan el flujo plasmático renal, por vasodilatación aferente, e incremento de la presión de filtración glomerular, lo que facilita la natriuresis. Disminuye la fracción filtrada y la reabsorción tubular de sodio.

Los no DHP reducen la proteinuria, probablemente por mejorar la permeabilidad glomerular, y por bajar la presión de perfusión renal.

La nefroprotección se observa como resultado de un potente efecto antihipertensivo.

USO CLÍNICO

Todos los AC son antihipertensivos efectivos, con una eficacia (porcentaje de pacientes controlados con monodrogas) entre el 60 y 65%.

En estudios comparativos con otros grupos de drogas como el *TOHMS (Trial of Hypertensive Medications Study)* y otros, las DHP muestran una eficacia algo superior a los demás, siendo ésta, la potencia, una de las características diferenciales de este grupo de fármacos. Muestran mayor eficacia en pacientes más severos, y pocos efectos en los normotensos, lo que significa una ventaja clínica.

La utilización de AC en asociación con dieta hiposódica o diuréticos es controvertido ya que no se observa la sinergia presente con otras drogas, probablemente por el leve efecto natriurético propio de las DHP, y en menor medida, las no-DHP.

El espectro de los pacientes hipertensos que responden a los AC es muy amplio, pero su efectividad es aún mayor en gerontes y pacientes con HTA sistólica, cuya base fisiopatológica es el aumento de la rigidez de las grandes arterias.³ Los AC, junto con las tiazidas son los grupos de antihipertensivos que han demostrado mayor eficacia antihipertensiva y también mayor prevención de eventos cardio y cerebrovasculares, como lo prueban los estudios *Syst-EUR (Systolic Hypertension in Europe)* y *Syst-CHINA (Systolic Hypertension in China)*. Debido a éstos resultados, distintos grupos de expertos sugieren que en pacientes hipertensos sistólicos se comience el tratamiento con éstas drogas.⁴⁻⁵⁻⁶

Los AC son drogas neutras desde el punto de vista metabólico, por lo que son útiles en diabéticos, dislipémicos y pacientes con resistencia insulínica, en los que no entorpecen el manejo clínico.

Su potencia antihipertensiva lo que los hace muy útiles en las asociaciones de drogas, sobre todo en hipertensos refractarios o difíciles de manejar. La asociación de DHP con bloqueantes del SRA es muy efectiva, como antihipertensiva y como preventiva de eventos CV (*ASCOT, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* y *ACCOMPLISH, Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension*). Distintos trabajos demuestran que la incidencia de edemas relacionada con el uso de AC, disminuye cuando estas drogas son combinadas con fármacos que actúan sobre el SRA. Esta combinación de dos grupos terapéuticos distintos, pero ambos con potencia-

lidad correctiva de disfunción endotelial y antiaterogénica, es de gran interés en la terapéutica CV actual.

El uso de los AC se extiende a hipertensos con enfermedades concomitantes como cardiopatía isquémica, insuficiencia vascular periférica, asma, EPOC, enfermedad renal crónica, miocardiopatía hipertrófica, hipertrofia ventricular izquierda, arritmias supraventriculares (verapamil) y angina variante.

En tratamientos crónicos se prefieren los AC con comienzo de acción lento y efecto duradero, sin fluctuaciones por 24 ó más hs, para poder ser administrados una vez al día.

Los resultados del estudio *INSIGHT (International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment)*, confirmaron la eficacia de las DHP de acción prolongada. Se usó nifedipina Oros vs diuréticos en la reducción de la morbimortalidad CV en hipertensos con algún factor de riesgo agregado, lo que remeda los pacientes de nuestros consultorios. En éste estudio se logró una reducción importante del 50% del riesgo de eventos CV.⁷

En los metaanálisis sobre el valor comparativo preventivo de eventos CV de distintos grupos de antihipertensivos,⁸⁻⁹⁻¹⁰ las conclusiones respecto a la utilidad de los AC fueron:

- Los AC son más eficaces en la prevención de ACV, y eventos CV.
- Comparados con otras drogas (IECA, diuréticos, bloqueantes beta) no hay diferencias significativas en la prevención de dichos eventos, salvo que han demostrado ser menos eficaces en la prevención de insuficiencia cardíaca
- Todos los análisis muestran una importante e interesante tendencia sobre la mayor prevención de ACV, siendo los mejores resultados con DHP. Además, las estadísticas sugieren que el efecto es independiente del descenso tensional.

