

Los antagonistas cálcicos

Los iones calcio tienen una importancia fundamental en la regulación del sistema cardiovascular. Por un lado, actúan en el proceso de contracción miocárdica, un proceso por el cual se produce la eyección sanguínea, y por el otro también actúan sobre la resistencia vascular periférica, regulando el tono vascular. Afortunadamente, las drogas antagonistas cálcicas ejercen sus efectos sobre el tono vascular a concentraciones muchos menores que las necesarias para producir su efecto depresivo sobre la contracción miocárdica y sobre la conducción auriculoventricular.

El enorme interés suscitado por estas drogas es bien representado por la publicación de tres trabajos en este número de la Revista. Estos trabajos están dirigidos a aspectos fundamentales en la terapéutica cardiovascular, como son: el efecto de estas drogas en la angina de esfuerzo y en la hipertensión arterial. El tercer trabajo encara el problema de mejorar la farmacocinética de la droga nifedipina a través de una preparación de acción prolongada.

Los bloqueantes cálcicos son efectivos en los síndromes anginosos tales como la angina de Prinzmetal, angina de esfuerzo con elevación del segmento ST, la angina de umbral variable y la angina en el período postinfarto inmediato. En estos síndromes el espasmo coronario ha sido implicado como uno de los mecanismos fundamentales en su producción, y se ha propuesto como mecanismo de acción de estas drogas, en la angina inestable, la disminución del tono vascular con el resultante aumento en el flujo sanguíneo coronario. Otros mecanismos propuestos son: la disminución del trabajo miocárdico a través de la reducción de la postcarga, así como en el metabolismo del corazón a través de cambios celulares en la lipólisis.

La efectividad de los bloqueantes cálcicos en el tratamiento de la angina inestable ha sido recientemente avalada por estudios controlados tales como el de Gerstenblith y colaboradores,² del Johns Hopkins, para la nifedipina.

El estudio de Gerstenblith y colaboradores demostró que en un período de cuatro meses la adición de nifedipina al tratamiento médico con betabloqueantes y nitritos fue beneficiosa, tanto en el control del dolor como en la prevención del

infarto de miocardio y la muerte súbita en pacientes con angina inestable.

Estos efectos fueron aún más significativos en aquellos pacientes con elevación del segmento ST. Este grupo de pacientes serían los que tienen asociado en un componente de espasmo en la fisiopatogenia de la angina. Aunque es difícil de determinar, aproximadamente un tercio de los pacientes con angina de reposo tienen elevación del segmento ST sugestivos de un componente de espasmo.

Otros investigadores, como Masseri,³ diferencian los efectos de los bloqueantes cálcicos en distintos tipos de angina, frecuentemente catalogados como inestables: así, pacientes con angina de reciente comienzo y/o episodios de frecuencia progresiva de angina de reposo parecen responder mucho mejor que aquellos con angina de reposo cuya angina es de larga data y se ha ido haciendo lentamente progresiva.

El trabajo de Aptekar y colaboradores evalúa el efecto de la nifedipina en pacientes con angina estable, mediante un nuevo índice ergométrico de eficiencia miocárdica, a través de un ensayo agudo y crónico. Los autores muestran una mejoría en el índice de eficiencia miocárdica, el cual relaciona el trabajo cardíaco con el consumo de oxígeno representado por el doble producto frecuencia cardíaca presión sistólica normalizada, para el área corporal. Este trabajo corrobora otros trabajos de la literatura en los cuales se muestra prolongación del tiempo de ejercicio, del tiempo de aparición de la depresión del segmento ST y/o angina, que coinciden en señalar que mientras la droga incrementa la capacidad de trabajo, no modifica el consumo de oxígeno.

El mecanismo por el cual estas drogas ejercen su efecto en la angina estable permanece desconocido, y los mecanismos propuestos son varios.^{1,4} La nifedipina puede llevar a una disminución de la postcarga, por una reducción en la presión arterial, lo cual resulta en una disminución de la tensión parietal, así como de la resistencia extramural coronaria. Algunas drogas, como el verapamil y el diltiazem, pueden reducir aún más el consumo de oxígeno a través de reducciones de la contractilidad y la frecuencia cardíaca. Algunos autores han propuesto que las drogas bloqueantes cálcicas también podrían mejorar la angina

estable a través de un aumento del flujo coronario. Durante la isquemia, el sistema arteriolar en el área postestenótica está máximamente dilatado; sin embargo, el flujo está reducido, debido a una resistencia vascular incrementada; con el verapamil la resistencia vascular disminuye y el flujo aumenta, y lo mismo parece ocurrir con el diltiazem.

La nifedipina provoca una inhibición parcial de la autorregulación, previniendo un aumento en la resistencia arteriolar del área postestenótica, y de allí que el oxígeno que llega a la zona es ligeramente mayor que lo demandado. Es de importancia hacer notar que no se produce un fenómeno de robo, ya que el flujo aumenta en forma ligera: sólo 20% en reposo, y un poco más durante el ejercicio en las zonas sanas, con respecto a las enfermas.

Esto contrasta con lo que pasa con el dipiridamol, donde el incremento de flujo en reposo es de aproximadamente 100% en las zonas sanas con respecto a las enfermas, usando al máximo la reserva coronaria, sin aumentar durante el marcapaseo y el ejercicio, llevando a un robo de flujo desde zonas isquémicas a las normales.

