

SECCIÓN III

CAPÍTULO 18:

BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO

Torales-Ibañez

INTRODUCCIÓN

El ion Ca^{++} juega un importante papel en muchos procesos biológicos, vitales para el organismo. Su presencia es indispensable para la coagulación de la sangre, el acoplamiento estímulo secreción de las glándulas exocrinas y endocrinas, la liberación de los neurotransmisores en el sistema nervioso, participando también en los procesos de exocitosis. En el tejido muscular el grado de relajación o contracción depende de la concentración intracelular de calcio; sin ion calcio no hay interacción entre la actina y la miosina y por ende proceso contráctil.

Las drogas bloqueantes de los canales de calcio que disminuyen la entrada de calcio en el corazón y en el músculo liso representan el adelanto más importante de la terapéutica cardiovascular de la década del 70. El tratamiento de la angina de pecho, la hipertensión arterial y las arritmias cardíacas se beneficiaron con el uso de estos agentes.

MÚSCULO CARDÍACO. MÚSCULO LISO. PAPEL DEL CALCIO

El ion calcio cumple un papel fundamental en la despolarización eléctrica de la membrana y en el proceso de excitación contracción de la fibra muscular. Para entender la farmacología de los antagonistas cálcicos, se hace necesario repasar los mecanismos básicos involucrados con el calcio, en el músculo liso y en el corazón. En el cuadro 1, se detallan los principales procesos regulados por el calcio, y sus principales manifestaciones fisiológicas.

Músculo liso: Una diferencia importante entre el músculo esquelético y el cardíaco y liso, es que el primero depende únicamente de sus depósitos intracelulares de calcio para iniciar y completar la contracción, a diferencia de la fibra muscular lisa y cardíaca, que requieren de la entrada de una cantidad adicional de calcio para elevar la con-

centración intracelular. Además el ingreso del ion al citoplasma desde el exterior, actúa como un factor de liberación del calcio intracelular depositado en el retículo sarcoplásmico.

Cuadro 1: Procesos regulados por el calcio en el corazón y músculo liso.

Procesos regulados por el calcio	Manifestación fisiológica o fisiopatológica
CORAZÓN	
Despolariz. Nód. SA	Actividad marcapaso
Desp. Nódulo AV	Conducción AV
Contracción	Contractilidad miocárdica
MÚSCULO LISO	
Contracción músculo liso	Resistencia periférica espasmo coronario
Músculo bronquial	Tono broncomotor
Músculo liso G-I	Espasmo esofágico. Motilidad G-I
Músculo genitourinario	Contrac.uréteres -vejiga
Músculo liso uterino	Dismenorrea, trabajo de parto

Debido a que el grado de contracción o relajación del músculo liso vascular esta en íntima relación con el nivel de concentración intracelular de calcio, es importante comprender los procesos que regulan tal concentración.

Las fuentes de calcio desde las cuales este catión puede ser liberado para aumentar la concentración de calcio libre son: los sitios de depósito intracelular o el líquido extracelular. El retículo sarcoplásmico, es la fuente primaria de calcio intracelular relacionado con el proceso contráctil. La membrana celular representa una barrera para la entrada de calcio; cuando la permeabilidad de la membrana aumenta se abren 2 tipos canales de calcio: uno dependiente de la disminución del potencial de la membrana (canal voltaje dependiente-canal lento); otro que es acti-

vado por la acción del agonista del receptor de membrana (canal activado por receptor).

Las sustancias agonistas que causan contracción en el músculo liso vascular lo hacen aumentando la concentración intracelular de calcio ya sea por liberación de calcio de los sitios de depósito intracelular; por aumento de la permeabilidad de la membrana al calcio o por ambos mecanismos.

En el músculo vascular liso los depósitos de calcio intracelular son mínimos debido al pobre desarrollo del retículo sarcoplásmico y por ello estas células son muy dependientes de la entrada de calcio extracelular para mantener la concentración. El nivel del estado contráctil en el músculo liso vascular depende de la concentración de calcio en el citoplasma.

