

## REVISION DE LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO EN FUNCION DE SU FARMACOLOGIA CLINICA

Dra. Hilda L. Montrull\* - Dr. Carlos I. Meirovich\*\*

El Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud ha publicado nuevas recomendaciones (TIPS enero/87).

Desde el punto de vista clínico los antagonistas del calcio difieren en sus efectos sobre los tejidos cardíacos y extracardíacos. Aún no se ha establecido para algunos de ellos su utilidad como agentes terapéuticos; para otros las evidencias constatadas son aún insuficientes.<sup>(59)</sup>

El Comité ha realizado con la ayuda de farmacólogos clínicos, cardiólogos y neurólogos una reclasificación en función de la interacción con el receptor específico y su mecanismo de acción a nivel celular (tablas I y II). La relación estructura-actividad no es predictiva de su mecanismo ni de su eficacia.

Es conveniente recordar que el ion  $Ca_2^+$  interviene activa y reiteradamente en mecanismos fisiológicos a través de toda la escala biológica.<sup>(46)</sup>

La polarización y la despolarización conectadas a la conducción nerviosa miocárdica, así como en la coagulación sanguínea, son ejemplos claros.

Su papel en la contracción muscular, en la liberación de autacoides y en la activación de metaloenzimas, sustentan la "hipótesis cálcica".

Glossman y col. ya advirtieron<sup>(22)</sup> "que los canales de calcio podrían ser más universales que los de sodio".

La contracción de cualquier músculo depende de la disponibilidad intracelular de  $Ca_2^+$ . Las células del músculo esquelético tienen depósitos de  $Ca_2^+$  que proveen suficientes iones para generar su contracción; en cambio en los músculos liso y cardíacos los depósitos de  $Ca_2^+$  intracelular son básicamente dependientes del influjo extracelular del ion.<sup>(18)</sup>

El  $Ca_2^+$  de la membrana juega un importante rol en la contracción del músculo vascular. Su retículo sarcoplásmico está escasamente desarrollado, y la contracción responde a la estimulación alfa-adrenérgica; la unión ligando-receptor libera pequeñas cantidades de  $Ca_2^+$  de las membranas y su ingreso al retículo sarcoplásmico gatilla un incremento del influjo cálcico. O sea que la mayor cantidad del  $Ca_2^+$  disponible para la contracción vascular proviene de la reserva extracelular.<sup>(18)</sup> (figura 1).

En el músculo cardíaco, las mitocondrias utilizan energía acumulada proveniente del metabolismo aerobio para bombear  $Ca_2^+$  desde esas organelas hacia el citosol. La mitocondria expuesta a concentraciones crecientes de calcio, emplea más energía para transferir el ion; responde a funciones homeostáticas como en otras células, y expulsa constantemente calcio contra gradiente. En cambio, la bomba sarcoplásmica atiende específicamente a funciones musculares<sup>(25)</sup> (gráfico 1).

TABLA I  
Perfil farmacodinámico de los antagonistas cálcicos (WHO)

*Bloqueantes selectivos de los canales lentos del  $Ca_2^+$*

- Verapamilo I
- Nifedipina II
- Diltiazem III

*Bloqueantes no selectivos de los canales cálcicos*

- Flunarizina IV
- Premilamina V
- Otros VI (Perhexilina - Bepridil)

La tabla I clasifica los antagonistas del calcio según su perfil farmacodinámico en 6 grupos, los tres primeros selectivos de los canales lentos, y los tres últimos no selectivos.

TABLA II  
Perfil farmacodinámico

Inhibición selectiva de los canales lentos del Ca	I II II
Inhibición sobre canales rápidos del Na	V VI
Efecto sobre el $Ca^+$ de los marcapasos sinusal y A.V.	I II III V VI
Inhibición del inotropismo cardíaco	I II
Inhibición del potencial de voltaje del $Ca_2^+$ del músculo liso arterial	I II III IV V VI
Efecto antihipertensivo	I II III
Inhibición del acoplamiento de nitrendipina	I II III IV
Protección contra el daño celular dependiente de la sobrecarga de $Ca_2^+$ en corazón	I II III IV V VI
Pared vascular	I II III IV V VI
Cerebro	IV
Riñón	I II IV
La inhibición cálcica induce fragilidad en los glóbulos rojos	I II IV

La tabla II bosqueja las características diferenciales de acuerdo con sus efectos y localización de acción.

Menor influjo de calcio disminuye la fuerza contráctil, da bradicardia, acorta la duración del potencial de acción, reduce la velocidad de conducción, produce hipoexcitabilidad y altera el automatismo.<sup>(51)</sup>

En la regulación de la contracción cardíaca, el intercambio  $Na^+ Ca_2^+$  juega un papel clave.<sup>(41)</sup>

\* Profesora Titular, Cátedra de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina.

\*\* Profesor Titular, Cátedra de Farmacología Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

