

BOLETÍN DE INFORMACIÓN TERAPÉUTICA PARA LA APS

Boletín No. 4 Marzo - Abril 1997

PAPEL DE LOS BLOQUEADORES DE LOS CANALES DEL CALCIO (BCC) EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL

Los BCC son un grupo de medicamentos químicamente heterogéneos que tienen en común inhibir la entrada de calcio a través de los canales lentos voltaje-dependientes, disminuyendo los procesos calcio-dependientes del organismo. Tienen diferente especificidad para inhibir las corrientes de calcio, siendo los compuestos de alta especificidad los más aplicados en la clínica, dividiéndose en tres grupos: difenilalkilaminas (verapamilo), benzotiazepinas (diltiazem) y dihidropiridinas (ej. nifedipina) ^(1,2)

Los grupos a los que pertenece el verapamilo y el diltiazem poseen acciones hemodinámicas y electrofisiológicas comunes (tabla 1) que permiten usarlos como antiarrítmicos, antianginosos y antihipertensivos. El grupo de las dihidropiridinas tiene efectos marcados sobre los vasos sanguíneos con pobre o ninguna acción sobre el músculo y sistema de conducción cardíaca, siendo indicados como antianginosos y antihipertensivos. Algunos compuestos de este grupo tienen selectividad por determinados sitios vasculares (ej. nimodipina por los vasos cerebrales) ⁽¹⁾.

Tabla No.1 Efectos electrofisiológicos y hemodinámicos de los BCC.

	resistencia periférica	resistencia coronaria	inotropismo	conducción nodal A-V	efecto diurético	frecuencia cardíaca
Verapamilo	-	-	--	-	0	0
Nifedipina	--	-	0	0		

Leyenda: - disminuye; + aumenta; 0 no tiene efecto.

Eficacia y seguridad.

Los BCC han demostrado su capacidad de disminuir las cifras de presión arterial en pacientes hipertensos, siendo igualmente eficaces en esta acción a los diuréticos, b -bloqueadores adrenérgicos e IECA ⁽²⁾. Sin embargo, hasta el momento no existe ninguna evidencia confiable que los BCC disminuyen la morbilidad y mortalidad por cardiopatía isquémica, ni por accidente vascular encefálico ^(3,4,5). Por lo tanto los BCC se deben considerar medicamentos de segunda línea en el tratamiento de la HTA, hasta que los ensayos clínicos que están en curso actualmente aporten datos de eficacia sobre

morbilidad y mortalidad cardiovascular, debido a que los realizados hasta el momento han tenido limitaciones para detectar estos efectos o no lo han comprobado ^(6,7,8).

A la eficacia no demostrada para disminuir eventos cardiovasculares relacionados con la HTA, se han añadido problemas en su seguridad. Un estudio observacional y un metanálisis sugieren que los BCC están relacionados con un aumento del riesgo de sufrir infarto agudo del miocardio (IAM) al compararlos con los usuarios de diuréticos y b -bloqueadores, este riesgo es mayor con el uso de dihidropiridinas que aumentan la frecuencia cardíaca, principalmente las de acción corta como la nifedipina y en la medida que se incrementan las dosis ^(9,10).

Recientemente otro ensayo clínico (MIDAS) en un análisis de subgrupo detectó que la isradipina (otra dihidropiridina) aumentó el riesgo de producir IAM similar a la nifedipina. Sin embargo, el riesgo de infarto del miocardio no se ha relacionado con las dihidropiridinas de acción prolongada. Por el contrario, en el ensayo clínico Davit-II, el verapamilo parece ofrecer protección contra el infarto cardíaco recurrente en pacientes con IAM reciente sin insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) evidente y el diltiazem parece brindar similar protección en pacientes con IAM no asociado a la presencia de onda Q ni insuficiencia cardíaca congestiva, no obstante se necesitan más evidencias respecto al verapamilo y al diltiazem en esta indicación ⁽¹¹⁻¹²⁾.

Otros datos de seguridad del uso a largo plazo de los BCC han sido el aumento del sangramiento perioperatorio ⁽¹³⁾ y el incremento de la incidencia de hemorragias gastrointestinales en pacientes tratados con dihidropiridinas ⁽¹⁴⁾. Además un estudio descriptivo en pacientes mayores de 70 años los BCC mostraron una tasa de desarrollo de cáncer mayor que los bloqueadores b adrenérgicos y los IECA, siendo este efecto más marcado con la nifedipina ⁽¹⁵⁾. Se ha demostrado que los BCC inhiben la apoptosis (muerte celular programada), un importante mecanismo fisiológico que elimina células malignas o premalignas, lo que pudiera explicar el mayor riesgo de cáncer hallado con su utilización ⁽¹²⁾.