En la fibra muscular lisa la contracción esta regulada por una proteína denominada calmodulina.

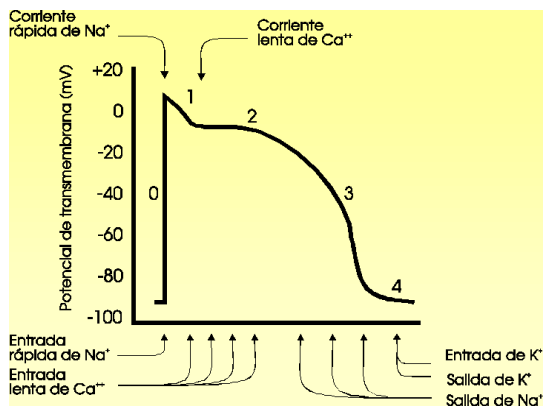


Fig.1

El calcio se une a la calmodulina lo cual permite la unión de la calmodulina a la miosinquinasa de cadena ligera. El complejo calmodulina-miosinquinasa fosforila la miosina determinando la interacción entre la actina y la miosina provocando la contracción. La defosforilación de la miosina por una fosfatasa determina la relajación.

En el músculo liso arterial, contracción es sinónimo de vasoconstricción, aumento de la presión arterial y de la resistencia al flujo sanguíneo.

Músculo cardiaco: La contracción de las células del miocardio puede ser iniciada sin calcio extracelular, pero las reservas de calcio intracelular en la célula miocárdica son limitadas. La entrada de

calcio extracelular a las células miocárdicas es esencial para la interacción de las proteínas que son responsables de la contracción mecánica del corazón.

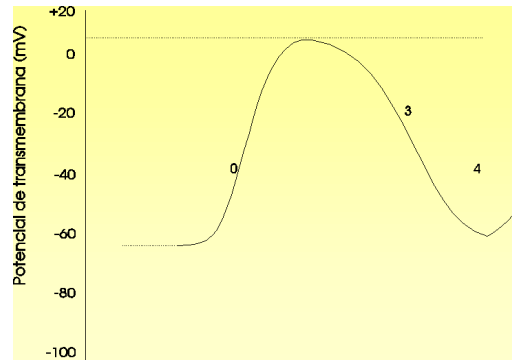


Fig. 2

Las proteínas contráctiles actina y miosina reciben la influencia inhibitoria de la troponina y tropomiosina. La unión del calcio con el complejo troponina tropomiosina anula este efecto inhibitorio permitiendo la interacción de la actina con la miosina. La energía para esta interacción también depende del calcio como activador de la ATPasa de las miofibrillas. Por este motivo las sustancias que facilitan o promueven el ingreso de calcio a la célula muscular cardiaca aumentan la contractilidad miocárdica.

La despolarización eléctrica en el músculo cardiaco se inicia con un rápido ingreso de sodio a través de canales específicos denominados canales rápidos, el ingreso de calcio sigue un ritmo mucho mas lento y tiene lugar durante la meseta del potencial de acción, el calcio pasa a través de la membrana celular por canales denominados canales lentos (operados por voltaje) ya que esto canales se abren y cierran mas lentamente que los canales rápidos. (Fig.1)

Los agentes bloqueadores del calcio afectan el movimiento del calcio en este sitio de la membrana celular.

Debe recordarse que en el músculo esquelético el calcio esta ampliamente almacenado en el retículo sarcoplásmico, el que provee suficiente calcio para iniciar y mantener la contracción, no necesitando por lo tanto, el músculo esquelético de la entrada de calcio extracelular para cada contracción. Por eso los antagonistas cálcicos no ejercen acción sobre el músculo esquelético.

