

C08. BLOQUEANTES DE CANALES DE CALCIO

La mayor parte de los medicamentos de este grupo fueron desarrollados y comercializados como vasodilatadores de distinto tipo: coronarios, cerebrales o periféricos. La agrupación dentro de la categoría de *antagonistas del calcio* ha sido posterior y se debe al descubrimiento de que sus variadas acciones tienen un mecanismo farmacológico común. En efecto, todos los medicamentos de este grupo comparten las características siguientes:

- La acción farmacológica se debe a la inhibición de la entrada de calcio en las células a través de los llamados “canales lentos”. El movimiento de calcio es importante en el proceso de contracción muscular y en la transmisión del impulso nervioso.
- Aunque se conocen tres tipos diferentes de canales de calcio, todos los medicamentos del grupo actúan sobre el mismo (el llamado “canal L”). De hecho tienen diferentes puntos de ligazón a la misma proteína receptora.
- La mayoría de los fármacos interfieren los “canales lentos de calcio” a dosis que no tienen efecto en los “canales rápidos de sodio”. Son por tanto inhibidores muy selectivos del calcio.
- Muestran una especificidad notable y no bien comprendida hacia ciertos tejidos. No actúan sobre el músculo esquelético a pesar de ser el tejido de mayor concentración de receptores de Ca del organismo. Su acción se limita a la musculatura lisa arterial (coronaria, cerebral o periférica) miocardio y fibras conductoras del impulso cardíaco. Los distintos medicamentos varían en su afinidad hacia cada uno de estos sustratos y ello es el condicionante principal de sus aplicaciones terapéuticas.

Todo lo cual da como resultado un grupo de medicamentos muy heterogéneo cuya notable especificidad (hacia ciertos tipos de tejido y un tipo de canal) hace que tengan muchos menos efectos colaterales de lo que podría esperarse de un inhibidor del transporte de ión calcio.

Es por consiguiente difícil el estudio sistemático. Citaremos por ser muy ilustrativa la clasificación de Fleckenstein, basada en la capacidad de inhibición de la entrada de Ca^{++} en las células. El grupo A (90-100% de inhibición) está formado por **verapamilo**, **diltiazem** y las **dihidropiridinas**.

En el grupo B (50-70% de inhibición) está **cinarizina**. Hay un grupo C donde la inhibición del calcio es vestigial y sin aplicación terapéutica y donde podrían incluirse propranolol, fenitoína o indometacina, que tienen como es sabido otras propiedades farmacológicas útiles.

Vamos a adoptar como más útil a efectos de selección de medicamentos la clasificación de Singh, que se basa en la presencia o ausencia de acción sobre la conducción cardíaca y en si bloquean o no los canales de sodio.

La tabla I recoge todos los antagonistas de Ca comercializados en nuestro país, clasificados según estos criterios. Como puede comprobarse en la mencionada tabla, los medicamentos que suelen identificarse propiamente como antagonistas de calcio son los que pertenecen al grupo A de la clasificación de Fleckenstein o a los tipos 1 y 2 de la de Singh. Los fármacos del tipo 3 tienen un empleo amplio y controvertido como vasodilatadores periféricos y se usan también en jaqueca y como preventivos del mareo cinético.

TABLA I. CLASIFICACIÓN DE LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO COMERCIALIZADOS

TIPO	DESCRIPCIÓN	FÁRMACOS
Tipo 1	Acción exclusiva sobre canales de Ca. Acción “in vitro” e “in vivo” sobre la conducción cardíaca, prolongando la conducción AV y el período refractario.	Fenilalquilaminas: Verapamilo Benzotiazepinas: Diltiazem
Tipo 2	Acción exclusiva sobre canales de Ca. Acción “in vitro”, pero no “in vivo”, sobre la conducción cardíaca	Dihidropiridinas: Amlodipino Barnidipino Clevudipino Felodipino Lacidipino Lercanidipino Manidipino Nicardipino Nifedipino Nimodipino Nisoldipino Nitrendipino
Tipo 3	Acción exclusiva sobre canales de Ca. Sin acción sobre la conducción cardíaca, ni “in vitro” ni “in vivo”.	Cinarizina Flunarizina

El criterio diferenciador más importante entre los antagonistas del calcio es la acción sobre la conducción cardíaca. Va a condicionar si el medicamento puede usarse o no en arritmias, el perfil de efectos secundarios y la posibilidad de terapia combinada con beta-bloqueantes (la braquicardia puede ser aditiva).