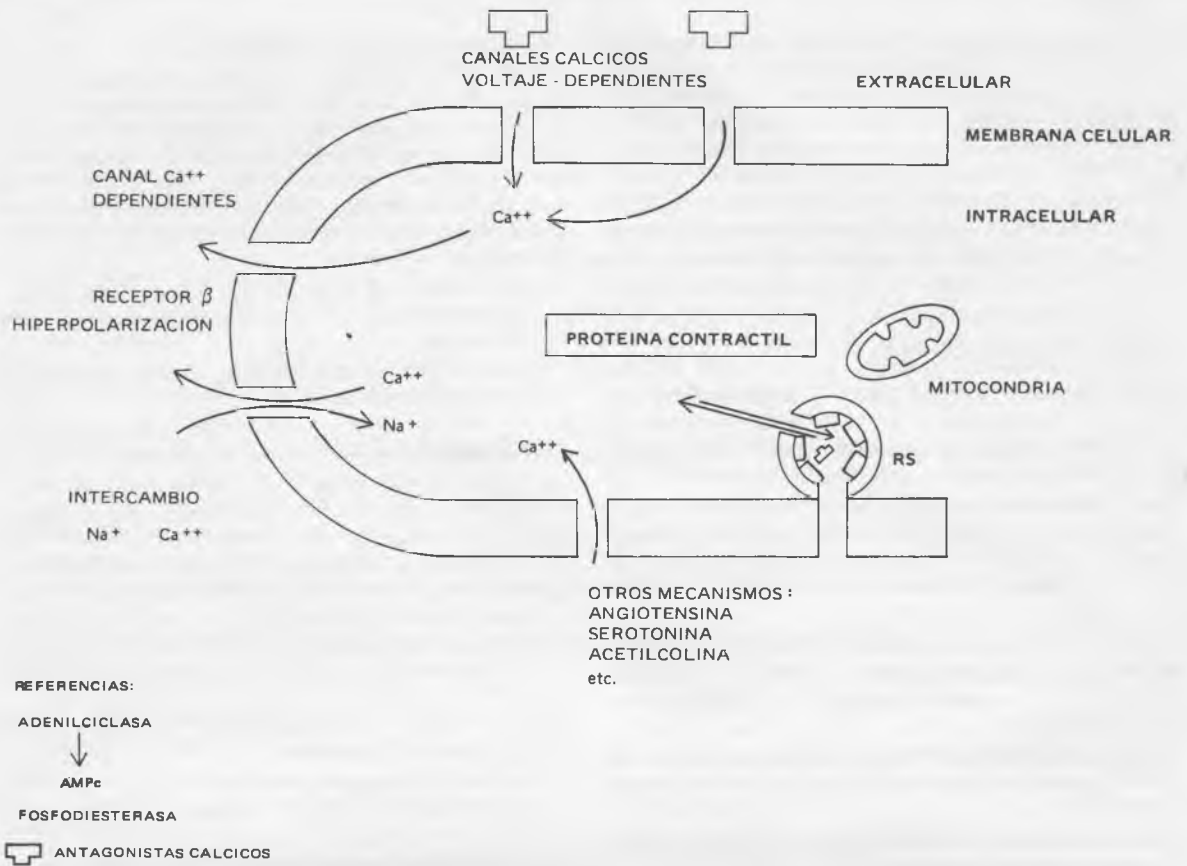
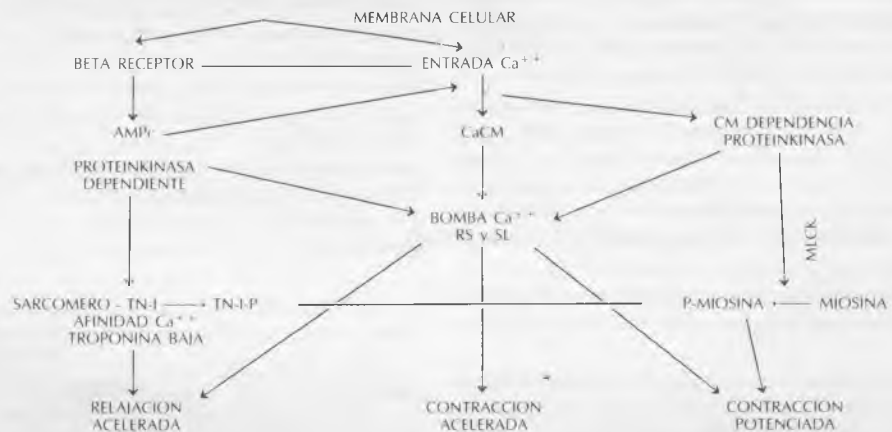


Figura 1. Esquema de regulación contráctil del músculo liso vascular.

GRAFICO 1  
Esquema de la regulación de la contracción en el músculo cardíaco



Referencias:  
RS: Retículo sarcoplásmico - SL: Sarcolema - CM: Calmodulina - TN-I: Troponina I - MLCK: Miosina-Kinasa

Dependiendo del gradiente electroquímico a través del sarcolema entre  $Na^{+}$  y  $Ca_2^{+}$ , el intercambio de ambos iones podría reducir la concentración intracelular de  $Ca_2^{+}$  o representar un mecanismo apto para el influjo de calcio.<sup>(10)</sup>

Considerando que la entrada del ion a través del sarcolema gatilla la liberación de  $Ca_2^{+}$  responsable de la fuerza de contracción, el intercambio sodio/calcio parece involucrado en el control del inotropismo.<sup>(23)</sup>

Ese mecanismo funciona eficientemente para expulsar calcio durante el período de repolarización poscontráctil.

La unidad de contracción es el sarcómero. La proteína receptora de calcio en el nivel contráctil molecular es la troponina. Esta cambia su conformación cuando se compleja con calcio.

La alteración en la estructura molecular de la troponina conduce a un cambio conformacional específico en la tropomiosina, que a continuación "derreprime" o "reverte" la relajación instalada, mediante una "revelación" de sitios ligantes específicos en la actina, sensibles para unirse con los elementos que "puentean" la traslación actina-miosina.

La relajación significa la remoción de alrededor de 100  $\mu\text{Mol}$  de calcio por kilogramo de músculo cardíaco, desde la troponina al retículo sarcoplásmico. Bajo condiciones fisiológicas, el  $\text{Ca}_2^+$  intracelular del miocardiocito se mantiene en un rango bajísimo ( $10^{-7}\text{M}$ ) y el gradiente entre los compartimientos extracelular e intracelular es muy alto:  $10^4:1$ .