Tabla 2: Farmacología comparativa

	Diltiazem	Nifedipina	Verapamil
Vasodilatación coronaria	+++	+++	++
Vasodilatación periférica	+	+++	++
Contractilidad	↓+	acción refleja ↑	↓+
Frecuencia cardíaca	↓+	acción refleja ↑	↑↑
Nódulo AV (conducción)	↓	---	↓↓

Electrofisiología cardíaca: Como señalamos el calcio participa activamente en la generación del potencial de acción de las fibras cardíacas, ya sea del tejido especializado de conducción como de la fibra muscular contráctil. Las células del nódulo sinusal y las de la porción proximal del nódulo AV (figura 2), presentan un potencial de membrana en reposo menor (-65 mV) por lo que tienen una despolarización mas lenta que le confiere una baja velocidad de conducción. La configuración general del potencial de acción es mas redondeada. Este potencial de acción esta muy influido por la corriente lenta de calcio.

ORIGEN Y QUÍMICA: Son drogas de origen sintético con estructuras químicas diferentes, siendo las drogas prototipos la nifedipina, el verapamilo y el diltiazem. En el cuadro 2 se detallan las principales drogas de cada grupo. La nifedipina es una dihidropiridina, grupo químico del cual derivan muchas sustancias calcio antagonistas. El verapamilo tiene una estructura química similar a la papaverina, mientras que el diltiazem se parece a las benzodiacepinas.

FARMACODINAMIA

ACCIONES FARMACOLÓGICAS. APARATO CARDIOVASCULAR:

Las acciones farmacológicas de los antagonistas cálcicos serán diferentes según se trate de fibras musculares lisas de los vasos, células del tejido especializado de conducción o fibras del miocardio contráctil. Si bien todos tienen como propiedad común su acción vasodilatadora coronaria, tienen distinta selectividad para los restantes sitios de acción. La tabla 2 señala la farmacología comparativa.

Circulación coronaria:

Todos los bloqueantes de los canales de calcio producen relajación arteriolar, vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo coronario. Por este

mecanismo alivian el espasmo y mejoran la isquemia en la angina vasoespástica. Esta acción vasodilatadora coronaria es consecuencia de los efectos de sobre el músculo liso vascular (ver mas adelante)

Estas drogas también han demostrado su utilidad en la angina de pecho estable donde el mecanismo principal no es el espasmo de las arterias coronaria sino la estenosis proximal aterosclerótica que no permite aumentar el flujo sanguíneo coronario ante mayores requerimientos del miocardio.

Cuadro 2:

Dihidropirimidinas	Nifedipina
	Nitrendipina
	Nicardipina
	Nimodipina
	Nisodipina
	Niludipina
Fenilalquilaminas	Verapamilo
	Gallopamil
Benzotiacepinas	Diltiazem
	Fosfedil

Presión arterial:

La disminución de la presión arterial es otra acción característica de los bloqueantes cálcicos. Esta acción hipotensora se debe fundamentalmente a la relajación arteriolar sistémica con vasodilatación que estas drogas producen. De los tres agentes la nifedipina es la más potente como dilatadora arteriolar periférica.

Como consecuencia de la disminución de la presión arterial que se produce con la nifedipina se activa por vía refleja el sistema simpático.

El verapamilo produce disminución de la presión arterial por vasodilatación arteriolar pero su efecto es menor por lo que la respuesta simpática refleja es más atenuada.

El diltiazem también produce vasodilatación arteriolar y disminución de la presión arterial siendo sus efectos menos intensos en comparación con los anteriores.

Mecanismo de acción:

Los bloqueantes cálcicos disminuyen la entrada de calcio en el músculo liso arterial, bloqueando los canales lentos de calcio dependientes de voltaje, la menor concentración intracelular de calcio lleva a una disminución del estado contráctil con la consiguiente vasodilatación arterial.