En el estudio *ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)*, la amlodipina, mostró similar valor preventivo coronario que clortalidona y lisinopril.

En 2004, se publicaron 2 megaestudios, que también aportan luz al conocimiento del valor preventivo de los AC.

El estudio *VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation)* comparó valsartan, hasta 160 mg/d vs amlodipina, hasta 10 mg/d, en un gran número de hipertensos de alto riesgo de eventos (14000 pacientes). Ambas drogas mostraron valor preventivo, reduciendo un 35% los eventos CV. Este estudio ratificó el lugar importante de los AC como drogas preventivas de eventos relacionados a la aterogénesis en hipertensos. En el *VALUE*, el valsartan previno mejor la aparición de nuevos casos de diabetes. Para este efecto los AC parecen ocupar un lugar intermedio entre los diuréticos (menos acción) y bloqueantes del SRA (más acción).

En el estudio *ASCOT*, realizado en el norte de Europa, los hipertensos que recibieron amlodipina y perindopril, tuvieron menos eventos aterotrombóticos vs los que recibieron atenolol y tiazidas, lo que obligó a una suspensión precoz de dicho estudio.

Por último, en pacientes coronarios, los estudios *ACTION (A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS, nifedipina oros vs. placebo)* y *CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, amlodipina vs enalapril vs placebo)* estudiaron la seguridad y eficacia de agregar AC al tratamiento completo que recibían previamente pacientes coronarios crónicos estables.

El *ACTION* probó, que las DHP de acción prolongada (nifedipina oros) no aumentan el riesgo coronario, y reducen el objetivo compuesto del estudio (eventos vasculares y procedimientos).¹¹ Además, probablemente dado su efecto de reducción tensional, reduce 29% los nuevos casos de IC. Los pacientes hipertensos incluidos en el estudio tuvieron aún mejores resultados preventivos, lo que sugiere que en hipertensos coronarios la PA debería ser descendida enérgicamente, y la meta tensional debería ser inferior a 130/80 mm Hg.

El estudio *CAMELOT*¹² comparó amlodipina 10 mg, enalapril 20 mg y placebo, en 1900 pacientes coronarios tratados previamente (incluyendo betabloqueantes, estatinas, aspirina, etc.) y con PA diastólica inferior a 100 mm Hg. Se evaluaron los eventos CV en un seguimiento de 2 años. La PA Sistólica/PA Diastólica se redujo en forma similar con amlodipina y enalapril 5/2,5 mmHg, y no se redujo con placebo. Los eventos CV se presentaron en un 16,6% con amlodipina, en un 20,2% con enalapril, y en 23,1% con placebo. La comparación de amlodipina vs placebo fue altamente significativa ($p < 0.003$) y hubo una reducción de 27% de necesidad de revascularización coronaria. Un subgrupo de 274 de éstos pacientes fueron evaluados con eco intracoronario valorándose el cambio en el volumen de las placas ateroscleróticas. La evaluación intracoronaria mostró una progresión de las placas en la rama con placebo y no con amlodipina siendo la diferencia más significativa en los pacientes con mayor PA. Estos hallazgos sugieren un enlentecimiento del proceso aterogénico con amlodipina. Los resultados de *CAMELOT* ratifican la utilidad de agregar un AC de acción prolongada, al tratamiento de pacientes coronarios ya tratados con betabloqueantes, aspirina y estatinas.¹

Finalmente, en el estudio *INVEST (International Verapamil SR-Trandolapril Study)*, los AC no-DHP demostraron demostrar ser equivalentes al atenolol en pacientes hipertensos con enfermedad coronaria, con un adecuado perfil de seguridad y eficacia.

EFFECTOS ADVERSOS

Los mas frecuentes son secundarios al efecto vasodilatador y se observan más con DHP, que tienen, como fue descripto, vasosselectividad.