La inactividad funcional de la membrana celular disminuye considerablemente ese gradiente con lo que la mitocondria incrementa el bombeo de calcio.<sup>(44)</sup>

## CALCIO Y MUSCULO LISO

Cuando el calcio ingresa desde el compartimiento extracelular, es captado por la calmodulina y se forma el complejo calmodulina- $\text{Ca}_2^+$ , que puede incluir hasta cuatro moléculas de  $\text{Ca}_2^+$  por una de calmodulina.<sup>(16, 100)</sup>

Ese complejo promueve cambios conformacionales en la proteína, que se multiplican con cada nueva molécula de  $\text{Ca}_2^+$ , y que se han detectado por resonancia nuclear, absorción al ultravioleta y fluorescencia.<sup>(16)</sup>

Se infiere así que la contracción del músculo vascular requiere cierto umbral de  $\text{Ca}_2^+$  que debe alcanzarse en la célula muscular para gatillar el proceso contráctil.<sup>(14, 41)</sup>

La endocitosis del  $\text{Ca}_2^+$  exige canales para ingreso de calcio ligados a cambios en el potencial de membrana.<sup>(8, 14)</sup>

Estos canales son conocidos como "canales cálcicos dependientes del voltaje".

Se ha sugerido<sup>(17)</sup> que la activación de un receptor alfa-2 adrenérgico provoca la apertura de los canales del receptor operado por calcio. En cambio por activación de los adrenorreceptores alfa-1 se liberan acúmulos intracelulares de calcio, conectados con canales cálcicos independientes del voltaje. De ello se infiere que la contracción arteriolar adreno-alfa-1 es sólo parcialmente dependiente del calcio extracelular.<sup>(17)</sup>

Un excesivo flujo de  $\text{Ca}_2^+$  hacia el músculo liso vascular o fibra miocárdica puede generar condiciones patológicas como hipertensión arterial o arritmias. En esas condiciones es racional proponer tratamientos que incluyan fármacos capaces de impedir la transferencia cálcica y el consiguiente estímulo contráctil incrementado.

La intervención del  $\text{Ca}_2^+$  en el mecanismo de acoplamiento excitación-contracción del músculo cardíaco es crítica.<sup>(55)</sup>

En el músculo cardíaco funcionan dos diferentes sistemas dependientes de ATP que se ocupan de transferir calcio: son la bomba sarcoplásmica y la bomba de la membrana plasmática.

Los receptores cuya estimulación produce movilización de  $\text{Ca}^+$  (alfa adrenérgicos, dopaminérgicos, angiotensinérgicos, serotoninérgicos) estimulan la hidrólisis de derivados inosílicos-polifosforados.

Esta reacción es catalizada por la fosfolipasa C, generando segundos mensajeros, como el diacilglicerol, y el inositoltrifosfato, cuya misión es activar la proteinkinasa C y controlar la concentración citosólica de calcio, respectivamente.<sup>(37, 38)</sup> Hay evidencias que sugieren que la proteína C (proteína reguladora dependiente del nucleótido de guanina) se compleja en estos receptores a la fosfolipasa C.

## ANTAGONISTAS DEL CALCIO.

### FARMACODINAMIA

Los antagonistas del calcio inhiben el influjo cálcico de transmembrana y con ello el incremento del  $\text{Ca}_2^+$  libre intracelular en el músculo liso vascular y el miocardiocito. Cuatro acciones principales parecen explicar a nivel de la membrana celular y el retículo sarcoplásmico los efectos vasodilatadores, hipotensores y antiarrítmicos de estos agentes.<sup>(11, 100)</sup>

1. Modificación de la asociación  $\text{Ca}_2^+$ -calmodulina.
2. Cambio del flujo a través de canales dependientes del voltaje.
3. Alteración del flujo a través de canales asociados a receptores diversos.
4. Influencia sobre la actividad de los alfa-2-adrenoreceptores.

Los efectos celulares del  $\text{Ca}_2^+$  y su interacción con la calmodulina, pueden ser modificados por fármacos que ejerzan uno o más de los siguientes mecanismos:

- a. Impidiendo el acceso del calcio a la calmodulina.
- b. Interfiriendo con la interacción del calcio y la calmodulina.
- c. Regulando los niveles de calmodulina en la célula, sea deprimiendo su síntesis o acelerando su metabolismo.
- d. Influenciando la interacción del complejo Calm- $\text{Ca}_2^+$  con sus receptores.
- e. Alterando la respuesta de uno o más de los efectores a calmodulina, o de los sistemas que ellos modifican.

En el miocardio los antagonistas del  $\text{Ca}_2^+$  inhiben selectivamente los mecanismos movilizadores de los depósitos de  $\text{Ca}_2^+$  y  $\text{Na}^+$  con lo que frenan la hiperpolarización y reducen la activación de las proteínas contráctiles. En el músculo liso la hiperpolarización en los canales voltaje-dependientes parece asociada a receptores  $\beta_2$ .<sup>(27, 34)</sup>

Los antagonistas cálcicos bloquean el intercambio por canales lentos que no dependen de cambios en la diferencia de potencial, sino de la inhibición de enzimas ligadas a receptores de diversos ligandos internos (angiotensina, etc.).

Por otra parte, los antagonistas cálcicos no impiden la formación de complejos agonista-receptor alfa<sub>2</sub>, sino que bloquean la incorporación de  $\text{Ca}_2^+$  a esos complejos.<sup>(6, 9, 24)</sup>

TABLA III  
Aplicaciones clínicas de los antagonistas cálcicos

	Tipo de droga	Frecuencia de su uso
<b>Reconocida:</b>		
Angina de reposo		
Angina inestable	I II III	+++
Angina Prinzmetal	I II III	+++
T. S. ventricular		
Fibrilación auricular	I III	+++
Aleteo		
Hipertensión	I III	++
Profilaxis de la migraña	I II III	+++
Vértigo	II IV	++
<b>Razonable:</b>		
Miocardiopatía hipertrófica	I	++
Insuficiencia valvular	II III	+
Síndrome de Raynaud	I II III IV	++
Vasoespasmio cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea	II	++