Corazón. Efecto inotrópico negativo:

El calcio juega también un papel preponderante en el estado contráctil del miocardio, el aumento del calcio citosólico se acompaña de un aumento de la fuerza de contracción cardíaca. Conviene recordar que algunas drogas con efecto inotrópico positivo como los glucósidos cardíacos y los simpaticomiméticos deben su acción a que por distintos mecanismos aumentan la concentración intracelular de calcio. Los antagonistas de los canales de calcio al disminuir la entrada de calcio que se produce durante la meseta del potencial de acción ejercen un efecto inotrópico negativo. En este sentido el verapamilo es una droga que tiene los efectos inotrópicos negativos más definidos. El diltiazem también tiene efectos inotrópicos negativos pero menos importantes. La nifedipina si bien presenta "in vitro" un claro efecto inotrópico negativo, cuando se administra a un paciente sus efectos sobre el corazón se minimizan por la actividad refleja simpática que desencadena.

Farmacocinética de los bloqueantes cálcicos

	Vía oral Dosis diaria en mg	Absorción %	Biodisponibilidad %	Metabolismo Excreción	Ligado a proteínas	t 1/2 plasmática hs.
Nifedipina	30-120	90	65	hepático-renal	90	2,5-5
Verapamilo	240-480	90	10-20	hepático-renal	90	3-4,8
Diltiazem	180-360	90	25-35	hepático-renal	75	4,1-5,6

A continuación se detallan algunos rasgos particulares de cada droga.

El verapamilo tiene un metabolismo del primer paso hepático muy intenso por lo que su biodisponibilidad es baja, algunos de sus metabolitos son activos pero menos potentes. Los pacientes con insuficiencia hepática de cualquier origen tienen aumentada la biodisponibilidad y la vida media por lo que deben disminuirse las dosis en consonancia con el grado de deterioro de la función hepática. Esta droga puede administrarse por vía endovenosa siendo ésta la vía elegida para

Electrofisiología cardíaca. Acciones antiarrítmicas.

En los nódulos sinusal y AV la despolarización depende de una corriente lenta de calcio, por este motivo, otro de los efectos que se observan con los antagonistas cálcicos es la disminución de la frecuencia cardíaca y la velocidad de conducción a nivel nodal. El verapamilo es el que ejerce los efectos más claros sobre el tejido especializado de conducción y son estos efectos la base de su uso en el tratamiento de las taquicardias supraventriculares con mecanismo de reentrada. El diltiazem también tiene efectos sobre la electrofisiología cardíaca aunque de manera menos intensa. La estimulación simpática refleja que desencadena la nifedipina amortigua los efectos directos sobre los nódulos sinusal y AV.

OTRAS ACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Los bloqueantes de los canales de calcio disminuyen la contractilidad de la musculatura lisa de todo el organismo aunque sus acciones a este nivel son mucho menos potentes que las que se observan a nivel del aparato cardiovascular.

FARMACOCINÉTICA

En la tabla se detallan las principales características farmacocinéticas.

tratar las taquicardias supraventriculares por reentrada.

El Diltiazem tiene una biodisponibilidad disminuida por un metabolismo hepático del primer paso. Se excreta por el riñón. La vía oral es la habitualmente utilizada con esta droga. Parte de la droga sufre circulación enterohepática. Puede administrarse por vía endovenosa.

La nifedipina tiene la mayor biodisponibilidad por vía oral. También puede ser absorbida completamente por vía sublingual, como es muy sensible no se dispone por vía parenteral. Cerca del 98% de la droga está unida a proteínas plasmáticas.

En el hígado se metaboliza a productos inactivos que se excretan por riñón.

EFFECTOS INDESEABLES

En general las drogas que estamos considerando son bien toleradas, sin embargo algunos efectos indeseables pueden presentarse como consecuencia de la vasodilatación arterial, el inotropismo negativo o de las acciones sobre el automatismo y la conducción del nodo sinusal y AV.