Efectos indeseados

En la evaluación de la seguridad de los BCC hay que tener en cuenta otros efectos no deseados, siendo los de la nifedipina los más estudiados, pero la mayoría de los BCC tienen efectos comunes ^(1,2). Así con el uso de la nifedipina pueden aparecer frecuentemente la cefalea, palpitaciones, taquicardia, vértigo, mareos, náuseas, rubor, hipotensión arterial transitoria, parestesias y reacciones de hipersensibilidad (rash, prurito, urticaria). También el edema maleolar es relativamente frecuente, ocurre entre el 10-20 %, es de causa vascular y no cede con los diuréticos, ante su aparición se debe disminuir la dosis o suspender el tratamiento.

Ocasionalmente puede provocar colapso cardiovascular en las primeras 12 horas después de un bypass coronario, disfunción renal reversible, nicturia y en pocos casos retención urinaria aguda. En algunos pacientes ha empeorado la

isquemia miocárdica (por aumento reflejo de la actividad simpática cardíaca, robo coronario y disminución del flujo coronario), en estos casos se recomienda reducir dosis, asociar a b -bloqueadores o sustituir por otro fármaco. Si la hipotensión es la causa del empeoramiento, los b bloqueadores pueden agravar la isquemia.

El efecto indeseable más común del verapamilo es la constipación. También son frecuentes la cefalea, vértigos, mareos, nerviosismo, rubor, prurito, rasch y urticaria. Por vía EV puede inducir hipotensión severa, bradicardia y asistolia en pacientes con síndrome del nódulo enfermo o en los tratados con b -bloqueadores. Todos estos síntomas y signos más ICC se han observado con la asociación verapamilo y b -bloqueadores por vía oral, y por la vía tópica de estos últimos (ej. timolol). De forma ocasional se han reportado hipotensión ortostática, bloqueo A-V, edema maleolar y pulmonar e ICC. Otros efectos indeseables raros pueden aparecer pero por su baja incidencia no haremos alusión a ellos.

Las **interacciones medicamentosas** es otro factor que se debe considerar para la seguridad de los fármacos, pues habitualmente precipitan efectos indeseados. La nifedipina aumenta los niveles séricos de digoxina, fenitoina y quinidina. Mientras que la cimetidina y la ranitidina inhiben su metabolismo hepático. Por su parte el verapamilo aumenta los niveles séricos de la digoxina e inhibe el metabolismo de la teofilina y de la carbamazepina potenciando los efectos neurotóxicos de esta última. Por vía EV disminuye el aclaramiento de la quinidina. A su vez la rifampicina induce su metabolismo, la cimetidina disminuye su aclaramiento y los suplementos de potasio antagonizan su efectividad ^(1,2).

El uso de la nifedipina está contraindicado en el shock cardiogénico y en pacientes con IAM, pues tiende a aumentar el riesgo de reinfarto. Debe usarse con precaución en pacientes con hipotensión arterial, reserva cardíaca disminuida, estenosis aórtica severa (mayor riesgo de insuficiencia cardíaca), daño hepático, en donde puede ser necesario ajuste de dosis y con diabetes mellitus por el riesgo de hiperglicemias. Ha demostrado ser teratogénica en animales y puede inhibir el trabajo de parto, por lo que de ser necesario su uso en embarazadas debe ser con precaución. No debe suprimirse bruscamente su administración porque aumenta el peligro de exacerbación de angina de pecho.

El verapamilo está contraindicado en pacientes con Síndrome del nodo enfermo, insuficiencia cardíaca, bloqueo A-V de segundo y tercer grado, shock cardiogénico, fibrilación auricular o flutter complicado con síndrome de Wolff-Parkinson White (incrementa frecuencia ventricular). Tampoco se debe utilizar asociado a b - bloqueadores en pacientes con función ventricular comprometida o alteraciones en la conducción A-V. En pacientes con cardiomiopatía hipertrófica se debe prescribir con precaución porque puede inducir la aparición de reacciones indeseables como paro sinusal, bloqueo A-V y edema pulmonar ^(1,2).

Dosis Antihipertensivas :

La **nifedipina** inicialmente se recomienda utilizar 10 mg tres veces al día, posteriormente pueden ser administrados 20 mg tres veces al día en dependencia de la respuesta terapéutica, la dosis máxima es de 180 mg al día. Las preparaciones de acción retardada pueden utilizarse una o dos veces al día.

