

CONTROVERSIAS EN EL USO DE LOS BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL

José R. Fuchs C.*

Los bloqueadores de los canales de calcio, comúnmente llamados calcio antagonistas, han sido agentes antihipertensivos usados con éxito por más de 20 años. Recientemente, en marzo de 1995, en un Congreso de la Asociación Americana de Cardiología realizado en San Antonio, Texas, el Dr. Bruce Psaty expuso un trabajo de casos-controles, realizado en un grupo de pacientes hipertensos, en el que demostraba un aumento del 60% en el riesgo para infarto del miocardio en los pacientes que estaban recibiendo calcio antagonistas con respecto a los que recibían otros tratamientos antihipertensivos (1). Probablemente este hecho hubiera despertado un cierto grado de interés y preocupación entre los médicos asistentes al Congreso; sin embargo en dicha presentación se encontraba presente Paul Reaburn, editor científico de la Asociación de Prensa de los Estados Unidos de Norte América; para un reportero como él, no podía pasar desapercibida una divulgación que involucra a un grupo de medicamentos

que generan 2.000.000 de recetas y miles de millones de dólares al año. El despliegue noticioso no se hizo esperar y en pocos días la noticia se había difundido en los principales países del mundo, a través de cadenas como la ABC, NBC, BBC, etc. El pánico hizo presa de los usuarios de este grupo de antihipertensivos, por miles llamaban a sus médicos buscando orientación y consuelo. La Asociación Americana de Cardiología, el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Médica Americana debieron hacer sendas publicaciones instando a los usuarios a no abandonar sus tratamientos sin haber antes consultado a sus médicos, haciendo hincapié que el riesgo asociado a la presión arterial descontrolada era mucho mayor que el reportado por el Dr. Psaty asociado al uso de Calcio Antagonistas.

Para hacer más patente la controversia, en setiembre del mismo año, sólo seis meses después, el Dr. Curt Furberg y col. publican en "Circulation" un estudio de metanálisis en el que reportan un aumento de la mortalidad hasta tres veces más por eventos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía isquémica que fueron tratados con Nifedipina con respecto a los tratados con otros medicamentos (2). Esto vino a acentuar aún más la desconfianza para el uso de calcio antagonistas en el tratamiento del paciente hipertenso.

Ante una controversia de este tipo, que viene a cambiar nuestra concepción y confianza en un grupo de medica-

* Servicio de Medicina Interna, Hospital México. C.C.S.S.
Miembro de la Junta Directiva de la Asociación Interamericana de Hipertensión Arterial (IASH)
Presidente de la Liga para la Hipertensión Arterial de Costa Rica.
Apartado 925- 1200 San José. Costa Rica. Centro América.

mentos ampliamente usados hasta este momento, es importante que analicemos detalladamente los hechos con la finalidad de establecer criterios claros al respecto. Antes que todo es pertinente aclarar que para probar la eficacia y seguridad clínica de un medicamento existen tres tipos de estudios: 1.- el de casos-controles como el del Dr. Psaty y 2.-el de metanálisis como el del Dr. Furberg; ambos son estudios retrospectivos en los que los tratamientos no son asignados en una forma tamizada, el simple hecho de que un paciente esté tomando un determinado tratamiento implica ya un cierto grado de selección, por tal motivo los resultados de estos tipos de estudio tienen que ser evaluados con cautela; fueron estudios con este diseño los que demostraron que la reserpina y el café producían cáncer. El estudio más confiable en cuanto a sus resultados es el experimental, prospectivo, tamizado, en el que se asignan diferentes tratamientos a grupos de pacientes similares en sus características y se siguen en el tiempo evaluando la aparición de eventos mórbidos o de mortalidad, muchos de estos estudios se están realizando actualmente con los nuevos calcio antagonistas.

El estudio del Dr. Psaty fue hecho en un Grupo Cooperativo de Salud de la Universidad de Seattle en un lapso de tiempo para los hombres de julio de 1989 a diciembre de 1993 y de julio de 1986 a junio de 1989 para las mujeres, el rango de edad fue de 30 a 79 años; se llamó casos a aquellos que habían hecho IM y controles a los que no lo habían presentado: encontró 623 casos con 2092 controles entre los hombres y 116 casos con 208 controles en las mujeres. En relación con este estudio es importante destacar algunas circunstancias: sólo los calcio antago-

nistas de acción corta estuvieron representados en este trabajo, ya que eran los únicos disponibles en ese tiempo, en segundo lugar, como el mismo autor lo reconoce, el simple hecho de que los pacientes fueran tratados con calcio antagonistas y beta-bloqueadores significó una cierta selección ya que tenían más enfermedad cardiovascular, principalmente angina de pecho (1). Analizando detenidamente las características generales del grupo, encontramos que entre los Casos, la PA sistólica era significativamente mayor, también eran más fumadores, más sedentarios, habían más diabéticos y más con manifestaciones de enfermedad aterosclerótica como angina de pecho, claudicación, cirugías carotídeas y de vascular periférico; se calcula que este grupo tenía un riesgo relativo para infarto del miocardio por lo menos 200 veces mayor que el grupo control.