Los mas comunes son cefaleas, edemas de miembros inferiores (secundarios al llamado efecto dique -arteriolo-dilatación sin venodilatación- en la microcirculación), palpitaciones, enrojecimiento cutáneo, calor facial, sangrado de encías.

Verapamil puede causar constipación pertinaz, sobre todo en ancianos.

Se han descrito bradicardia y bloqueo AV en pacientes que reciben diltiazem o verapamil en dosis importantes, aunque son raros. Hace algunos años, algunas publicaciones sugirieron una asociación entre el uso de AC de vida media corta y cáncer, así como con aumento de hemorragias, sobre todo en gerontes. Posteriormente, estudios detallados han descartado estas asociaciones.

Las principales interacciones farmacológicas que incluyen a los AC se expresan en la tabla 119-2.

PRINCIPALES INDICACIONES DE LOS AC EN HTA:

- HTA de alto riesgo,
- Hipertensos Gerontes sobre todo con HTA sistólica aislada,
- Angina pectoris estable (en general asociados con bloqueantes β),
- En asociaciones de drogas en hipertensos de difícil control y refractarios
- Fenómeno o Enfermedad de Raynaud
- Angina Variante (Prinzmetal)
- Enfermedad vascular periférica.
- Migraña
- Hipertensos en diálisis,
- Hipertensos tratados con AINE.
- Hipertensos con colon irritable (verapamil)

Precaución: diltiazem y verapamil en combinación con bloqueantes β .

Contraindicaciones: diltiazem y verapamil en trastornos de conducción e insuficiencia cardíaca. AC de acción corta en tratamientos crónicos.¹³

Bibliografía sugerida

1. Bendersky M, Kuschnir E. Controversias con antagonistas cálcicos. Rev Fed Arg Cardiol 1997; 26 (3), 309-321
2. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L y col. Effect of calcium antagonist or beta blockade treatment on nitric oxide-dependent vasodilation and oxidative stress in essential hypertensive patients. J Hypertens 2001; 19(8): 1379-1386.
3. Morgan TO, Anderson AIE, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. Am J Hypertens. 2001; 14: 241-247.
4. Forette F, Seux ML, Staessen JA y col. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet. 1998; 352:1347-1351.
5. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH y col, for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. N Engl J Med 1999; 340:677-684.
6. Liu L, Wang LG, Gong L y col., for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative. Comparison of active treatment and placebo in old Chinese patients with isolated systolic hypertension. J Hypertens. 1998; 16:1823-1829.
7. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A y col. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356:366-372
8. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362:1527-1535.
9. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Lancet 2000; 356:1955-1964.
10. Opie LH. Calcium channel blockers in hypertension: reappraisal after new trials and major meta-analyses. Am J Hypertens. 2001;14:1074-1081
11. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA y col. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. Lancet 2004; 364:849-857.

Tabla 119-2. Interacciones farmacológicas de importancia clínica de los antagonistas cálcicos

Fármaco que interacciona	Antagonista cálcico (AC)	Resultado
Digoxina	Verapamil	Aumenta 40-90% concentración de digoxina
Digoxina	Verapamil-Diltiazem	Trastornos de conducción
Alfa-bloqueantes	Todos	Hipotensión excesiva
Quinidina	Verapamil	Hipotensión excesiva
Beta-bloqueantes	Dihidropiridinas	Aumenta concentración de beta-bloqueantes
Beta-bloqueantes	Verapamil-Diltiazem	Trastornos de conducción-Disfunción sistólica
Carbamazepina	Verapamil-Diltiazem	Aumenta concentración de carbamazepina
Inductores enzimáticos (fenitoína, rifampicina)	Todos	Reducen la biodisponibilidad del AC
Ciclosporina	Todos	Aumenta niveles plasmáticos de ciclosporina
Cimetidina	Todos	Aumenta niveles plasmáticos del AC

12. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P y col; for the CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292:2217-2226.
13. Effects of calcium antagonists on the risk of coronary heart disease, cancer and bleeding. Ad Hoc Subcommittee of the Liaison Committee of the World Health Organization and the International Society of Hypertension *J Hypertens* 1997; 15 (2): 105-115.