TABLA III (cont.)  
Aplicaciones clínicas de los antagonistas cálcicos

Fármaco	Tipo de droga	Frecuencia de su uso
<b>En estudio:</b>		
Protección frente a la isquemia	I II III	+
Reducción del tamaño en la zona de infarto	I II III	+
Arritmia ventricular por isquemia	I II III	+
Hipertensión pulmonar primaria	II	++
Protección contra la anoxia e isquemia cerebral	I II IV	+
Epilepsia	IV	+
Isquemia vertebrobasilar transitoria	I II IV	++
Dismenorrea	II	+

### FARMACOCINETICA

La introducción de métodos analíticos, como fragmentografía de masa y cromatografía líquida con detección de fluorescencia, han posibilitado el acceso general a determinaciones cuantitativas que permiten conocer con detalle las constantes farmacocinéticas de los bloqueantes del calcio. Ahora es posible analizar la cinética de verapamilo, diltiazem y nifedipina, que son los antagonistas de los canales cálcicos más empleados.<sup>(16)</sup>

### VERAPAMILLO

Es químicamente 2,8-bis-(3-dimetoxifenil)-6-metil-2-isopropil-6-azaoctanitrilo. Prototipo de los antagonistas cálcicos, empleado en terapéutica desde hace 20 años. Suministrado por vía oral en dosis de 80 a 160 mg, sufre un metabolismo inactivador de primer pasaje por hígado tras una absorción casi total, que reduce el fármaco activo biodisponible a alrededor de 15 % de la dosis suministrada. Esto coincide con la observación clínica que dosis endovenosas de 5 a 10 mg son eficaces.<sup>(49, 55)</sup>

Después de administración endovenosa, la distribución del verapamilo se realiza según una cinética tricompartmental, mostrando vidas medias plasmática y farmacodinámica entre 3 y 7 horas, con variaciones individuales que pueden depender de factores genéticos, ambientales o funcionales (en particular hepáticos).<sup>(17, 43)</sup>

Se determinó que el clearance sistémico total ( $C_p$ ), o sea la depuración del fármaco realizada sobre la dosis total y repartida en todo el organismo, es dependiente del flujo sanguíneo hepático, o sea que el metabolismo de primera fase (inactivador y detoxificante) como de segunda fase (conjugación para eliminación) se realizan totalmente en el hígado.<sup>(65, 66)</sup>

Los estudios sobre biodisponibilidad, particularmente biodisponibilidad sistémica, demuestran que ésta alcanza de 10 a 35 % de la dosis suministrada, en un tratamiento prolongado. Estos datos indican que hay individuos (biodisponibilidad = 35 %) cuya capacidad metabolizante microsomal hepática es más saturable que otros (biodisponibilidad = 10 %).<sup>(1, 56, 64)</sup>

En pacientes cirróticos, la biodisponibilidad sistémica está elevada: de 40 a 81 %; ello confirma el papel clave del hígado en el metabolismo del verapamilo. Es decir que toda insuficiencia hepática importante reducirá el clearance sistémico total del verapamilo.<sup>(64)</sup>

Si en estos pacientes cirróticos verapamilo se administra por vía endovenosa, se observan sustancial reducción del clearance plasmático total, duplicación del volumen aparente de distribución (por reducción de síntesis proteica y consecutiva hipoproteïnemia) y cuadruplicación de la vida media plasmática. A su vez, la administración oral adelanta el pico plasmático, el cual es mucho más alto, y se duplica la biodisponibilidad.

Esas características obligan a reducir la dosis oral al quinto de la usual.

El suministro crónico de verapamilo produce concentraciones y biodisponibilidad dos o tres veces más altas que las sugeridas por estudios con dosis simples o tratamientos cortos. Ello depende de una disminución del clearance oral.<sup>(21, 48, 53)</sup>

Por otra parte, hay sustanciales variaciones individuales y variaciones en un mismo individuo según el momento cronobiológico. El ciclo circadiano influye notablemente en los niveles de verapamilo. La complejación proteica alcanza a más de 84 % (hasta 91,3 % en algunas mediciones).

### Metabolismo del verapamilo

Su extensa biotransformación, tanto en el primer pasaje por hígado como después de la distribución sistémica, hace que sea muy escaso el fármaco original que se detecta en orina. El verapamilo sufre primero N-dealquilación, preferentemente en el C-terminal de la cadena más corta.

Posteriormente sufre O-demetilación. Se han identificado 11 metabolitos, algunos de los cuales conservan aun actividad bloqueante del calcio, si bien la potencia farmacológica se ha perdido en un porcentaje variable.<sup>(16)</sup>

### Interacciones farmacocinéticas

El tratamiento simultáneo con verapamilo y digoxina, incrementa sustancialmente los niveles plasmáticos de digoxina. Por ejemplo, 160 mg de verapamilo o dosis hasta tres veces mayores, elevan alrededor de 40 % de los niveles plasmáticos de digoxina.<sup>(45)</sup>

Tanto el clearance renal como el extrarrenal de digoxina caen con verapamilo (hasta 35 % de disminución con dosis altas en voluntarios sanos). Y la vida media plasmática se prolonga de 38 a 50 horas.<sup>(5, 35)</sup>

Esa interacción cinética puede incrementar las reacciones tóxicas por digoxina, incluyendo bloqueos, alteraciones electrocardiográficas, etc.<sup>(35, 45, 52)</sup>

### NIFEDIPINA

Es químicamente 4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5-dicarbomoxil-1,4-dihidropiridina. Sensible a la luz se descompone rápidamente. Por vía oral o sublingual su absorción es superior a 90 %. Sin embargo, absorción tan importante no se refleja en la biodisponibilidad sistémica cuando la vía es oral, pues aquella sólo llega a 45-60 %, lo que indica elevada metabolización de primer paso por el hígado. La vía sublingual permite alcanzar la circulación sistémica sin primer pasaje hepático.

Por vía endovenosa se distribuye siguiendo un modelo bicompartimental.