En cuanto a los resultados, al grupo tratado con diuréticos se le asignó arbitrariamente un riesgo relativo para infarto del miocardio de 1.00 ; al grupo tratado con beta-bloqueadores solos o con diuréticos tiene un riesgo relativo ligeramente menor a 1.00, lo mismo sucede con los inhibidores de la enzima de conversión de Angiotensina I a Angiotensina II (IECAs), en los que la adición del diurético parece reducir aún más el riesgo relativo: con los calcio antagonistas, tanto solos y más aún con diuréticos el riesgo relativo aumenta significativamente aproximadamente a 1.6, o sea en un 60%; los otros vasodilatadores en general tienen un comportamiento errático, ya que solos aumentan el riesgo relativo y al adicionarles un diurético éste se acerca a 1.0. Sin embargo cuando se relacionan riesgo relativo con las dosis usadas de calcio antagonista se observa que a dosis

bajas el riesgo relativo es muy cercano a 1.0 y que éste aumenta a medida que las dosis se incrementan tanto para el calcio antagonista sólo como combinado con diurético; con los beta-bloqueadores sucede lo contrario, en los que al aumentar la dosis el riesgo relativo disminuye proporcionalmente tanto en pacientes con y sin enfermedad coronaria.(1)

Es importante recordar que el último comunicado del Comité Asesor de los Estados Unidos en hipertensión (JNC V) establece que los medicamentos antihipertensivos deben usarse a las dosis mínimas terapéuticas y siguen considerando a los calcio antagonistas como medicamentos alternos a los beta-bloqueadores y diuréticos en el caso de que estos fallen o sean intolerados (3).

En las conclusiones el Dr. Psaty admite que mientras no existan más evidencias los resultados por él obtenidos con los calcio antagonistas de acción corta no pueden ser extrapolados a los calcio antagonistas de acción prolongada (1).

El Dr. Furberg en un metanálisis anterior(4) sobre el uso de calcio antagonistas en pacientes con infarto del miocardio y angina de pecho inestable encontró un riesgo relativo para mortalidad por eventos cardiovasculares de 1.06. En el estudio reciente de setiembre 1995 (2) relacionan mortalidad con dosis de Nifedipina de acción corta en pacientes con enfermedad coronaria manifiesta; analizan 16 estudios tamizados de prevención secundaria, 12 de los cuales incluían pacientes con IM previo, tres eran de pacientes con angina inestable y 1 estudio incluía pacientes con angina estable, las dosis de Nifedipina que se usaron fueron de 30 a 120 mg. al día. Los resultados demuestran que a dosis bajas y moderadas de 30 a 50 mg. de

Nifedipina, el riesgo relativo para muerte por IM es muy cercano a 1.0; de 60 a 80 mg. el riesgo relativo aumenta considerablemente, hasta ser casi el triple con la dosis de 80mg.; curiosamente y sin que los autores hagan ningún comentario al respecto, a las dosis de 100 mg. o más de Nifedipina el riesgo relativo vuelve a descender. (2)

La Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) hace tiempo que no recomienda el uso de calcio antagonistas de acción corta en el paciente pos-infarto del miocardio y con angina de pecho inestable (5), de manera que si un medicamento es usado para lo que no está indicado los resultados van a ser malos; además, generalmente no se utilizan dosis tan altas como las que se usaron en los estudios del metanálisis del Dr. Furberg.

Entre muchas de las dudas que estas publicaciones han generado, una de las más importantes es sobre si en realidad lo publicado a cerca de los calcio antagonistas de acción corta, puede extrapolarse a todos los calcio antagonistas; reconocer esto sería como reconocer que todos los calcio antagonistas son iguales. Sabemos bien que bioquímicamente son diferentes, unos pertenecen al grupo de las fenilalquilaminas, otros a las benzotiazepinas y el grupo más numeroso de las dihidropiridinas, en este último grupo también existen diferencias entre ellos, ya que hay de acción corta como la Nifedipina, de absorción controlada como la Nifedipina-retard y la Nifedipina GITS, en las que la molécula no ha sido alterada pero sí el vehículo o la recubierta de la presentación para provocar una liberación gastrointestinal más lenta y existen otras en la que las características de su misma molécula les confieren una lenta absorción y una

vida media más prolongada, como es el caso de la Amlodipina y Felodipina (Cuadro 1). Sabemos que existen varias variantes bioquímicas de los canales lentos de calcio y que su distribución en los tejidos es diferente, de ahí que algunos tengan un efecto vasodilatador arterial más potente y otros un efecto inotrópico y cronotrópico mayor. Los de absorción rápida y acción corta, producen picos plasmáticos (Cuadro 2), que van a provocar liberación de catecolaminas, activación del sistema renina-angiotensina, robo de flujo coronario e hipotensión, mecanismos por los cuales se ha tratado de explicar el porqué estos medicamentos producen mayor riesgo de eventos coronarios (5). Con los calcio antagonistas de acción prolongada, como la Amlodipina, no se ha demostrado que se produzcan ninguno de estos supuestos efectos deletéreos. Recientemente el Dr. Edward Freis afirma que los calcio antagonistas de acción prolongada producen poca o ninguna elevación de la frecuencia cardíaca, además han demostrado una reducción significativa de las eventos anginosos e isquémicos detectados por monitoreo ambulatorio, en pacientes con angina crónica estable.(6).

