

EFECTOS FARMACOLOGICOS DE LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO.

Por

JUAN TAMARGO.

Dpto. de Farmacología.

Facultad de Medicina.

Universidad Complutense.

28040 - Madrid.

SPAIN.

Desde que RINGER demostró en 1892 que el ión Ca es imprescindible en la regulación de la contracción muscular se ha hecho evidente que este catión juega un papel fundamental en la regulación de múltiples procesos biológicos (Tabla 1)¹. Ello hizo que desde hace muchos años los farmacólogos buscasen fármacos capaces de modular la concentración de Ca libre en el citoplasma. De los múltiples fármacos capaces de producir este efecto tan solo los antagonistas del Ca (ACa) han sido introducidos en terapéutica. De hecho, los Aca constituyen la mayor aportación farmacológica de los últimos 10 años dentro del campo de la Terapéutica Cardiovascular.

Definición y clasificación de los Aca.

Bajo esta denominación de Aca incluimos a un grupo muy heterogéneo de fármacos cuyas propiedades son consecuencia directa de su capacidad para inhibir el flujo de entrada de Ca a través de los canales específicos de las membranas de las células excitables². En efecto, una de las principales características de los Aca es que no constituyen un grupo químico homogéneo, sino que pueden ser subdivididos al menos en cinco grupos químicamente distintos (Tabla 2)²⁻⁶. Por tanto, es muy improbable que la actividad antagonista del Ca, en la que se basa su aplicación clínica, pueda ser atribuida a una estructura química definida. Más aún, los estudios de binding han demostrado la existencia de al menos tres puntos de unión en el canal del Ca⁷ y los estudios electrofisiológicos y hemodinámicos que el mecanismo de acción a nivel de dicho canal y las compensaciones reflejas varían según el fármaco estudiado^{3,5-13}. Por tanto, no debería de sorprender que los efectos farmacológicos y las aplicaciones clínicas de los Aca varíen también según el fármaco estudiado.

En este capítulo revisaremos brevemente las principales efectos farmacológicos de los ACa, haciendo especial mención en las acciones de los tres ACa mejor conocidos y más estudiados clínicamente, verapamil, nifedipina y diltiazem.

1. EFECTOS FARMACOLOGICOS.

1.1 Efectos cardiovasculares.

1.1.1. Efectos generales.

A nivel cardiovascular, el flujo de entrada de Ca a través de canales específicos del sarcolema es responsable del acoplamiento excitación-contracción, de la despolarización de los nodos senoauricular (S-A) y auriculoventricular (A-V), de la duración del potencial de acción cardíaco y de ciertas formas de automatismo anormal que aparecen en fibras cardíacas parcialmente despolarizadas ; es decir, que el Ca controla entre otros procesos la contractilidad miocárdica, el tono vascular, la frecuencia cardíaca, la conducción A-V, la duración de la repolarización cardíaca y está involucrado en la génesis de algunas arritmias^{1,2,8}. Así pues, la administración de un ACa debería deprimir la contractilidad y la frecuencia cardíaca, enlentecer la conducción A-V y producir relajación de la fibra muscular lisa. Todos estos efectos aparecen en preparaciones cardíacas y vasculares aisladas². Podemos ver (Tabla 3) que *in vitro* si bien no existen diferencias cualitativas entre los tres fármacos más representativos, sí que existen marcadas diferencias cuantitativas, siendo la nifedipina el fármaco más cardiodepresor y más vasodilatador. Pero no sólo existen diferencias en potencia, sino también en la capacidad de los ACa para bloquear la entrada de Ca a nivel del músculo liso vascular, del músculo cardíaco o del tejido nodal

(nodos S-A y A-V); es decir, que los ACa muestran *selectividad tisular*. Así, el verapamil es más potente para inhibir este flujo en el tejido nodal que en el músculo cardíaco o en la musculatura lisa vascular (nodos > miocardio = vasos), la nifedipina es más potente en la fibra lisa vascular que en el músculo cardíaco o en el tejido nodal (vasos > miocardio > nodos) y el diltiazem es más efectivo sobre los vasos que sobre el tejido nodal o sobre el miocardio (vasos > nodos = miocardio)^{11,12}.

Sin embargo, *in vivo* (en el animal despierto o anestesiado) los efectos son bien distintos de los observados *in vitro* (tabla 3)⁵⁻¹⁴. Estas diferencias son consecuencia de su potente acción vasodilatadora que disminuye las resistencias vasculares periféricas (RVP) y la presión arterial (PA), lo que induce la activación de los barorreceptores y un aumento del tono beta₁ adrenérgico cardíaco. (figura 1). Este incremento refleja del tono simpático produce un aumento de la frecuencia y de la contractilidad cardíacas y de la conducción A-V. Es decir, que los efectos reflejos indirectos son opuestos a los efectos directos de los ACa, por lo que el efecto hemodinámico resultante variará según el fármaco utilizado. Así, aunque *in vitro* la nifedipina es el fármaco que más deprime la frecuencia y la contractilidad cardíacas, también es el que produce mayor vasodilatación, apareciendo este efecto con concentraciones que apenas si modifican la función cardíaca¹⁴. El resultado es que predominan sus efectos reflejos, por lo que a concentraciones terapéuticas la nifedipina no disminuye, sino que incrementa discretamente la frecuencia sinusal y la contractilidad e incluso mejora la conducción a través del nodo A-V. Este incremento de la contractilidad, unido a la reducción de la postcarga, explica porqué la nifedipina puede incrementar el gasto cardíaco en pacientes con función ventricular normal o discretamente deprimida¹⁴. El verapamil posee potentes acciones cardiodepresoras directas

y una acción vasodilatadora menor que la de la nifedipina ; en este caso, el aumento reflejo del tono simpático contrarresta las acciones directas. Ello explica por qué a dosis terapéuticas el verapamil no modifica la frecuencia, la contractilidad y el gasto cardíacos, aunque sí deprime la conducción A-V y prolonga el intervalo PR¹³⁻¹⁶. El diltiazem también posee importantes acciones cardiodepresoras, que sólo son parcialmente contrarrestadas por su acción hipotensora, posiblemente debido a que ésta se desarrolla más lentamente que la de la nifedipina o el verapamil; en consecuencia, predominan sus efectos depresores directos, apareciendo una ligera depresión de la frecuencia y una discreta prolongación del intervalo PR del ECG, aunque la contractilidad apenas si se modifica¹³⁻¹⁶.