En sangre, la nifedipina se reparte entre plasma y eritrocitos en una proporción 3,2/1, con una complejación seroproteica de 99 % cuando la concentración plasmá-

tica es de 10 µ/ml. El clearance sistémico total alcanza a 600-700 ml/minuto. La vida media tisular es de 8 a 10 horas, mientras que la vida media plasmática es sólo de 1,3 a 1,8 horas (Pütter, Greefe, cit. Eichelbaum).<sup>(16, 20, 33)</sup>

La nifedipina es casi completamente metabolizada, llegando a orina sólo trazas del fármaco. Su principal metabolito es un ácido hidroxicarboxílico, que a su vez se cataboliza en un segundo paso a un derivado lactónico.

Ambos metabolitos carecen de actividad farmacológica y coexisten según una relación pH-dependiente: si el medio es alcalino, predomina el metabolito ácido; si el medio es ácido, predomina la lactona.<sup>(16, 20)</sup>

### DILTIAZEM

Es químicamente (D-3-acetoxycis-2,3-dihidro-5-2-dimetilaminoetil)-2-(p-metoxifenil)-1,5-benzodiazepina-4 (5H)-ona. Su cinética sigue un modelo tricompartmental, con vida media tisular de alrededor de 10 horas y plasmática de alrededor de 4 horas. El fármaco logra una biodisponibilidad de 42-44 %.

Ello se debe a que, no obstante la absorción casi completa por la barrera intestinal, el metabolismo hepático de primer paso elimina un alto porcentaje de fármaco activo. Alrededor de 80 % se liga a las albúminas plasmáticas, independientemente de la concentración. La metabolización es muy elevada y sólo 0,2 a 4 % se excreta inalterado por orina.<sup>(7)</sup>

El metabolito primario es el des-acetil-diltiazem, que a su vez sufre posteriores N y O-demetilación. La actividad se reduce mucho con el primer paso metabólico y queda totalmente abolida después.<sup>(14)</sup>

### BEPRIDIL

Es un nuevo bloqueante cálcico que se diferencia del verapamilo en su capacidad para disminuir el ingreso rápido del sodio.<sup>(12)</sup> Ello le provee algunas ventajas en el tratamiento de las arritmias.<sup>(13)</sup> Las evidencias sobre efectos intracelulares de este fármaco en los músculos liso vascular y cardíaco indican que al modificar el transporte intracelular de calcio, bloquean su despolarización e inhiben su contracción. Su acción antagonista de calmodulina se manifiesta por inhibición de enzimas calmodulina-dependientes.<sup>(28, 44, 61)</sup>

### Farmacocinética clínica

Después de la administración E.V. se distribuye en forma tricompartmental.<sup>(63)</sup> Transportado en sangre por los eritrocitos, su vida media extracelular es de 2 a 3 horas; su volumen aparente de distribución, de 635 litros, y la biodisponibilidad sistémica es del orden de 70 %. Se metaboliza lentamente en hígado. Su hemícreta, relativamente larga, alcanza 2 a 3 días. La excreción renal es escasa: 0,1 %.<sup>(64)</sup>

Cuando su administración es oral, en dosis de 300 mg diarios, muestra una vida media de eliminación que varía entre 1,6 y 4,5 días, de manera que la meseta de equilibrio cinético se obtiene sólo después de 5 a 15 días de tratamiento, dependiendo de características individuales. Si se administran 300 mg 3 ó 4 veces diarios, la meseta se puede alcanzar en 24 horas.

### RELACIONES ENTRE CONCENTRACION Y EFECTOS

Algunos estudios han intentado correlacionar las concentraciones plasmáticas y la eficacia antiarrítmica de

verapamilo, diltiazem y nifedipina, así como hallar algún paralelismo entre sus acciones antianginosa y antihipertensiva, con sus concentraciones tisulares o plasmáticas.<sup>(26)</sup> Se ha definido una significativa correlación entre la concentración plasmática de verapamilo y la prolongación del intervalo PR en el ECG, cuando el fármaco se administró por vía venosa.<sup>(42)</sup>

Pero esa correlación se desdibuja con la vía oral, que requiera<sup>(30)</sup> verapamilemia tres veces más elevada para inducir similar respuesta electrocardiográfica.<sup>(43)</sup> La más plausible explicación radica en una eliminación presistémica estereoselectiva. El L-isómero de verapamilo es 15 ó más veces más potente que el D-isómero para prolongar PR. Ambos isómeros han mostrado, según Eichelbaum,<sup>(16)</sup> significativas diferencias: el L-isómero tiene un volumen de distribución (aparente) que duplica con creces al D-isómero; un clearance sistémico total 80 % superior y una vida media plasmática 25 % más prolongada. Asimismo, la fracción no ligada a proteínas es el doble para L-verapamilo. Por otra parte, la biodisponibilidad tras absorción oral (y debido a la metabolización presistémica) del levo-verapamilo es sustancialmente menor que la del dextro-verapamilo.<sup>(17)</sup> Ello significa que cuando se administra verapamilo racémico (que es lo más común) por vía oral, la fracción dextro constituye 80 % de la biodisponibilidad determinada sistemáticamente, en tanto que el levo-verapamilo (L) sólo llega a plasma 20 %. La relación es entonces 1:5.

Sin embargo, no se puede definir la concentración plasmática de verapamilo requerida para reducir la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular. Ello se debe a diferencias interindividuales muy marcadas, a la existencia de respondedores y no respondedores, y a las variantes en ejercicio y en reposo.<sup>(14, 31, 51, 52)</sup>

Se puede decir otro tanto respecto de la angina: el rango de verapamilo (racémico) requerido para mejorar ataques de angor, o mejor aun, en los tratamientos prolongados para prevenirlo, es muy variable.<sup>(1, 64)</sup>

Se ha investigado en pacientes con angina de pecho el incremento de la máxima capacidad de trabajo, hallándose correlación. Otro tanto sucede con las concentraciones de verapamilo y norverapamilo necesarias para una terapia de largo tiempo en pacientes con cardiomiopatía obstructiva hipertrofica: se requieren concentraciones del orden de 100 a 400 nanogramos por mililitro.