Administrar la nifedipina por vía sublingual en las urgencias hipertensivas no es aconsejable, pues su absorción es lenta y errática, produciendo concentraciones plasmáticas inestables. De ser necesaria, se administrará por vía oral.

El **verapamilo** se puede administrar 120 mg / día fraccionados en tres dosis y aumentarla en dependencia de la respuesta al tratamiento. La dosis máxima es de 480 mg / día ⁽²⁾.

Conclusiones

El uso de las dihidropiridinas de acción corta, como la nifedipina, deben evitarse en las enfermedades cardiovasculares. En la hipertensión arterial deben considerarse **fármacos de segunda línea por su falta de eficacia en disminuir la morbilidad y mortalidad por AVE y cardiopatía isquémica.** No deben prescribirse para iniciar el tratamiento hasta que se dispongan de pruebas confiables de su eficacia y seguridad porque existen otros fármacos (diuréticos, b -bloqueadores) más efectivos y seguros en esta indicación.

Cuando las características del paciente, contraindicaciones, efectos indeseables o mal control de la presión arterial impidan el uso de los fármacos antihipertensivos de primera línea y se necesite indicar un BCC, se deberían usar las dihidropiridinas de acción prolongada, verapamilo o diltiazem que parecen minimizar los efectos hemodinámicos adversos que se han relacionado con el mayor riesgo de infarto del miocardio.

Por lo tanto recomendamos, mientras se esperan los resultados de los ensayos clínicos que actualmente están en curso y que aportaran más datos sobre eficacia y seguridad de los BCC, suspender progresivamente el tratamiento con nifedipina y **sustituirlo por diuréticos y b -bloqueadores en los pacientes que no tengan contraindicaciones a estos fármacos de primera línea en el tratamiento de la HTA,** por ser más eficaces, más seguros y de menor costo.

Referencias bibliografías

1. American medical association Department of drugs. AMA drug evaluation 6^a ed. Littleton: Publishing Sciences group, 1995
2. JEF Reynolds editors. Martin Dale The Extra Pharmacopoeia. London : Royal Pharmaceutical Society , 1996.
3. PH, Held Yusuf S,. Furberg Cd. Br Med J 1989,299:1187-92.
4. Yusuf S, Wittes J, Friedman L Jama 1988,260:2088-93.
5. Anónimo. Calcium antagonist. Editorial. Lancet 1991, 337:885-6.

6. Riesgo de infarto asociado al uso de nifedipina. Butlletí Groc 1996 ; 9:1-4.
7. Packer M, O`Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, et al. Engl J.Med 1996; 335:1107-1114.
8. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J et al J Hypertens 1996; 14: 1237-1245.
9. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Trivellose E, et al JAMA 1995,274:620-5.
10. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV Circulation 1995,92:1326-31.
11. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew Vd, Canossa-Terris M et JAMA 1996; 276: 785-791.
12. Calcium Chanel blockers. JAMA 1996; 276 : 829-830.
13. Wagenknecht LE, Furberg CD, Hammon JW, Legault C, Troost BT Br Med J 1995,310:776-777.
14. Pahor M, Guralnik JM, Furberg CD et al. Lancet 1996,347:1061-66
15. Pahor M, Guralnik JM, Salive ME, Corti MC, Carbonin P, Haulik RL Am J Hyperts 1996,9:695-99.
16. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P .JAMA 1996; 276: 1328-1331.

PAPEL DE LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECA) EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL

Los IECA constituyen un grupo farmacológico con características muy similares entre sí. Cuando se administran producen la inhibición de la actividad de la enzima provocando la reducción de la angiotensina II y de la aldosterona, y el aumento de la renina y la angiotensina I en el plasma. Como consecuencia se obtiene una reducción importante de la resistencia vascular periférica, causando disminución de las cifras de presión arterial en los pacientes hipertensos.

En este grupo de fármacos existen diferentes formas: puede ser un inhibidor de esta enzima como sucede con el captopril, un profármaco como el enalapril (metabolito activo: enalaprilato) o un derivado de un metabolito activo como por ejemplo el lisinopril (derivado del enalaprilato). De este grupo, los más estudiados y con mayor experiencia de uso son el captopril y el enalapril. Aún no está claro a que dosis pueden ser utilizados estos fármacos en la HTA, pero en términos generales se recomiendan 25 mg de captopril dos veces al día y entre 10 y 20 mg para el enalapril. El enalapril puede ser administrado una sola vez al día debido a su semivida de eliminación más larga, aunque en ocasiones debe administrarse dos veces al día para lograr reducir las cifras de tensión arterial. La eliminación de ambos productos es por vía renal.