Otro ejemplo de los efectos contrapuestos de los ACa lo encontramos al estudiar su acción sobre la contractilidad miocárdica (tabla 3). *Per se*, los ACa deprimen la contractilidad, mientras que tanto por su acción vasodilatadora (reducen la postcarga) como por incrementar de forma refleja la contractilidad, y por sus acciones antianginosa y cardioprotectora (ver más adelante) tienden a mejorar la contractilidad. El resultado final es que no solo no deprimen, sino que las dihidropiridinas pueden incluso mejorar la situación hemodinámica en pacientes con insuficiencia cardíaca leve o moderada, especialmente si ésta se asocia a cardiopatía isquémica, angina o hipertensión¹⁷⁻¹⁹. De hecho, la nifedipina disminuye las resistencias vasculares periféricas (RVP), el volumen telediastólico y la presión capilar pulmonar, al tiempo que aumenta el gasto cardíaco. El diltiazem tampoco modifica la contractilidad cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca leve o moderada. Sin embargo, en pacientes en los que exista una marcada depresión de la función ventricular, en aquellos en los que los reflejos simpáticos están disminuidos (p. ej. durante el tratamiento con beta-blo-

queantes), o cuando se administran en dosis altas, los ACa pueden producir una marcada depresión de la contractilidad (insuficiencia cardíaca)^{9,10}.

1.1.2. Efectos electrofisiológicos (tabla 4). A concentraciones terapéuticas los ACa no alteran la corriente rápida de entrada de Na, INa, por lo que no alteran la velocidad de conducción ni el período refractario (PR) auricular, ventricular o del sistema His-Purkinje. Como consecuencia, no producen cambios en la duración del QRS o de los intervalos QTc y H-V^{8,15,16,20}.

Sobre la frecuencia sinusal, los efectos varían según el fármaco estudiado^{15,16}; verapamil y diltiazem no alteran o disminuyen la frecuencia sinusal, mientras que la nifedipina la aumenta. Sin embargo, a dosis altas todos los ACa pueden producir bradicardia y asistolia, especialmente en pacientes con disfunción sinusal previa. Sobre el nodo A-V¹⁶, verapamil y diltiazem (no la nifedipina) prolongan el período refractario y enlentecen la conducción a través del nodo A-V, prolongando los intervalos PR y AH. Aunque verapamil y diltiazem enlentecen de forma similar la conducción a través del nodo A-V, el verapamil prolonga el período refractario del nodo A-V casi el doble que el diltiazem¹⁶; esta prolongación es la base de la utilización de ambos fármacos para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con taquicardias supraventriculares rápidas, flutter o fibrilación auricular, así como en el tratamiento de taquicardias por reentrada intranodal^{8,15,16}. Por el contrario, la nifedipina, debido al aumento del tono simpático que produce, acorta el PR y facilita o no deprime la conducción a través del nodo A-V (acorta o no modifica los intervalos PR y A-H). El verapamil puede incrementar la conducción retrógrada por las vías accesorias, lo que contraindica su administración en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White y fibrilación auricular⁸.

Los ACa también suprimen el automatismo anómalo que aparece en fibras cardíacas parcialmente despolarizadas en las que la INa se encuentra inactivada, así como los postpotenciales tardíos responsables de la aparición de actividad desencadenada (triggered focal activity)²⁰. Igualmente, todos los ACa pueden suprimir las arritmias ventriculares que aparecen asociadas a las crisis de angina de reposo.

1.1.3. Efectos sobre la fibra muscular lisa vascular . A concentraciones a las que apenas si modifican la función cardíaca, todos los ACa producen una potente acción vasodilatadora arterial reduciendo las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial²¹⁻²⁴. Ahora bien, los ACa no producen una vasodilatación arterial generalizada, sino que exhiben *selectividad vascular*, produciendo vasodilatación de las arterias coronarias y cerebrales y de los vasos de resistencia a concentraciones que apenas si modifican el flujo a través de otros vasos arteriales de conductancia (p. ej. femoral, carotídeo o renal), la presión arterial o la función cardíaca. Esta selectividad es debida a que los mecanismos que controlan el acoplamiento excitación-contracción varían en los distintos territorios vasculares o incluso dentro de un mismo territorio vascular^{21,24}. En los grandes vasos de conductancia, las contracciones inducidas tras despolarizar el potencial de membrana son debidas exclusivamente al flujo de entrada de Ca a través de canales voltaje-dependientes (CVDs). Por el contrario, las contracciones inducidas por la noradrenalina u otros agonistas (p. ej., 5-HT, TXA₂, histamina, PGF₂) muestran dos fases: una inicial rápida, debida a la movilización del Ca almacenado a nivel intracelular ya que persiste en un medio sin Ca o tras la administración de ACa, y una fase lenta debida al flujo de entrada del Ca a través de canales receptor-dependientes (CRDs). Los ACa no inhiben la movilización del Ca intracelular lo que explica

por qué no suprimen las respuestas vasoconstrictoras inducidas por diversos agonistas sobre los vasos de conductancia.

A diferencia de los vasos de conductancia, en arterias coronarias y cerebrales, y en vasos de resistencia, los ACa suprimen tanto las contracciones inducidas tras despolarizar la membrana o tras la adición de agonistas, lo que indica que ambas son debidas exclusivamente al flujo de entrada de Ca a través de los CVDs y CRDs, respectivamente^{21,22}. Los ACa inhiben la entrada de Ca a través de ambos canales, lo que explicaría su gran efectividad para producir vasodilatación coronaria y cerebral, así como para reducir las resistencias vasculares periférica; por otro lado, los ACa reducen el tono vascular y suprimen los cuadros de vasoespasmo en estos territorios vasculares. Estos efectos explican porqué los ACa han pasado a ocupar un lugar primordial en el tratamiento de los procesos isquémicos coronarios y cerebrales. Diversos estudios multicéntricos han demostrado que la nimodipina reduce los déficits neurológicos secundarios a hemorragia subaracnoidea o a vasoespasmo cerebral, por lo que se ha recomendado su utilización en la profilaxis y tratamiento de los accidentes isquémicos cerebrales transitorios y de las complicaciones neurológicas de la hemorragia subaracnoidea^{25,26}. También se han utilizado los ACa de estudios piloto para comprobar su eficacia en la profilaxis y tratamiento de migraña, epilepsia, insuficiencia vascular cerebral, vértigo y cefaleas de origen vascular. Sin embargo los resultados obtenidos son confusos, siendo preciso realizar estudios en poblaciones más amplias a fin de confirmar o no su posible efectividad clínica^{10,19}.