La nifedipina puede provocar hipotensión arterial, edemas en miembros inferiores, cefaleas, mareos, sensación de calor y enrojecimiento en cara y cuello, náuseas, vómitos; rara vez en pacientes con cardiopatía coronaria, puede producir fenómeno de robo de flujo coronario y agravamiento de la angina de pecho.

El verapamilo en un pequeño porcentaje produce enrojecimiento, prurito, mareos, constipación, parestesia, vértigo, edema de miembros inferiores. En pacientes con insuficiencia cardíaca o con trastornos de la conducción AV o con enfermedades del nodo sinusal, deben extremarse los cuidados sobre todo cuando se utiliza la v.i.v. ya que en estos pacientes los efectos sobre el inotropismo y la conducción pueden agravar su situación.

Por sus efectos sobre el corazón, la administración conjunta de betabloqueantes con verapamilo o diltiazem, deberá extremar los cuidados sobre el paciente.

La nifedipina por los reflejos simpáticos que desencadena es la indicada para administrarse junto con beta bloqueantes.

El diltiazem es el que menos efectos colaterales presenta, sin embargo, algunos pacientes pueden presentar cefaleas, mareos, constipación y congestión nasal. Al igual que en el caso anterior controlar al paciente cuando se administre esta droga con betabloqueantes o apacientes con alteraciones sinusales y de la conducción AV.

USOS TERAPÉUTICOS

Angina de Prinzmetal: (angina variante-primaria, vasoespástica)

El espasmo en las arterias coronarias es la causa de la isquemia transitoria de los pacientes con angina de reposo o de Prinzmetal; estos pacientes no tienen un aumento de la demanda de oxígeno del miocardio, el episodio doloroso es producido por una disminución del flujo coronario

secundario al espasmo de las arterias coronarias principales. También el espasmo coronario puede complicar y agravar una angina por aterosclerosis coronaria. Los bloqueantes de los canales de calcio son efectivos en el tratamiento de este tipo de angina. Tanto la nifedipina como el verapamilo y el diltiazem han demostrado su eficacia para producir una remisión de los síntomas. En estos pacientes la frecuencia del dolor, el consumo de nitratos y hospitalizaciones disminuyeron significativamente con el uso de estos agentes. Las dosis diarias utilizadas varían según el compuesto. Nifedipina 40 a 120 mg/día. Verapamilo 240-480 mg/día y el Diltiazem 130-360 mg/día.

Los efectos favorables en este tipo de angina son secundarios a la vasodilatación coronaria que se produce.

Angina de esfuerzo:

Los pacientes con angina de esfuerzo tienen sus síntomas debido a una obstrucción aterosclerótica importante de una o más arterias coronarias. Estas obstrucciones "fijas" limitan la cantidad de oxígeno que puede ser entregado al miocardio en respuesta al aumento de la demanda que se produce con el esfuerzo. Factores dinámicos como el espasmo coronario juegan un papel menos importante en la producción del dolor de estos pacientes. Los bloqueadores de los canales de calcio son eficaces en el tratamiento de la angina de esfuerzo o inducida por el ejercicio. Estas drogas producen un aumento significativo de la tolerancia al esfuerzo con disminución en la frecuencia de episodios de dolor anginoso y del consumo de nitratos. Su efecto benéfico sería debido a una disminución de la demanda miocárdica de oxígeno secundaria a la disminución en la presión arterial, la frecuencia cardíaca o contractilidad que estas drogas pueden provocar.

Los efectos antianginosos de los bloqueantes cálcicos pueden relacionarse con la reducción de los cambios inducidos por el ejercicio en la frecuencia cardíaca, presión arterial o contractilidad miocárdica, lo que lleva a una disminución en la demanda de oxígeno. Las dosis diarias utilizadas son las mismas señaladas para la angina variable.