Con respecto a la nifedipina, las conclusiones son similares: es posible hallar correlaciones individuales,<sup>(31)</sup> pero no se pueden extrapolar las observaciones de cada paciente a una conclusión general.<sup>(40)</sup>

### BLOQUEANTES DE LOS CANALES LENTOS: REACCIONES ADVERSAS Y CONTRAINDICACIONES

#### a) Nifedipina

Puede presentar cefaleas de grado variable, estados de edema, irritación, vértigo, náuseas, vómitos, sedación, fatiga. A veces puede causar severa hipotensión, síndrome coronario medicamentoso, exacerbando una angina de pecho previa. Se calcula que 5 % de los pacientes que emplean crónicamente este fármaco deben abandonar el tratamiento.<sup>(49, 62, 2, 29)</sup> Se contraindica en el infarto, la hipotensión y la insuficiencia renal.

#### b) Verapamilo

En la bibliografía se lo puede hallar con la sinonimia de isoproveratril o isotopino. Entre las reacciones adversas se

incluyen efectos colaterales como intolerancia gastrointestinal (que se traduce por náuseas, vómitos, anorexia o diarrea), cefaleas que pueden ser intolerables, vértigo y ansiedad. Por vía endovenosa puede inducir bradicardia marcada, bloqueo A-V, e hipotensión, particularmente si se asocia con beta-bloqueantes u otro hipotensor. Las principales contraindicaciones de este fármaco son la enfermedad del nódulo sinusal, el bloqueo A-V preexistente, la hipotensión habitual o provocada por medicación, la disfunción ventricular izquierda, y la intoxicación digitálica. También está contraindicado en la insuficiencia hepática.<sup>(12, 62)</sup>

#### c) Diltiazem

Sus efectos adversos más comunes incluyen cefaleas, ansiedad, sintomatología gastrointestinal inespecífica,

vértigo. Sus contraindicaciones son las mismas de verapamilo.<sup>(50, 62)</sup>

#### d) Bepridil

Las reacciones adversas más comunes son gastrointestinales, como diarrea. Sin embargo, las más severas son "torsades de pointes",<sup>(19)</sup> principalmente en mujeres, con dosis de 300 mg/día durante 8 días.

Los principales factores que favorecen esta reacción adversa son la hipokalemia que fue encontrada en 80 % de los casos y los niveles anormalmente altos de Bepridil en suero.

#### RECONOCIMIENTO

Los autores expresan su reconocimiento a la Srta. Gabriela Fernández, por su colaboración en la composición de este manuscrito.