En pacientes con síndrome de Raynaud, nifedipina y diltiazem disminuyen la frecuencia de los ataques, aumentan el flujo digital y aceleran la cicatrización de las úlceras, aún en pacientes que no responden al trata-

miento habitual con simpaticolíticos²⁷.

1.1.4. Acción antihipertensora. La potente acción vasodilatadora arterial de los ACa explica su utilización en el tratamiento de la hipertensión arterial^{19,23,24,28,29}. Su efecto hipotensor aparece en diversos modelos animales (espontáneamente hipertensos, con HTA renal o inducida por DOCA/sal) y en pacientes hipertensos. Esta acción hipotensora se acompaña de: a) Una reducción en el peso del miocardio, lo que sugiere que no sólo reducirían la presión arterial, sino que además podrían reducir la hipertrofia cardíaca en el tratamiento crónico del paciente hipertenso. b) Reducción de la $[Ca]_i$ en la pared arterial, que se encuentra anormalmente elevada en el hipertenso, y disminución de la gran reactividad vascular de estos pacientes a los vasoconstrictores.

La magnitud del efecto hipotensor guarda relación con^{28,29}: a) el nivel tensional previo, de tal forma que no aparece en pacientes normotensos, lo que reduce el riesgo de hipotensión ortostática, y si en hipertensos, siendo tanto mayor el efecto hipotensor cuanto más elevadas estuviesen las RVP del paciente. b) La edad del paciente, observándose que a diferencia de los beta-bloqueantes su acción aumenta con la edad. c) La actividad de renina plasmática (ARP). Aunque el efecto antihipertensivo no depende de la ARP, su efectividad clínica es más marcada en ancianos con ARP baja que en pacientes jóvenes con ARP alta. Esta selectividad podría ser debido a que la activación refleja del tono simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona producidos en respuesta a la vasodilatación están aumentados o son normales en pacientes jóvenes con ARP alta, por lo que se contrarrestaría en parte el efecto hipotensor de los ACa. Por el contrario, en ancianos hipertensos con ARP baja la sensibilidad de los barorreceptores está disminuida, por lo que la vasodilatación produciría una

menor estimulación refleja y la acción hipotensora de los ACa sería más marcada.

Más aún, los ACa a diferencia de otros hipotensores, no producen sedación, retención hidrosalina, alteraciones de la glucemia o del perfil lipídico, no alteran la función sexual, no producen taquifilaxia y no aparece hipertensión arterial de rebote al suspender bruscamente el tratamiento⁵. Todas estas características, unidas a su potente acción vasodilatadora, han convertido a los ACa en fármacos de elección en el tratamiento de la hipertensión, especialmente en el hipertenso anciano y a la nifedipina sublingual en un fármaco útil en el tratamiento de crisis hipertensivas^{28,29}.

Aunque los datos obtenidos muestran una gran variabilidad interindividual, los ACa son de cierta utilidad en la hipertensión pulmonar temprana o moderada en la que aún existe respuesta vasodilatadora y en la que la función ventricular es menos sensible a la acción cardiodepresora de los ACa³⁰. Sin embargo, el efecto inotrópico negativo de estos fármacos cursa con un aumento de la resistencia arterial pulmonar, por lo que el cuadro de hipertensión pulmonar puede empeorar durante el tratamiento.

En la insuficiencia aórtica la nifedipina disminuye las RVP, la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y la presión aórtica y aumentan el índice cardíaco, efectos que conducen a una disminución de la fracción de eyección regurgitada³¹.

1.1.4.1. Acciones sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)^{24,32-34}. Los ACa sería de esperar que aumentasen la ARP ya que : a) suprimen el efecto inhibitor del Ca sobre la liberación de renina en las células yuxtaglomerulares, b) aumentan por vía refleja el tono simpático y c) producen natriuresis. Sin embargo, la respuesta hipotensora de verapamil y diltiazem no se acompaña de cambios en la ARP, ni en los niveles plasmáticos

de catecolaminas, aldosterona o angiotensina II. Por el contrario, al comienzo del tratamiento con nifedipina su efecto hipotensor se acompaña de un aumento de la ARP y de los niveles plasmáticos de catecolaminas^{33,34} y angiotensina II, aunque no se modifican los niveles de aldosterona; estos cambios desaparecen al cabo de 4-6 semanas de tratamiento. Esta falta de efectos sobre el SRAA podría explicar por qué a diferencia de otros vasodilatadores, los ACa no producen retención hidrosalina.

Se ha sugerido que en el hipertenso existiría una correlación entre la alteración del metabolismo del Ca y la actividad del SRAA^{35,36}. Así, los hipertensos con APR baja presentan niveles de Ca sérico menores que los que presentan ARP normal o alta. Igualmente, en pacientes con ARP baja los niveles de calcitonina están reducidos, mientras que los niveles plasmáticos de 1,25-dihidrovitamina D y paratohormona están elevados; por el contrario, en pacientes con ARP alta los niveles de calcitonina y de paratohormona están disminuidos. De todos estos hallazgos se ha llegado a la hipótesis de que la menor efectividad de los ACa en pacientes con ARP alta pudiera deberse a que el aumento de la calcemia contrarrestaría los efectos vasodilatadores de los ACa.