EFICACIA

La eficacia de los IECA para el tratamiento de la HTA ha sido estudiada en varios ensayos clínicos demostrando que provocan una reducción importante de las cifras de presión arterial en pacientes con HTA ligera, moderada y severa, aunque no han demostrado que puedan reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular ⁽¹⁻⁵⁾. Sin embargo, son eficaces para el tratamiento de

otras situaciones donde se han observado resultados beneficiosos, pues muestran reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con ritmo sinusal, en el postinfarto del miocardio y en pacientes con nefropatía diabética retrasa la progresión de ésta (5-15).

Los pocos estudios que comparan la eficacia antihipertensiva de los diferentes IECA no sugieren que existan diferencias entre ellos respecto a su eficacia en disminuir la presión arterial en pacientes hipertensos. Los resultados de algunos ensayos clínicos plantean que los IECA pueden ser menos efectivos en ancianos que en jóvenes, pero estudios más recientes demuestran una eficacia comparada para ambos grupos de edades (2-3).

Como los IECA no han demostrado cumplir con el principal objetivo del tratamiento de la HTA, continúan siendo los diuréticos tiazídicos y los b - bloqueadores los fármacos de primera elección (por ser los que han demostrado en ensayos clínicos que reducen la morbilidad y mortalidad cardiovascular por IAM y AVE). Por lo tanto, los IECA deberían utilizarse en el tratamiento de la HTA sólo en aquellos casos en que las tiazidas y los bloqueadores b adrenérgicos están contraindicados, no son bien tolerados o son insuficientes para reducir la presión arterial de manera satisfactoria o bien en aquellos casos de pacientes diabéticos hipertensos que tengan nefropatía diabética pero sin insuficiencia renal, pacientes que padezcan de ICC con ritmo sinusal e hipertensos con antecedentes de IAM. En estas situaciones han demostrado su eficacia en ensayos clínicos pues retardan el progreso de la nefropatía diabética, disminuyen la mortalidad de los pacientes con ICC y contribuyen a la prevención secundaria del IAM (14-16).

SEGURIDAD

Los IECA al igual que todos los fármacos no están exentos de efectos adversos, algunos más frecuentes que otros y de mayor o menor gravedad. Los efectos indeseables más frecuentemente observados con la utilización de estos fármacos son la hipotensión tras la administración de la primera dosis, la tos, la hiperpotasemia, el rash cutáneo y el empeoramiento de la función renal, esto último fundamentalmente en pacientes con estenosis de la arteria renal o con daño renal previo (excepto en pacientes con nefropatía diabética) (17-20).

La hipotensión que puede ocurrir con la administración de la primera dosis se observa con mayor frecuencia en pacientes ancianos o en quienes llevan un tratamiento previo con diuréticos, y se podría evitar comenzando con dosis bajas y un seguimiento estricto del paciente. La tos es mas frecuente que ocurra entre las mujeres y suele ser seca, persistente e irritativa, empeora con el paciente acostado y de ser muy molesta obliga a la retirada del fármaco. La hiperpotasemia se produce por el efecto propio de los IECA en reducir las pérdidas de potasio y se observa mayormente en pacientes con daño renal, en ancianos o en quienes hacen tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio. El rash cutáneo se puede acompañar de fiebre y/o prurito y tiene aspecto eritematoso maculopapular o morbiliforme. Un evento que ocurre con menos frecuencia pero que compromete la vida del paciente es el angioedema,

puede aparecer tras la administración de cualquier IECA y en cualquier momento del tratamiento ^(5,19-20).

Se ha observado un escaso, pero bien definido riesgo de hipoglicemia tras la administración de un IECA a pacientes tratados con insulinas y sulfonilureas. Los pacientes en estas situaciones deben ser advertidos del riesgo y seguidos por el médico de familia sobre todo en los primeros días luego de la instauración del tratamiento ⁽¹⁸⁾. Otros efectos no deseados menos frecuentes relacionan a los IECA con alteraciones del gusto, cefalea, náuseas, diarrea, pancreatitis, neutropenia, neuropatía periférica, etc. ^(5,19-20).