#### BIBLIOGRAFIA

- ANDERSON, P.; BOUDESSON, U.; SYLVEN, C., y ASTRÖM, H.: Plasma concentration response relationship of verapamil in the treatment of angina pectoris. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 4:609-614, 1982.
- ANTMAN, E.; MULLER, J.; GOLDBERG, S.; MALCAPIN, R.; RUBENFIRE, M.; TABARZNIK, B.; LIANG, C.; HEUPLER, F.; ACHUF, S.; REICHEK, N.; GELTMAN, E.; KERIN, N. Z.; NEFF, R. K., y BRAUNWALD, E.: Nifedipine therapy for coronary-artery spasm. *New Engl. J. Med.*, 302:1269-1273, 1980.
- AOKI, K.; ASANO, M.; SATO, K.; KONDO, S.; MOCHIZUKI, A.; KAWAGUCHI, Y., y YAMAMOTO, M.: Calcium antagonist on the vascular smooth muscle of spontaneously hypertensive rat and human essential hypertension: a calcium membrane theory of essential hypertension. *Proc. 4th Internat. Symp. Vascular Neuroeffector Mechanism*, 295-299, 1983.
- AOKI, K., y SATO, K.: Pathophysiological background for the use of calcium antagonists. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 7:528-532, 1985.
- BELZ, G.; DOERING, W.; MUNKES, R., y MATTHEWS, J.: Interaction between digoxin and calcium antagonist and antiarrhythmic drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 33:410-417, 1983.
- BEVAN, J. A.; BEVAN, R.; HWA, J.; OWEN, MARY P., y TAYO, F. M.: Calcium regulation in vascular smooth muscle. Is there a pattern to its variability within the arterial tree? *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 8:571-575, 1986.
- BLOEDOW, D. G.; PIEPHO, R. W.; NIES, A. S., y GAL, J.: Serum binding of diltiazem in humans. *J. Clin. Pharmacol.*, 22:201-205, 1986.
- BOLTON, T. B.: Mechanism of action of transmitters and other substances on vascular and nonvascular smooth muscle. *Proc. 4th Internat. Symp. Vascular Neuroeffector Mechanism*, 47-55, 1980.
- BUHLER, F. R.; DISTLER, A.; LARAGH, J. H.; TOURKANTONIS, D.; VALDES, GLORIA, y WEBER, M. A.: Place of calcium antagonists in antihypertensive therapy: Introduction and Round Table discussion. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 6:5929-5932, 1984.
- CARONI, P.; ZURINI, M., y CLARK, A.: The calcium-pumping ATPase of heart sarcolemma. *Ann. N. Y. Sci.*, 402:402-420, 1982.
- CATTERALL, W. A.: Common modes of drug action on Na<sup>+</sup> channels, local anesthetics, antiarrhythmics and anticonvulsants. *TIPS*, 90:57-65, 1987.
- COMMESS, K. A., y FENSTER, P. E.: Calcium channel blocking agents. En: Ewy y Bressler: "Cardiovascular drugs and management of heart disease". Raven Press, Nueva York, 179-190, 1982.
- DASCAL, N.; SNUITCH, T. P.; LUBBERT, H.; DAVIDSON, N., y LESTER, H. A.: Expression and modulation of voltage-gated calcium channels after RNA injection in xenopus oocytes. *Science*, 231:1147-1150, 1986.
- DOMINIC, J.; MACALLISTER, R. G.; KUO, C. S.; REDDY, C. P., y SURAWICZ, B.: Verapamil plasma levels and ventricular rate response in patients with atrial fibrillation and flutter. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 26:710-714, 1982.
- D'ICHENE-MARULLAZ, P.; KANTELIP, J. P., y TROLESE, J. F.: Effects of bepridil, a new antianginal agent, on ambulatory electrocardiography in human volunteers. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 5:506-510, 1983.
- EICHELBAUM, M.: Clinical pharmacology of calcium channel blockers. *Proc. 2nd W. Conf. Clin. Pharmacol. Ther.*, 774-787, 1983.
- EICHELBAUM, M.; ALBRECHT, M.; KLIEMS, K.; SCHAFFER, K., y SOMOGY, A.: Influence of meso-caval shunt surgery on verapamil kinetics, bioavailability and response. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 10:527-529, 1980.
- FABIATO, A., y FABIATO, F.: Calcium and cardiac excitation-contraction coupling. *Ann. Rev. Physiol.*, 41:473, 1979.
- FLECKENSTEIN, A.: Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 17:149, 1977.
- FOSTER, T. S.; HAMANN, S. R.; RICHARDS, V. R.; BRYANT, P. J.; GRAVES, D. A., y MACALLISTER, R. G.: Nifedipine kinetics and bioavailability after single intravenous and oral doses in normal subjects. *J. Clin. Pharmacol.*, 23:161-170, 1983.
- FREEDMAN, S. B.; RICHMOND, D. R.; ASHLEY, J. J., y KELLY, D. T.: Verapamil kinetics in normal subjects and patients with coronary artery spasm. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 30:644-652, 1981.
- GLOSSMAN, H.; FERRY, D. R.; LUBBECKE, F.; MEWES, R., y HOFMAN, F.: Calcium channels direct identification with radioligand binding studies. *TIPS*, 3:431-437, 1982.
- GODFRAND, T.; MOREL, NICOLE, y WIBO, M.: Identification of plasma membranelinked Ca<sub>2</sub><sup>+</sup> transport activities in microsomal fractions from smooth muscle. *Proc. 4th Internat. Symp. Vascular Neuroeffector Mechanism*, 329-332, 1980.
- HANSSON, L.; AOKI, K.; BUHLER, F. R.; LARAGH, J. H.; LOUIS, W. J., y ZANCHETTI, A.: International views of the use of calcium antagonists in the treatment of hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 7:545-548, 1985.
- HASSELBACH, W., y WASS, W.: Energy coupling in sarcoplasmic reticulum Ca<sub>2</sub><sup>+</sup> transport: an overview. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 402:459-469, 1982.
- HENRY, P. D.: Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am. J. Cardiol.*, 46:1047-1058, 1980.
- HERSMEYES, K., y KUTHE, C.: Calcium antagonists and excitation of the vascular muscle membranes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 6:5933-5936, 1984.
- HIDAKA, H., e ITOH, H.: Calcium channel blockers and calmodulin. *Proc. 56th meeting of the Japanese Pharmacological Society*, Osaka, 58-3, 1983.
- JAFFE, A. S.; HENRY, P. D.; VACEK, J. L.; SOBEL, B. E., y ROBERTS, R.: Administration of nifedipine to patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc. Med.*, 1:91-102, 1982.
- JOHNSTON, A.; BURGESS, C. D., y HAMER, J.: Systemic availability of oral verapamil and effect on PR interval in man. *J. Clin. Pharmacol.*, 12:397-400, 1981.
- KALTENBACH, M.; SCHULTZ, W., y COVER, G.: Effects of nifedipine after intravenous and intracoronary administration. *Am. J. Cardiol.*, 44:832-836, 1979.
- KANE, K. A., y WINSLOW, E.: Antidysrhythmic and electrophysiological effects of a new antianginal agent, Bepridil. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2:193-203, 1980.
- KATES, R. E.; KEEFE, D. L.; SCHWARTZ, J.; HARAPAT, S.; KIRSTEN, E. B., y HARRISON, D. C.: Verapamil disposition kinetics in chronic atrial fibrillation. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 30:44-51, 1981.
- KINNEY, E. L.; MOSKOWITZ, R. M., y ZELIS, R.: The pharmacokinetics and pharmacology of oral diltiazem in normal volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, 23:337-342, 1981.
- KLEIN, H. O.; LANG, R.; WEISS, E.; DISEGNI, E.; LIBBBER, C.; GUERREIRO, J., y KAPLINSKY, E.: The influence of verapamil on serum digoxin concentration. *Circulation*, 65:998-1003, 1982.
- KLEE, C. B., y HAIECH, J.: Concerted role of calmodulin and calcineurin in calcium regulation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 356:43-53, 1980.
- LANGER, S. Z., y SHEPPERSON, N. B.: Recent developments in vascular smooth muscle pharmacology: the post-synaptic alpha-2-adrenoceptor. *TIPS*, 3:440-444, 1982.
- LANGER, G. A.: Heart: Excitation-contraction coupling. *Ann. Rev. Physiol.*, 35:55-86, 1973.
- LECLERCQ, J. F.; KURAL, S., y VALERE, P. E.: Bepridil et torsades de pointes. *Arch. Mal. Coeur.*, 76:341-348, 1983.
- LEDERBALLE-PETERSEN, O.; CHRISTENSEN, C. K.; MIKKELSEN, E., y RAEMSH, K. D.: Relationship between the antihypertensive effect and steady-state plasma concentration of nifedipine given alone or in combination with a beta-adrenoceptor blocking agent. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 18:287-293, 1982.
- LUCIANI, S., y FLOREANI, MAURA: Na<sup>+</sup>-Ca<sub>2</sub><sup>+</sup> exchange as a target for inotropic drugs. *TIPS*, 6:316, 1985.
- MANGIARDI, L. M.; HARIMAN, R. J.; MACALLISTER, R. G.; BHARGAVA, V.; SURAWICZ, B., y SHABETAL, R.: Electrophysiologic and hemodynamic effects of verapamil.
- MACALLISTER, R. G., y KIRSTEN, E. B.: The pharmacology of verapamil, IV. Kinetic and dynamic effects after single intravenous and oral doses. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 31:418-426, 1982.
- PANG, D. C., y SPERELAKIS, N.: Nifedipine, diltiazem, bepridil and verapamil uptakes into cardiac and smooth muscles. *Eur. J. Pharmacol.*, 87:199-207, 1983.
- PEDERSEN, K. E.; DORPH PEDERSEN, A.; HVIDT, S.; KILTGAARD, N. A., y NIELSEN-KUDSK, F.: Digoxin-verapamil interaction. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 30:311-316, 1981.