1.1.4.2. Acciones renales^{34,37,38}. Los ACa, con excepción del diltiazem y nitrendipina, no aumentan el flujo renal o la velocidad de filtración glomerular, si bien todos ellos aumentan el volumen urinario y la excreción renal de Na. Esta natriuresis persiste en animales pretratados con indometacina y en presencia de flujo constante, por lo que no estaría mediada a través de la liberación de prostaglandinas o de cambios hemodinámicos renales. Por el contrario, se piensa que la natriuresis sería el resultado de : a) un efecto directo renal que suprimiría la reabsorción de Na a nivel del túbulo distal; de hecho, diltiazem, felodipina se acumulan a este nivel. b) Un

aumento de la filtración glomerular, ya que producen una vasodilatación más marcada de la arteriola aferente que de la eferente³⁸. De hecho inhiben la reducción del flujo renal y de la filtración glomerular inducidos por angiotensina II y noradrenalina, así como el efecto vasoconstrictor de ambos agonistas sobre la arteriola eferente y sobre las células mesangiales glomerulares. c) Verapamil y diltiazem, por su acción bloqueante de los receptores alfa-2 adrenérgicos postsinápticos, suprimirían la acción vasoconstrictora de la noradrenalina sobre la arteriola aferente. La estimulación de estos receptores disminuye los niveles de AMPc e inhibe la salida de Na y H₂O a nivel del túbulo proximal lo que también facilitaría la natriuresis.

1.1.5. Acción antianginosa. Como monoterapia o más habitualmente asociados a nitratos y/o beta-bloqueantes, los Aca son fármacos de elección en el tratamiento de la angina de reposo y de esfuerzo^{9,10,19,39}. A diferencia de los nitratos no producen tolerancia y presentan una menor incidencia de efectos indeseables que los beta-bloqueantes.

En la angina de esfuerzo los Aca: a) reducen las demandas miocárdicas de O₂ (MVO₂) ya que disminuyen la frecuencia y la contractilidad miocárdicas, la presión arterial y las resistencias vasculares periféricas (postcarga). b) Aumentan el aporte coronario de O₂. Los Aca producen una potente acción vasodilatadora coronaria, que aparece incluso en arterias con lesiones arterioescleróticas, suprimiendo los cuadros de vasoespasmo y aumentan el flujo a través de los vasos colaterales, incrementando el aporte sanguíneo en la zona postestenótica. Por otro lado, los Aca al reducir la frecuencia aumentan el tiempo de perfusión diastólica y al reducir la postcarga

disminuyen la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y disminuyen la compresión de los vasos subendocárdicos durante la sístole; ambos efectos aumentan indirectamente el flujo coronario subendocárdico y producen una acción antiisquémica. Los ACa más vasodilatadores (dihidropiridinas) pueden agravar ciertas anginas por reducir la presión arterial en pacientes con estenosis fijas, por producir fenómenos de robo coronario y porque debido a la taquicardia refleja pueden aumentar las demandas miocárdicas de O_2 .

En la angina de reposo, la acción beneficiosa de los ACa sería consecuencia de su capacidad para reducir el tono coronario y suprimir los cuadros de vasoespasma coronario, siendo a este respecto los fármacos más efectivos en el momento actual.

También es posible que la acción antianginosa esté relacionada con su acción antiisquémica (ver 1.1.6), antiagregante plaquetaria (ver 1.4) y con la posibilidad de que retrasen el desarrollo de la progresión de la arterioesclerosis. De hecho, los ACa disminuyen la PA sistólica, los depósitos de colesterol en la pared vascular en animales tratados con dietas hipercolesterolémicas y la captación de Ca por la pared vascular, tanto de la que aparece durante el envejecimiento, como la inducida tras sobredosis de vitamina D_3 o nicotina, o la que parece en la diabetes alloxánica^{2,10,19,40}.

Además sabemos que tanto la proliferación de las fibras musculares lisas en la íntima como la agregación plaquetaria son fenómenos Ca-dependientes, que podrían ser inhibidos por los ACa. Todos estos efectos facilitan la integridad endotelial y retrasan el desarrollo de las lesiones vasculares arterioescleróticas en el animal de experimentación, aunque desconocemos su importancia en el hombre. Esta acción antiaterogénica ha sido atribuida a⁴¹:

a) un aumento en el número de receptores para las LDL. b) Un incremento en la

actividad de las hidrolasas lisosómicas para los ésteres de colesterol a nivel arterial, lo que reduciría la concentración de colesterol libre o esterificado en la pared arterial. c) Inhiben la síntesis de glicosaminoglicanos, proteoglicanos y matriz proteica arterial en la pared vascular de animales alimentados con dietas hipercolesterolémicas; estos componentes juegan un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad estructural así como en las propiedades antiagregantes de la pared arterial. Sin embargo, no disponemos de estudios clínicos que hayan confirmado que esta acción antiaterogénica existiría también en el hombre.

1.1.6. Acción cardioprotectora. Se ha supuesto que los Aca podrían proteger a la célula cardíaca de los efectos deletéreos que la isquemia y/o la reperfusión coronaria originan ("cardioprotección")^{9,10,12,42}. La reducción aguda del flujo coronario produce una rápida disminución en los niveles intracelulares de ATP y de creatinfosfato, lo que a su vez altera las concentraciones iónicas celulares, incrementando la $[Ca]_i$ (figura 2). Este aumento activa diversas proteasas y fosfolipasas, lo que altera la integridad del sarcolema que aumenta su permeabilidad al Ca; por otro lado, un aumento de la $[Ca]_i$ activa diversas ATP-asas mitocondriales e inhibe la fosforilización oxidativa mitocondrial, lo que a su vez conduce a una mayor reducción en los niveles celulares de ATP. Este círculo vicioso conduce indefectiblemente a una pérdida de la integridad estructural de la membrana y a la necrosis (infarto).