Hipertensión arterial:

Por su actividad vasodilatadora arterial, los bloqueantes de los canales de calcio son de valor en el tratamiento de la hipertensión sistémica. Se ha postulado también que alteraciones en la cinética del calcio dentro de las paredes del vaso podrían ser importantes en la patogénesis de la hiperten-

sión, lo que daría una base racional para el uso de estas drogas en esta enfermedad. El grado de la disminución de la presión sanguínea está directamente relacionado a la magnitud de la presión arterial (antes del tratamiento) o de la resistencia vascular periférica. En sujetos normotensos el descenso de la presión arterial es de menor magnitud.

Todos los bloqueantes de los canales de calcio pueden utilizarse en el tratamiento de la hipertensión arterial, sin embargo la nifedipina es el más potente vasodilatador arteriolar y lo hace en concentraciones que tienen pocos efectos sobre el corazón.

La nifedipina puede, además, ser utilizada por vía sublingual cuando se desea un descenso rápido de la presión arterial. Estos agentes pueden utilizarse en combinación con otras drogas antihipertensivas, por ejemplo diuréticos y betabloqueantes. En pacientes con cardiopatía coronaria e hipertensión arterial, la combinación de un β bloqueante y un antagonista cálcico provee una base racional del tratamiento. De los 3 antagonistas cálcicos el más utilizado es la nifedipina. La dosis puede variar entre 30 y 120 mg/día en 4 tomas.

Arritmias cardíacas:

Taquicardia paroxística supraventricular. El verapamilo en dosis de 5-10 mg/día por vía endovenosa es la droga de elección en el tratamiento de taquicardias paroxísticas supraventriculares que tienen un mecanismo de reentrada a nivel del nodo AV o conexiones AV anómalas (del tipo de Wolff Parkinson White) el verapamilo también puede ser útil para la disminución de frecuencia ventricular elevada en la fibrilación o aleteo auricular. El diltiazem también es efectivo en las taquicardias supraventriculares por reentrada.

Miocardiopatía hipertrófica:

En pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva, el grado de obstrucción mecánica para la eyección de sangre por el ventrículo izquierdo depende de la fuerza de contracción miocárdica.

Los β bloqueantes que disminuyen el inotropismo han resultado efectivos para el tratamiento de esta enfermedad.

El verapamilo por sus acciones inotrópicas negativas constituye una alternativa de reemplazo a los β bloqueantes en el tratamiento de estos pacientes, 60-120 mg cada 6 horas son las dosis habituales para este tipo de patología.

Otros usos terapéuticos:

Los antagonistas cálcicos también se han utilizado en la profilaxis de la migraña, el vasoespasmismo cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea, en el fenómeno de Reynaud, la hipertensión pulmonar primaria. En la circulación extracorporea como integrante de la mezcla cardiopléjica. En la colitis espasmódica, en la insuficiencia cardíaca congestiva como integrante de la terapéutica vasodilatadora.

RESUMIENDO:

- El ion calcio es fundamental para el proceso contráctil del tejido muscular.
- El aumento del calcio intracelular produce un aumento del estado contráctil.
- En el corazón y en el músculo liso la entrada de calcio desde el intersticio es necesario para mantener la contracción ya que los depósitos intracelulares de este catión no son muy importantes.
- En el músculo esquelético los depósitos intracelulares son tan importantes que el ingreso de calcio que se produce con el potencial de acción no es necesario para producir la contracción.
- El pasaje de calcio a través de la membrana celular puede producirse por distintos canales, los canales dependientes de voltaje (canales lentos) y los canales mediados por receptores son los más importantes.
- Los bloqueantes o antagonistas cálcicos disminuyen la entrada de calcio a la célula operando sobre los canales dependientes de voltaje.
- Por la participación más importante que tiene la entrada de calcio extracelular durante el potencial de acción, se comprende las acciones relevantes de los bloqueantes de los canales de calcio en el tejido muscular vascular y en el nodo sinusal y AV.
- La disminución de la entrada de calcio producida por los antagonistas cálcicos conlleva a una disminución del estado contráctil con la consiguiente vasodilatación, aumento del flujo y disminución de la presión arterial.