- 46 REGA, A. F.: Round table discussion on plasma membrane  $Ca_2^+$  ATPases: Introductory comments. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 402:433-434, 1982.
- 47 REITER, M.; SHAND, D. G., y PRITCHETT, E. L.: Comparison of intravenous and oral verapamil dosing. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 32:711-720, 1982.
- 48 SHAND, D. G.; HAMMILL, S. C.; ASNONSEN, L., y PRITCHETT, E. L.: Reduced verapamil clearance during long-term oral administration. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 30:701-706, 1981.
- 49 SCHOMERUS, M.; SPIEGELHALDER, B.; STIEREN, B., y EICHELBAUM, M.: Physiological disposition of verapamil in man. *Cardiovasc. Res.*, 10:605-612, 1976.
- 50 SCHROEDER, J.; GINSBURG, R., y LAMB, IRENE: Role of calcium antagonist for acute and chronic therapy of coronary spasm in both Prinzmetal's and stable angina in patients. *Cardiovasc. Med.*, 1:245-251, 1982.
- 51 SCHWARTZ, A.; SORDAHL, L. A.; ENTMAN, M. L.; ALLEN, J. C.; REDDY, Y. S.; GOLDSTEIN, M. A.; LUCCHI, R. J., y WYBORN, L. E.: Alteraciones bioquímicas en la insuficiencia cardíaca. En: D. T. Mason: "Insuficiencia cardíaca congestiva", Cap. 3, pág. 25-43.
- 52 SCHWARTZ, J. B.; KEEFE, D., y KATES, R. E.: Acute and chronic pharmacodynamic interaction of verapamil and digoxin in atrial fibrillation. *Circulation*, 65:1163-1170, 1982.
- 53 SCHWARTZ, J. B.; KEEFE, D. L.; KIRSTEN, E.; KATES, R. E., y HARRISON, D. C.: Prolongation of verapamil elimination kinetics during chronic oral administration. *Am. Heart J.*, 104:198-203, 1982.
- 54 SCRIBANE, A.; ANDERSON, C. L.; JANIS, R. A.; KOJIMA, K.; RASMUSSEN, H.; LEE, S., y MICHAL, U.: Some recent pharmacological findings with Nitrendipine. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 6:5937-5943, 1984.
- 55 SOBEL, B. E.: Pharmacological, physiological and pathophysiological effects of calcium antagonist. *Cardiovasc. Med.*, 1:225-238, 1982.
- 56 SOMOGYI, A.; ALBRECHT, M.; KLIEMS, G.; SCHAFER, K., y EICHELBAUM, M.: Pharmacokinetics, bioavailability and ECG response of verapamil in patients with liver cirrhosis. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 12:51-60, 1981.
- 57 TAYLOR, C. W.: Receptor regulation of calcium entry. *TIPS*, 91:79-80, 1987.
- 58 TAYLOR, C., y MERRIT, J. E.: Receptor coupling to polyphosphoinositide turnover: a parallel with the adenylate cyclase system. *TIPS*, 82:238-242, 1986.
- 59 VANHOUTTE, P., y PAOLETTI, R.: The WHO classification of calcium antagonists. *TIPS*, 89:4-5, 1987.
- 60 VICENZI, F. F.: The pharmacological implications of calmodulin. *TIPS*, 2:7-9, 1981.
- 61 VOGEL, S.; CRAMPTON, R., y SPERELAKIS, N.: Selective blockade of myocardial slow channels by Bepridil (Cerm 1978). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 210:378-385, 1979.
- 62 WILLERSON, J. T., HILLIS, L. D., y BUJA, L. M.: Ischemic heart disease. 1<sup>a</sup> Ed. Raven Press, Nueva York, 1982.
- 63 WINK, J. H.; VAN HAL, H. J. M.; POGNAT, J. F., y CHAUX, J. L. B. D.: Determination of the anti-ischaemic drug bepridil in human plasma using gas chromatography with nitrogen sensitive detection. *J. Chromatogr.*, 272:87-94, 1983.
- 64 WOODCOCK, B. G.; HOPF, R., y KALTEMBACH, M.: Verapamil and norverapamil plasma concentration during long-term therapy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2:17-23, 1980.
- 65 WOODCOCK, B. G.; RIETBROOCK, I.; VOEHRINGER, H., y RIETBROOCK, N.: Verapamil disposition in liver disease and intensive-care patients, kinetics, clearance, and apparent blood flow relationships. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 29:27-34, 1981.
- 66 WOODCOCK, B. G.; SCHULTZ, W.; KOBER, G., y RIETBROOCK, N.: Direct determination of hepatic extraction of verapamil in cardiac patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 30:52-56, 1981.
- 67 BATAN, M.; MONTRULL, H. L., y MEIROVICH, C. I.: Bloqueantes calcicos (ined.).