Los Aca producirían su acción cardioprotectora por : a) aumentar el flujo coronario, especialmente a nivel subendocárdico, y por suprimir los cuadros de vasoespasmo coronario; b) reducir las MVO_2 y c) por reducir el flujo

de entrada de Ca durante la isquemia y/o la reperfusión coronaria. Estas acciones explicarían porqué en animales de experimentación los ACa pueden reducir el área de infarto, prolongan la supervivencia de las células cardíacas y reducen la contractura y el aumento de presión telediastólica que aparecen durante la isquemia cardíaca⁴². Sin embargo, los datos procedentes de animales de experimentación demuestran que los resultados varían con la especie animal, el momento de administración del fármaco (antes, durante o después de la isquemia), el ACa y la dosis utilizada. Más aún, los resultados obtenidos en ensayos de prevención secundaria de cardiopatía isquémica no solo no han demostrado que verapamil, nifedipina o diltiazem reduzcan la morbilidad/mortalidad postinfarto de miocárdico, sino que incluso han demostrado que a veces pueden aumentar la incidencia de reinfarto⁴³⁻⁴⁵. Esta falta de efectividad no es una sorpresa si pensamos en la complejidad de los procesos desencadenados por la isquemia y que durante la misma el Ca penetra en la célula no solo a través de CVDs/CRDs, sino también a través de otros mecanismos que no son bloqueados por los ACa (p.ej. a través de canales leak que permiten la entrada pasiva, el intercambio Na/Ca).

1.2. Efectos sobre la musculatura lisa no-vascular.

Dado que a este nivel el Ca es también el catión responsable del acoplamiento excitación-contracción, los ACa producen un efecto espasmolítico generalizado de la musculatura lisa digestiva, bronquial, biliar, uretral y uterino. Esta es la base de la mayoría de sus aplicaciones clínicas no-cardiovasculares (ver Tabla 4)^{1,2,10,11}.

De hecho, los ACa reducen la presión del esfínter esofágico y las contracciones peristálticas esofágicas, lo que permite su utilización en la acalasia y en espasmos esofágicos que cursan con disfagia y dolor difuso

retroesternal. En mujeres embarazadas inhiben las contracciones uterinas espontáneas, reducen la presión intrauterina y atenúan las contracciones inducidas por PGs o vasopresina ; en la no gestante, los ACA disminuyen la amplitud de las contracciones uterinas y el dolor premenstrual. Por ello se estudia su utilidad para prevenir o retrasar el parto prematuro y en el tratamiento de las dismenorreas. También inhiben las contracciones de músculo detrusor, por lo que se están utilizando en el tratamiento de la incontinencia urinaria, enuresis nocturna, adenoma de próstata y en cuadros de vejiga irritable.

Aunque se ha demostrado que los ACA son efectivos en el asma inducida por el ejercicio, no modifican el tono bronquial o la broncoconstricción inducida por metacolina, histamina o alérgenos, ni la liberación de mediadores por los mastocitos pulmonares. Estos resultados sugieren que no van a constituir una alternativa importante en el tratamiento del asma¹⁰.

1.3. Efectos sobre la musculatura esquelética.

En la musculatura esquelética el acoplamiento excitación-contracción no depende del flujo de entrada de Ca, sino de la movilización del Ca intracelular, por lo que a dosis terapéuticas los ACA no modifican la respuesta contráctil; a dosis altas pueden deprimir la contracción, lo que podría atribuirse no a un bloqueo de la entrada de Ca, sino posiblemente a su acción anestésica local, que bloquea la conducción nerviosa, o una posible inhibición de la liberación de acetilcolina.

1.4. Otras acciones.

A dosis altas, los ACA pueden producir efectos que no están directamente relacionados con el bloqueo de la entrada de Ca. Así, verapamil y diltiazem

(pero no la nifedipina), presentan propiedades anestésicas locales, pudiendo inhibir la corriente rápida de entrada de Na en las células cardíacas^{2,10}. A estas concentraciones, el verapamil puede también producir un bloqueo de los receptores alfa-adrenérgicos, muscarínicos y opiáceos⁴⁶. La ocupación de los receptores alfa-2 adrenérgicos por un agonista produce una respuesta hipertensora que ha sido atribuida en gran parte a un aumento del flujo de entrada de Ca que puede inhibirse por los ACA⁴⁷. Sin embargo, es dudoso que estos efectos tengan alguna repercusión clínica, ya que éstos no aparecen a concentraciones terapéuticas de estos fármacos.

In vitro los ACA inhiben la agregación plaquetaria, así como la liberación de mediadores plaquetarios inducida por el ADP o por el colágeno^{48,49}. Aunque *in vivo* este efecto es mínimo, los ACA parecen potenciar la acción antiagregante de la aspirina y del dipiridamol. Sin embargo, y dado que en las plaquetas no existen CVDs, no parece que la acción antiagregante sea consecuencia del bloqueo de la entrada de Ca, sino más bien de una acción intracelular. Se ha indicado que los ACA inhiben la síntesis de TXA₂ y aumentan la liberación de PGI₂⁴⁸.

Los ACA asociados a fármacos antitumorales del grupo de las antracilinas parecen ejercer un efecto antimetastático a la vez que potencian su acción citotóxica⁵⁰⁻⁵². Se ha observado que los ACA aumentan la concentración de vincristina y de adriamicina en las células tumorales potenciando su efecto, a la vez que disminúan la resistencia a estos fármacos y a otros antracilinas afines^{50,51}. El mecanismo de estos efectos es desconocido, pero no parece estar relacionado con su potencia para bloquear el flujo de entrada de Ca. También se ha demostrado que en pacientes con cáncer de mama la asociación de ACA con doxorubicina disminuye reduce la cardiotoxicidad de ésta⁵².

Referencias.