Con riesgo de simplificar en exceso, puede describirse la situación como sigue: **verapamilo** tiene acción depresora marcada de la conducción nodal, la contractibilidad y el ritmo cardíaco. La acción vasodilatadora periférica es relativamente menor. Las **dihidropiridinas** se caracterizan por intensa vasodilatación periférica y escasa acción cardíaca: la más prominente es taquicardia, que no es efecto directo sino secundario a la vasodilatación. Por su parte, **diltiazem** tiene propiedades intermedias entre el verapamilo y las dihidropiridinas.

Un criterio secundario de diferenciación es la *distinta afinidad hacia los tejidos*. **Nimodipino** tiene una acción vasodilatadora cerebral mucho más potente que el resto de las dihidropiridinas, y se usa exclusivamente en cuadros vasculares cerebrales. Aparte de ella, es posible que existan diferencias de actividad entre los antagonistas del calcio hacia otras regiones de la vasculatura periférica, pero no son lo bastante prominentes o bien conocidas como para permitir recomendaciones en cuanto a uso clínico.

Un último criterio es la *duración de la acción*. Algunos medicamentos como **lacidipino** o **amlodipino** pueden administrarse en dosis única diaria. Sin embargo, son frecuentes los *preparados de liberación retardada* de los otros antagonistas del calcio, por lo que es una propiedad sin demasiada importancia práctica.

Antagonistas del calcio y diabetes

Parece aconsejable en principio evitar los antagonistas del calcio en los **diabéticos hipertensos**, usando IECA o ARA. Esto es debido a que, en comparación con otros tratamientos antihipertensivos, los riesgos relativos de eventos cardiovasculares o muerte asociados con el uso de antagonistas del calcio es de 2 a 7 entre los pacientes hipertensos con diabetes. Se ha sugerido la existencia de cambios en la composición de las membranas celulares en los pacientes diabéticos que conducen a un incremento de la ligazón de los fármacos lipofílicos (como la mayoría de los antagonistas del calcio), haciendo a estos pacientes más vulnerables a los efectos adversos de altas dosis de antagonistas del calcio.

TABLA II. INDICACIONES DE LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO

INDICACIÓN	COMENTARIO
Hipertensión	La eficacia antihipertensiva de todos los antagonistas del calcio es idéntica si se comparan entre sí, y es del mismo orden que la de los diuréticos, beta-bloqueantes, IECA o ARA. Hay que destacar la eficacia de los antagonistas del calcio tipo dihidropiridina en pacientes de edad avanzada con HTA sistólica aislada, angina de pecho, hipertrofia del VI, aterosclerosis carotídea o coronaria, embarazo o hipertensión arterial en la raza negra. Diltizem y verapamilo son una buena elección en pacientes con taquicardia supraventricular. También podrían ser de utilidad en pacientes con enfermedad arterial periférica. La selección debe hacerse por criterios secundarios como presencia o ausencia de efectos cardíacos o número de administraciones diarias. En pacientes con corazón normal pueden ser más aceptables verapamilo o diltiazem, porque la incidencia global de efectos adversos suele ser menor que el de las dihidropiridinas. En caso de insuficiencia cardíaca o dificultades de conducción AV, o si se contempla una terapia combinada con betabloqueantes, es conveniente usar dihidropiridinas, y especialmente las más selectivas hacia la musculatura vascular como nicardipino, nitrendipino, amlodipino, felodipino y nisoldipino. Estudios anteriores habían puesto en tela de juicio la seguridad de dihidropiridinas en el tratamiento de pacientes hipertensos con enfermedades cardiovasculares, debido a que se han relacionado con aumento de riesgo de infarto de miocardio o hemorragia digestiva. En muchos de los estudios se emplearon dihidropirinas de acción corta y además la evaluación de los estudios incurrieron en errores metodológicos. En algunos estudios clínicos los antagonistas del calcio tipo dihidropiridinas de liberación sostenida (nifedipino en el estudio INSIGHT) y no dihidropiridinas (diltiazem en el estudio NORDIL) muestran una eficacia similar a los diuréticos y a los beta-bloqueantes en la prevención de las complicaciones cardiovasculares de los hipertensos. Las dihidropiridinas más recientes permiten el control de la presión arterial con una o dos tomas diarias, pero no son superiores en este aspecto a los preparados retardados de verapamilo, diltiazem o nifedipino que existen en el mercado. En cualquier caso los preparados retardados o de semivida larga son preferibles a los de liberación rápida. En los últimos años han aparecido nuevas dihidropiridinas que han aportado ventajas notables en el tratamiento de la HTA, ya que presentan una eficacia similar al resto de los antihipertensivos, pero con un perfil de tolerancia mucho mejor que las anteriores de acción más corta, y evitan, por lo tanto, la limitación fundamental para el uso de antagonistas del calcio, que es la aparición de efectos adversos. Clevidipino ha sido autorizado para la reducción rápida de la presión arterial en el entorno perioperatorio. Sus efectos antihipertensivos comienzan a manifestarse a los 2-3 minutos de iniciada la administración (infusión IV continua) y la recuperación de la presión arterial previa se obtiene a los 5-15 minutos después de suspender la administración IV.