La administración de IECA con otros fármacos producen interacciones que pueden ser de mayor o menor cuantía, la administración concomitante con anestésicos y diuréticos tiacídicos pueden aumentar su efecto hipotensor y se reduce este efecto cuando se combinan con antiinflamatorios no esteroideos. La administración junto a hipoglicemiantes orales e insulina podría provocar hipoglicemia y cuando son ingeridos por pacientes con tratamiento previo de diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de este, pueden desarrollar hiperpotasemia. La administración conjunta con cimetidina se asocia a trastornos neurológicos.

El uso de los IECA está contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad a ellos, con antecedentes de angioedema hereditario o idiopático y en el embarazo por asociarse con hipotensión neonatal, insuficiencia renal, complicaciones neurológicas, malformaciones craneofaciales, retardo del crecimiento fetal, oligoamnios y muerte, entre otras ⁽⁹⁾.

CONCLUSIONES

Los ensayos clínicos realizados hasta ahora, no muestran diferencias importantes entre los fármacos que forman el grupo de los IECA en términos de eficacia y seguridad. Su eficacia en el tratamiento de la hipertensión arterial se limita a la disminución de las cifras de presión arterial en pacientes hipertensos, pues hasta ahora no han demostrado que sean capaces de reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en estos pacientes. Por lo tanto su uso en el tratamiento de la HTA se limitará a los casos que presenten intolerancia, contraindicaciones y/o sean insuficientes para reducir la presión arterial cuando son tratados con tiacidas o bloqueadores b adrenérgicos.

Sin embargo, son eficaces cuando la HTA se acompaña de insuficiencia cardíaca con ritmo sinusal, en el postinfarto del miocardio y en la nefropatía diabética. Los ensayos clínicos realizados demuestran que estos fármacos reducen la mortalidad y la progresión de la enfermedad en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, moderada y leve con ritmo sinusal. También han mostrado mejorar la supervivencia en quienes han sufrido un infarto del miocardio y reducir el deterioro de la función renal en pacientes hipertensos con nefropatía diabética.

Algunos autores consideran que los efectos atribuidos a los IECA, son clásicos del grupo pero han sido demostrados fundamentalmente con el captopril y el enalapril ya que han sido los más utilizados y mejor estudiados.

Referencias bibliográficas

1. Anónimo. Captopril-a genuine innovation. DTB 1982; 20: 13-15.
2. Anónimo. ACE inhibitors: enalapril and captopril compared. DTB 1985:89-91.
3. Burris, J. F. J Clin Pharmacol 1995; 35: 337-342.
4. Leonetti, G. and Cuspidi, C. Drugs 1995; 49:516-535.
5. Anónimo. Who needs nine ACE inhibitors ? DTB 1995; 33: 1-3.
6. The CONSENSUS. N Engl J Med 1987; 316: 1429-1435.
7. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991; 325: 293-302.
8. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 685- 691.
9. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA et al. N Engl J Med 1992; 327: 669-677.
10. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Lancet 1993;342: 821-828.
11. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell Infarto Miocardio. GISSI-3. Lancet 1994; 343: 1115-1122.
12. Anónimo..DTB 1994; 32: 79-80.
13. Ertl, G. and Jugduth, B. Lancet 1994; 344: 1068-1069.
14. Anónimo. Individualització del tractament antihipertensiu. BIT 1995; 9: 30-34.
15. Garg, R. and Yusuf, S. . JAMA 1995; 273: 1450-1456.
16. Wilson, M. D. and Weart, C. W. Annals of Pharmacotherapy 1994; 28: 617-625.
17. Anónimo. Cough caused by ACE inhibitors. DTB 1994; 32: 28.
18. Herings, R. M. C.;Boer, A. Lancet 1995; 345: 1195-1197.
19. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 31 Edition. Abril 1996.
20. Drug Evaluation Annual 1995. American Medical Association.

En el próximo número, brindaremos información sobre analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos y el Policosanol (PPG).

Coordinador : Dr. Eduardo Vergara Fabián

Comité de redacción : Dra. Cires Pujol, Miriam Especialista en Farmacología.-
Dr. Díaz Alonso Guillermo Especialista en MGI.- Dr. Furones Mourelle, Juan

Antonio Especialista en Farmacología.- Dr. Silva Herrera, Lázaro Especialista en MGI.- Dr. Vergara Fabián, Eduardo Especialista en MGI.

Colaboradora : Lic. Iliana Martínez Heredia.

Auspicia : Organización Panamericana de la Salud (OPS)

Organización Mundial de la Salud (OMS)

Dirección Nacional de Servicios Ambulatorios (MINSAP)