1. Tamargo, J.: Antagonistas del calcio: perspectivas presentes y futuras. *Farmacoterapia*. 3: 164-168, 1986.
2. Fleckenstein, A.: Calcium antagonism in heart and smooth muscle. Experimental facts and therapeutic prospects. Nueva York, John Wiley, 1983.
3. Nayler, W.: Heterogeneity of slow channel blockers (Calcium antagonists). *Int. J. Cardiol.*, 3 : 391-400 ,1983.
4. Tamargo, J. : Estado actual y fronteras de los antagonistas del calcio. *Rev. Esp. Cardiol.* 39: 397-400, 1986.
5. Tamargo, J.: Farmacología clínica de los calcioantagonistas. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 21: 233-239, 1986.
6. Vanhoutte, P.: The expert committee of the World Health Organization on classification of calcium antagonists: the viewpoint of the rapporteur. *Am. J. Cardiol.* 23:3A-8A, 1987.
7. Janis, R., Triggle, D.: 1, 4-dihydropyridine Ca channel antagonists and activators: a comparison of binding characteristics with pharmacology. *Drug Develop. Research.* 4: 257-274, 1984.
8. Antman, E., Stone, P., Muller, J., Braunwald, E.: Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part I: basic and clinical electrophysiologic effects. *Ann. Int. Med.* 93: 875-885, 1980.
9. Stone, P., Antman, E., Muller, J., Braunwald, E.: Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part II: Hemodynamic effects and clinical applications. *Ann. Intern. Med.* 93: 886-904, 1980.
10. Epstein, S., Rosing, D., Conti, C. : Calcium channel blockers: present status and future directions. *Am. J. Cardiol.* 55: 1-214, 1985.
11. Nayler, W., Horowitz, D.: Calcium antagonists: a new class of drugs. *Pharmacol. Ther.* 20: 203-262, 1983.
12. Nayler, W., Dillon, J.: Calcium antagonists and their mode of action: an historical overview. *Br. J. Clin. Pharmac.* 21: 975-1075, 1986.

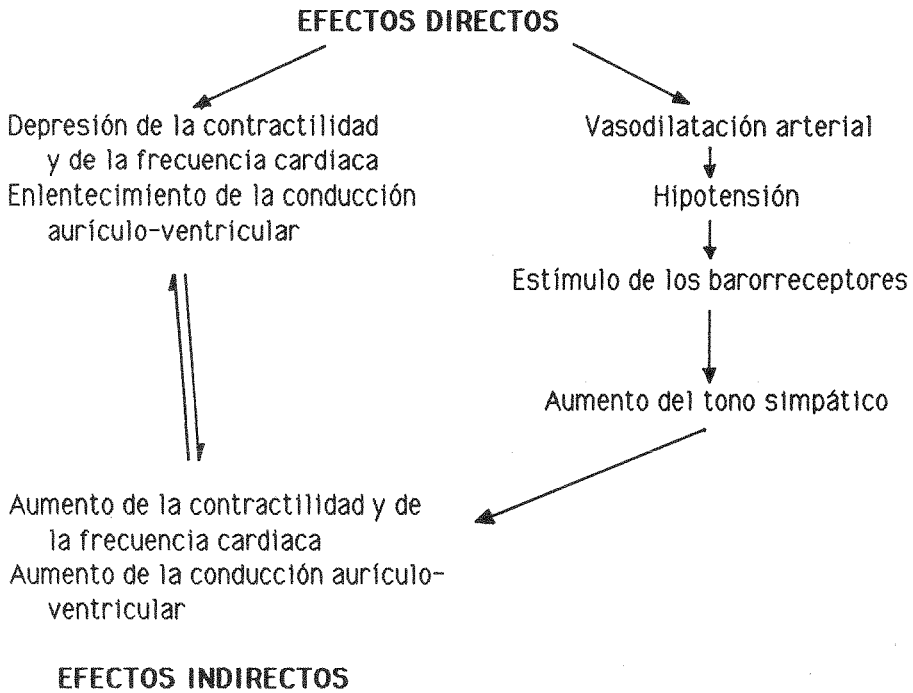
13. Braunwald, E. : Mechanism of action of calcium-channel blocking agents. *N. Engl. J. Med.* 307: 1618-1627, 1982.
14. Theroux, P., Waters, D., Debaisieux, J., Szlachcic, J., Mizgala, H., Bourassa, M.: Hemodynamic effects of calcium antagonists after acute myocardial infarction. *Clin. Invest. Med.* 3: 81-85, 1980.
15. Mitchell, L., Schroeder, J., Mason, J.: Comparative clinical electrophysiologic effects of diltiazem, verapamil and nifedipine : a review. *Am. J. Cardiol.* 49: 629-635, 1982.
16. Kawai, C., Konishi, T., Matsuyama, E., Okazaki, H.: Comparative effects of three calcium antagonists diltiazem, verapamil and nifedipine on the sinoatrial and atrioventricular nodes. *Circulation.* 63: 1035-1042, 1981.
17. López-Sendoón, J., Tamargo, J.: Vasodilatadores en la insuficiencia cardíaca. En: *Avances en cardiología.* pg. 337-356. Barcelona. Ed. Científico-Médica 1983.
18. Colucci, W., Fifer, M., Lorell, B., Wynne, J.: Calcium channel blockers in congestive heart failure: theoretical considerations and clinical experience. *Am. J. Med.* 72 (supl. 2B): 9-17, 1985.
19. Braunwald, E. (ed.): A symposium: Calcium antagonists-emerging clinical opportunities. *Am. J. Cardiol.* 30: 1B-87B, 1987.
20. Gilmour, R., Zipes, D.: Slow inward current and cardiac arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 55: 89-101, 1985.
21. Cauvin, C., Loutzenhiser, R., Van Breemen, C.: Mechanism of calcium-antagonist induced vasodilation. *Ann. Rev. Pharmacol.* 23: 373-396, 1983.
22. Tamargo, J.: Calcium entry blockers. En: Esplugues J. (ed.) *Pharmacology of the vascular wall.* pg. 327-346. Valencia. University Press. 1984.
23. Frolich, E. (ed.): A symposium: role of calcium entry-blocking drugs in hypertension. *Am. J. Cardiol.* 56: 1-111, 1985.
24. Frohlich, E. (ed): A symposium: The calcium ion, cardiac myocyte and vascular smooth muscle in hypertension and its treatment. *Am. J. Cardiol.* 23: 1A-121A, 1987.