INDICACIÓN	COMENTARIO
Angina de pecho	Los antagonistas de calcio son el tratamiento de elección en angina vasoespástica y tienen igual eficacia que los betabloqueantes como preventivos en angina de esfuerzo. Con la excepción de las formulaciones rápidas, que pueden empeorar la angina, los BCC mejoran considerablemente la tolerancia al ejercicio, disminuyen la frecuencia de ataques de angina y disminuyen las tentativas de utilizar formulaciones rápidas de nitroglicerina en pacientes que están utilizando nitroglicerina de forma crónica. En régimen monoterápico, sin otras circunstancias de riesgo cardíaco, verapamilo es posiblemente la mejor elección porque la bradicardia inducida por el fármaco contribuye a reducir el trabajo cardíaco. La potente acción vasodilatadora de las dihidropiridinas es perfectamente aprovechable, pero en los comienzos del tratamiento da lugar a taquicardia refleja y a veces a precipitación de dolor anginoso. Nitrendipino es menos selectiva hacia arterias coronarias que otras dihidropiridinas. Diltiazem tiene efectos intermedios entre verapamilo y las dihidropiridinas y es también una alternativa válida. Bajo un punto de vista teórico la acción de los antagonistas del calcio es complementaria a la de los betabloqueantes. Se han hecho varios estudios sobre terapia combinada en angina. La impresión general es que los efectos son sólo parcialmente aditivos y la terapia combinada aporta poco a pacientes que responden bien a uno de los medicamentos. No obstante, son particularmente efectivas las asociaciones en angina estable de una dihidropiridina y un betabloqueante, o bien verapamilo o diltiazem con nitratos, en estos pacientes si hay un control insatisfactorio puede añadirse un beta-bloqueante. La asociación de beta-bloqueantes con verapamilo o diltiazem debe reservarse, por tanto, a casos refractarios a la terapia con cada uno por separado. Las propiedades depresoras de la conducción cardíaca del verapamilo potencian la de los betabloqueantes y se produce con cierta frecuencia bradicardia excesiva, hipotensión o insuficiencia cardíaca. El fenómeno ocurre también, aunque de forma menos marcada, con diltiazem. Las dihidropiridinas parecen la mejor elección en el tratamiento combinado porque la taquicardia tiende a ser contrarrestada por el beta-bloqueante. Diltiazem es por lo general casi tan bien tolerado en combinación como en monoterapia y puede ser la segunda elección. Finalmente, verapamilo debe ensayarse en casos donde otras combinaciones hayan fracasado.
Arritmias Supraventricular	Verapamilo y diltiazem son los únicos fármacos que tienen utilidad en esta indicación. El efecto de las dihidropiridinas sobre la conducción AV es muy inferior o inexistente.
Infarto de miocardio	Los ensayos hechos con nifedipina y verapamilo no han mostrado diferencias significativas frente a placebo ni en disminución de mortalidad ni de eventos cardiovasculares no mortales. En algunos casos el efecto ha sido perjudicial: los ensayos han mostrado una tendencia a agravar la insuficiencia miocárdica (ver recuadro de ADVERTENCIA). El diltiazem es el único antagonista del calcio que parece tener efectos beneficiosos en protección secundaria a infarto en ciertos subgrupos de pacientes (infartos que no presenten modificación de la onda Q, sin disfunción ventricular izquierda) pero no en otros, por lo cual la selección de pacientes tiene mayor importancia que en otros tratamientos postinfarto. En consecuencia los antagonistas del calcio no suelen considerarse de elección en este tipo de tratamientos.
Hemorragia cerebral	Los antagonistas del calcio no tienen efecto en las consecuencias de la propia hemorragia. Nimodipino es el único BCC aprobado en pacientes que han padecido una hemorragia subaracnoidea, pero su eficacia clínica es limitada. Sólo ha mostrado ser ligeramente superior a placebo. La administración debe comenzar, según datos actuales, antes de las 96 horas de la hemorragia y continuar durante dos a tres semanas.
Migraña	La mayoría de los medicamentos del grupo consiguen una reducción del orden del 50% en la frecuencia de ataques migrañosos, pero sólo flunarizina y nimodipina presentan la suficiente selectividad hacia la vasculatura cerebral para conseguir el efecto sin vasodilatación periférica significativa. Con verapamilo se obtiene eficacia parecida con mayores efectos secundarios y con nifedipina la relación eficacia/efectos adversos es aún mas desfavorable. Por motivos económicos flunarizina parece el medicamento de elección, ya que nimodipina no está autorizada en España para esta indicación. El efecto preventivo puede tardar hasta dos meses en manifestarse.
Enfermedad de Raynaud	Los antagonistas del calcio son el grupo de medicamentos mejor estudiados en esta enfermedad, y su eficacia está demostrada en cuadros espásticos, siendo menos útiles en los obstructivos. Nifedipino , como el vasodilatador periférico más potente del grupo, es el fármaco más ensayado y claramente el de elección. Las cefaleas consecuencia de la vasodilatación cerebral es un posible efecto secundario limitativo de dosis.
Aterosclerosis	Experimentación animal y algunos ensayos clínicos indican que los antagonistas de Ca pueden retrasar el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas. El mecanismo no es bien conocido, pero parece una propiedad general de todo el grupo. Se están haciendo ensayos clínicos bien controlados, pero los resultados publicados no son concluyentes. Los estudios siguen en curso, pero sobre la base de la experimentación actual no puede recomendarse el uso de antagonistas de calcio como preventivo de aterosclerosis.
Hipertensión pulmonar idiopática	Dosis muy altas de diltiazem o nifedipino tiene acción significativa en algunos pacientes en términos de alivio de la sintomatología y prolongación de la supervivencia, pero otros muchos pacientes no responden al tratamiento.

RECUERDE

Estudios recientes han puesto de manifiesto que los antagonistas del calcio pueden agravar cuadros de insuficiencia cardíaca congestiva. Por consiguiente debe tenerse gran precaución en la prescripción de estos medicamentos en casos de depresión miocárdica. **Verapamilo** y **diltiazem** están contraindicados