Es interesante contrastar el efecto de la nifedipina con otras drogas antianginosas, durante el marcapaseo. Cuando se marcapasea a un paciente y se le administra nitroglicerina o propranolol, se produce una caída del flujo coronario en las zonas normales e isquémicas; esta caída de flujo es debida a una caída en la postcarga para la nitroglicerina y de la contractilidad para el propranolol, la cual resulta en una disminución del consumo de oxígeno con la consiguiente reducción en el flujo coronario. En contraste con la nitroglicerina y el propranolol (que previenen la isquemia por una caída en el consumo de oxígeno), la nifedipina también actúa aumentando el oxígeno que llega a las áreas isquémicas (aunque tengan el consumo de oxígeno deprimido) por aumento de flujo. Otro posible mecanismo es la abolición de la respuesta vasoconstrictora al frío, contrastando con los betabloqueantes, que promueven la vasoconstricción arteriolar inducida por el test presor del frío.

El último trabajo, por Del Río y colaboradores, estudia los efectos antihipertensivos agudos sobre la hipertensión arterial.

Este trabajo tiene gran importancia práctica, ya que, como los autores lo enfatizan, es frecuente la situación clínica donde la tensión arterial necesita ser rápidamente controlada.

Los resultados con nifedipina sublingual son excelentes, ya que con 10 a 20 mg se consigue un efecto que comienza a los 6-8 minutos y es máximo a los 15 minutos.

Además de los efectos agudos, la nifedipina tiene efectos antihipertensivos sostenidos y es una excelente droga para usar en asociación con otras drogas en pacientes con hipertensión refractaria.⁵ Parte del beneficio de la nifedipina radica en la capacidad de promover excreción de agua y sodio mientras deja la excreción de K^+ sin cambios.⁶ Buhler y colaboradores⁷ han hecho una interesante observación, y es que los bloqueantes cálcicos nifedipina y verapamil muestran un beneficio específico en la hipertensión del anciano, en quien hay un aumento de la vasoconstricción periférica que es calcio-dependiente. Así, este autor encuentra mejor respuesta al verapamil en pacientes viejos con renina baja, los cuales responden pobremente al propranolol.⁷

El perfil farmacocinético de la nifedipina con una vida media relativamente corta hace que requiera tres a cuatro tomas diarias para el tratamiento de la hipertensión y angina, debido a que estos pacientes requieren tratamiento prolongado y frecuentemente descuidan la toma de medicación al requerirse varias tomas diarias.

En este número de la Revista, Menna y colaboradores estudian una nueva forma galénica de la nifedipina de acción prolongada que permitió el control de la HTA en la mayoría de los pacientes hipertensos leves estudiados en un estudio con diseño abierto con comparación intraindividual frente a placebo. El estudio muestra una variabilidad en las dosis requeridas para controlar la TA de 20 a 60 mg. Estas diferencias pueden ser debidas a la respuesta antihipertensiva a la droga o a variabilidad farmacocinética de la preparación, lo cual no se puede discriminar debido a que en el estudio no se realizaron niveles sanguíneos de la droga. Sin embargo esta preparación parece promisoría en el tratamiento de pacientes hipertensos que requieren tratamiento prolongado. Un estudio doble ciego sería deseable para fortificar los datos obtenidos en el estudio de Menna y colaboradores.

Como se desprende de las consideraciones previas, esta familia de drogas es muy heterogénea, difiriendo en sus acciones farmacológicas y sus efectos fisiológicos sobre el sistema cardiovascular, así como en su estructura química. Esto es claramente ejemplificado en los datos recientemente obtenidos acerca del mecanismo de unión de estas drogas en las membranas celulares⁸ usando nitrendipina marcada. Así, drogas como la nifedipina inhiben la unión de la nitrendipina marcada en un solo sitio, el verapamil lo inhibe en un 50% y el diltiazem no lo inhibe, o aun lo estimula, sugiriendo que estas drogas pueden afectar la membrana celular en distintos sitios. De lo expuesto se puede afirmar

que el descubrimiento de los antagonistas cálcicos constituye un avance mayor en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y quizás en otras áreas de la farmacología.

Dr. Rubén Zito

BIBLIOGRAFIA

1. Braunwald E: Mechanism of action of calcium channel-blocking agents. *New Engl J of Med* 307: 1618-1627, 1982.
2. Gerstenblith G et al: Nifedipine of instable angina pectoris: a double blind randomized trial. *N Engl J of Med* 306: 885-890, 1982.
3. Parodi O, Simonetti IL, Abbate A, Maseri A: *Am J Cardiol* 50: 923-928, 1982.
4. Lichtlen PR, Engel J, Raffinbeul W: Calcium entry blockers especially nifedipine in angina of effort. Possible mechanisms and clinical implications. *In* Opie LH (ed): *Calcium antagonists and cardiovascular disease*, pp 221-236. Raven Press, New York, 1984.
5. Opie LH, Jee LD: Nifedipine expanding indications in hypertension. *In* Opie LH (ed): *Calcium antagonists and cardiovascular disease*, pp 333-337. Raven Press, New York, 1984.
6. Buhler Er, Hultien UL, Krowski W, Boll P: *Clin Sci* 63: 4395-4425, 1982.
7. Schwartz A, Raira N: *Circ Res* 52 (II): 1981, 1983.