25. Gelmers, H.: Effect of nimodipine on the clinical course of patients with acute ischemic stroke. *Acta Neurol. Scand.* 64: 232-239, 1984.
26. Allen, G.: Role of calcium antagonists in cerebral artery spasm. *Am. J. Cardiol.* 55: 149-153, 1985.
27. Rodegeffer, R., Rommer, J., Wigley, F., Smith, C.: Controlled double-blind trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *New Engl. J. Med.* 308: 880-883, 1983.
28. Halperin, A., Cubeddu, L.: The role of calcium channel blockers in the treatment of hypertension. *Am. Heart J.* 111: 365-382, 1986.
29. Massie, B., Hirsch, A., Inouye, L., Tubau, J.: Calcium channel blockers as antihypertensive agents. *Am. J. Med.* 77: 135-142, 1985.
30. Corea, L., Miele, N., Bentivoglio, M., Boschetti, E., Agaviti-Rosei, E., Muiasan, G.: Acute and chronic effects of nifedipine on plasma renin activity and plasma adrenaline and noradrenaline in controls and in hypertensive patients. *Clin. Sci.* 57 (supl 1): 115S-117S, 1985.
31. Bauer, J., Sunderrajan, S., Reams, G.: Effects of calcium entry blockers on renin-angiotensin-aldosterone system, renal function and hemodynamics, salt and water excretion and body fluid composition. *Am. J. Cardiol.* 56: 62H-67H, 1985.
32. Steele, T., Challoner-Hue, L.: Renal interaction between norepinephrine and calcium antagonists. *Kidney Int.* 26: 719-724, 1984.
33. Laragh, J., Buhler, F., De Leeuw, P., Fleckenstein, A., Fleckenstein-Grun, G., Frishman, W., Zanchetti, A., Doyle, A.: Calcium metabolism and calcium channel blockers for understanding and treating hypertension. *Am. J. Med.* 77 (Supl. 6B): 123-130, 1984.
34. Resnick, L., Laragh, J.: Renin, calcium metabolism and the pathophysiologic basis of antihypertensive therapy. *Am. J. Cardiol.* 56: 68H-74H, 1985.
35. Nagao, T., Yamaguchi, I., Narita, H., Nakajima, H.: Calcium entry blockers: antihypertensive and natriuretic effect in experimental animals. *Am. J. Cardiol.* 56: 56H-61H, 1985.

36. Zimmerman, B., Goering, J.: Long-term renal and systemic effects on calcium entry blockers in normotensive and experimental hypertensive dogs. *Am. J. Cardiol.* 56: 47H-51H, 1985.
37. Packer, M.: Therapeutic application of calcium-channel antagonists for pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.* 55: 196-201, 1985.
38. Fioretti, P., Benussi, B., Scardi, S., Klugmann, S., Brower, R., Camarini, F.: Afterload reduction with nifedipine in aortic insufficiency. *Am. J. Cardiol.* 49: 1728-1732. 1982.
39. Bala Subramanian, V. : Calcium antagonists in chronic stable angina pectoris. *Excerpta Medica. Amsterdam* , 1983.
40. Parmley, W., Blumlein, S., Sievers, R.: Modification of experimental atherosclerosis by calcium-channel blockers. *Am. J. Cardiol.* 55: 165-171, 1985.
41. Weinstein, D., Heider, J.: Antiatherogenic properties of calcium antagonists. *Am. J. Cardiol.* 59, 163B-172B, 1987.
42. Nayler, W., Ferrari, R., Williams, A.: Protective effect of pretreatment with verapamil, nifedipine and propranolol on mitochondrial function in the ischemic and reperfused myocardium. *Am. J. Cardiol.* 46: 242-248, 1980.
43. Danish Multicentre Study Group. Verapamil in acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 5: 516-528, 1984.
44. Muller, J., Morrison, J., Stone, P.: Nifedipine therapy for patients with threatened and acute myocardial infarction: a randomized, doubleblind, placebo-controlled comparison. *Circulation* 69: 740-747, 1984.
45. Moss, A.: Current status of calcium channel blocking drugs after myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 7 (supl A): 31-34, 1986.
46. Janis, R., Triggle, D.: New developments in Ca channel antagonists. *J. Med. Chem.* 26: 775-785, 1983.
47. Van Zwiten, P., Van Meel, J., Timmermans, P.: Functional interaction between calcium antagonists and the vasoconstriction induced by the

- stimulation of postsynaptic adrenoceptors. *Circ.Res.*, 52 (supl 1): 77-80, 1983
48. Metha, J.: Influence of calcium-channel blockers on platelet function and arachidonic acid metabolism. *Am. J. Cardiol.* 55: 158-164, 1985.
49. Kiyomoto, A., Sasaki, Y., Odawara, A., Morita, T.: Inhibition of platelet aggregation by diltiazem: Comparison with verapamil and nifedipine and inhibitory potencies of diltiazem metabolites. *Circ. Res.* 52 (Suppl. 1): 115-119, 1983.
50. Kessel, D., Wilberding, C.: Mode of action of calcium antagonists which alter anthracycline resistance. *Biochem. Pharmacol.* 33: 1157-1160, 1984.
51. Tsuruo, T., Lida, H., Nojiri, M., Tsukagoshi, S., Sukarai, Y.: Circumvention of vincristine and adriamycin resistance in vitro and in vivo by calcium influx blockers. *Cancer res.* 43: 2905-2910, 1983.
52. Lenzhofer, R., Ganzinger, O., Rameis, H., Moser, K.: Acute cardiac toxicity in patients after doxorubicin treatment and the effect of combined tocopherol and nifedipine pretreatment. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 106 : 143-147, 1983.

Figura 1. Efectos directos e indirectos de los antagonistas del calcio.



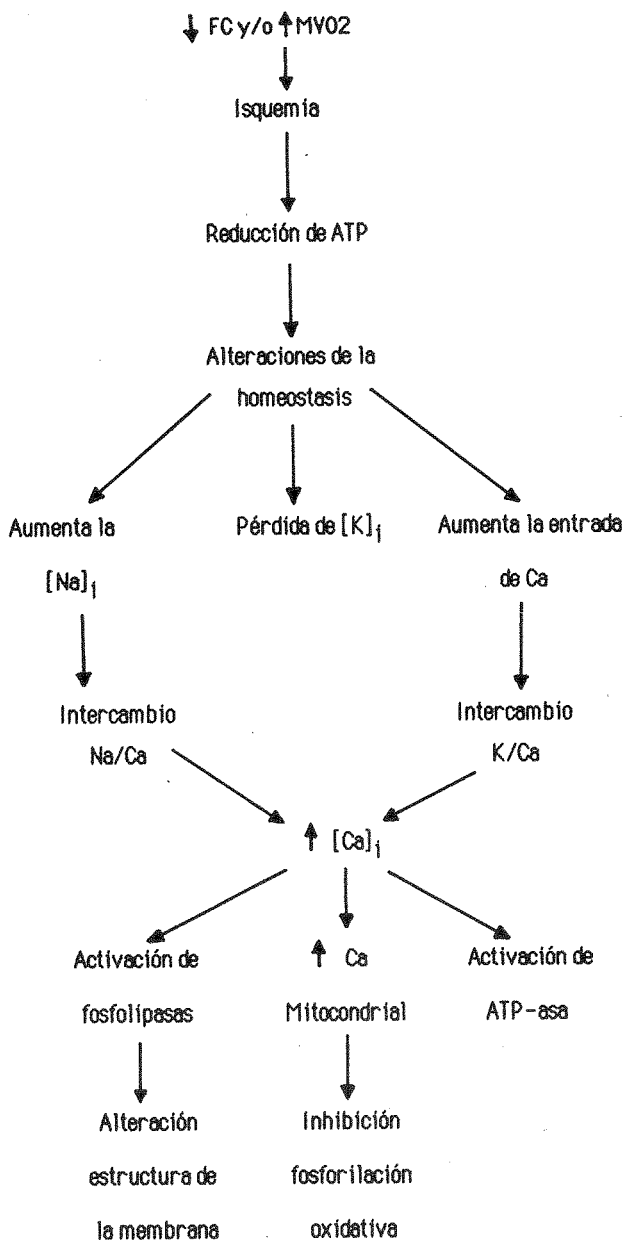


FIG. 2. Relación entre isquemia miocárdica y $[Ca]_i$. FC = flujo coronario;

MVO^2 = demandas miocárdicas de oxígeno.

TABLA I. PAPEL FISIOLÓGICO DEL CALCIO.

1. CORAZÓN.

Contracción	Acoplamiento electro-mecánico
Despolarización	
nodo senoauricular	Frecuencia cardíaca
nodo aurículo-ventricular	Conducción aurículo-ventricular
células despolarizadas	Automatismo anormal
	Actividad desencadenada
Fase 2 del potencial de acción	Duración del potencial de acción

2. MUSCULO LISO.

Vascular	Tono vascular, resistencias vasculares periféricas
Bronquial	Broncoespasmo
Gastrointestinal	Motilidad gastrointestinal
Urinario	Contractilidad de vejiga y ureter
Uterino	Contracción uterina

3. CELULAS SECRETORAS.

Páncreas	Estimula secreción de glucosa inducida por la insulina
Médula adrenal	Estimula liberación de adrenalina
Glándulas salivares y lacrimales	Estimula secreción
Hipófisis	Estimula liberación hormonal
Célula yuxtglomerular	Inhibe secreción de renina
Células cebadas	Estimula liberación de mediadores

4. CELULAS SANGUINEAS

Polimorfonucleares	Estimula quimiotaxis
--------------------	----------------------

TABLA 2.

CLASIFICACION DE LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO.

1. Dihidropiridinas :	Nifedipina Nicardipina Nitrendipina Nimodipina Niludipina Nisoldipina Nivadipina	Felodipina Flordipina Isradipina Oxodipina Riodipina Darodipina Mesudipina
2. Arilalquilaminas :	Verapamil Tiapamil Anipamil	Gallopamil Falipamil
3. Benzotiazepinas :	Diltiazem	
4. Piperacinas :	Cinarizina Flunarizina	Lidoflazina
5. Otros :	Pretilamina Terodilina Bepridil Caroverina	Fendilina Perhexilina Etafenona

Tabla 3

EFFECTOS FARMACOLOGICOS DE LOS BCCs

	VERAPAMIL	NIFEDIPINA	DILTIAZEM
Entrada de Ca	---	---	---
Contracción de la fibra muscular lisa	---	---	--
Frecuencia cardíaca			
in vitro	---	---	---
in vivo	±	+	-
Conducción A-V			
in vitro	---	---	---
in vivo	---	0/+	---
Contractilidad			
in vitro	---	---	---

- : depresión; + : aumento; 0 : sin cambio.

TABLA 4**EFFECTOS ELECTROFISIOLOGICOS DE LOS ACa**

	VERAPAMIL	NIFEDIPINA	DILTIAZEM
RR	±	-	0/+
QRS	0	0	0
QT _c	0	0	0
PR	+	0	+
AH	+	0	+
HV	0	0	0
PR auricular	0	0	0
PR del nodo A-V	++	±	+
PR ventricular	0	0	0

+ = Aumento; - = Disminución; 0 = Sin cambio; PR = Período refractario

TABLA 5. USOS CLINICOS DE LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO.

A. CARDIOVASCULARES.

1. Cardiopatía isquémica
 - Angina de reposo, de esfuerzo y mixta
 - Reducción del área de infarto
 - Cardioprotección.
2. Hipertensión arterial
 - Primer escalón de tratamiento
 - Crisis hipertensivas
 - Hipertensión pulmonar
3. Insuficiencia cardíaca
4. Arritmias cardíacas.
 - Taquicardias supraventriculares paroxísticas
 - Control de la frecuencia ventricular en el flutter y fibrilación auriculares
 - Arritmias ventriculares asociadas a angina de reposo
5. Acción vasodilatadora
 - Accidentes isquémicos cerebrales transitorios
 - Complicaciones neurológicas de la hemorragia subaracnoidea
 - Migraña
 - Vértigo
 - Epilepsia
 - Síndrome de Raynaud
6. Acción antiagregante plaquetaria

B. NO-CARDIOVASCULARES

1. Digestivas
 - Acalasia y espasmos digestivos
2. Ginecológicas
 - Parto prematuro
 - Dismenorrea
3. Urológicas
 - Incontinencia urinaria
 - Vejiga irritable
 - Eneuresis nocturna
4. Asma e hiperreactividad bronquial
5. Potenciación de la acción antitumoral de los alcaloides de la vinca y de la adriamicina