En este momento se están llevando a cabo una gran cantidad de estudios prospectivos bien tamizados con calcio antagonistas, especialmente con los de acción prolongada; entre ellos el estudio PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) es el único que ha finalizado, diseñado para valorar la mortalidad cardiovascular en 1.153 pacientes con insuficiencia cardíaca grado III y IV NYHA todos en tratamiento convencional con diuréticos, digoxina e IECAs, a la mitad se le administró 10 mg. De Amlodipina y a la otra placebo, después de un

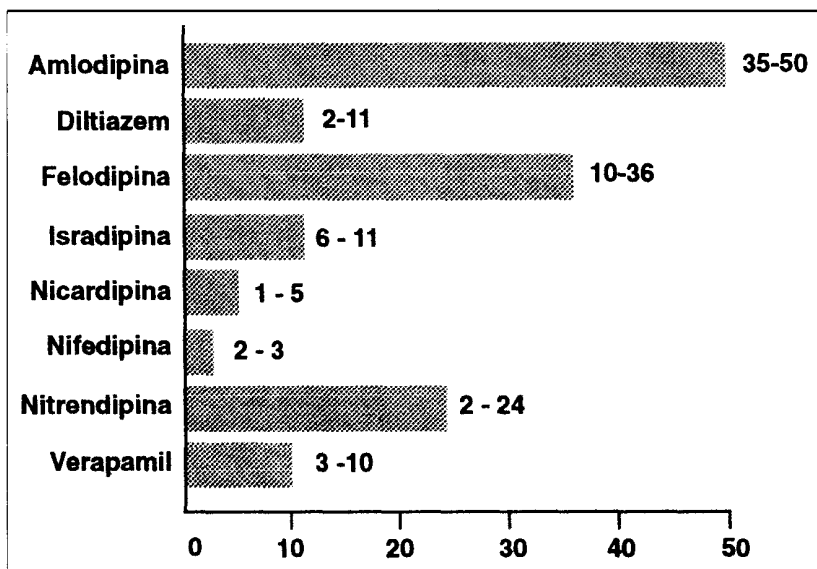
seguimiento promedio de 14,5 meses se encontró que la Amlodipina no tenía efectos adversos sobre la morbimortalidad cardiovascular en todos los pacientes, pero en el grupo con miocardiopatía dilatada mejoró la supervivencia (7). Otros estudios como el PREVENT, multicéntrico a 3 años de seguimiento, evaluará el efecto de la Amlodipina en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas en las carótidas y coronarias; el ALLHAT, estudio prospectivo a 9 años en 40.000 pacientes, evaluará la capacidad de los nuevos medicamentos antihipertensivos para prevenir la enfermedad coronaria; el AASK evaluará la tasa de progresión de la nefropatía hipertensiva en 1.000 pacientes en 5 años; están también el SYS-EUR con Nitrendipina, el HOT con Felodipina y el INSIGHT con NifedipinaGits.

Mientras no tengamos mayor información al respecto, es recomendable no usar calcio antagonistas de acción corta en el tratamiento de la hipertensión arterial y mucho menos a dosis elevadas o en presencia de enfermedad isquémica aterosclerótica cardiovascular.

Los calcio antagonistas de acción prolongada pueden seguir siendo usados en el tratamiento de la hipertensión arterial no complicada y en aquellos que tengan angina estable controlada y/o insuficiencia cardíaca con miocardiopatía dilatada.

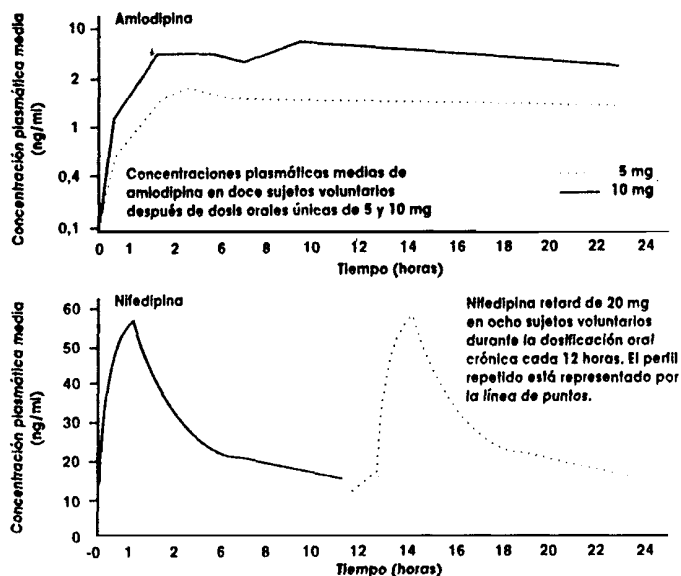
CUADRO N° 1

Vida media plasmática de los antagonistas del calcio



Vida media plasmática de los antagonistas del calcio

CUADRO N° 2
CONCENTRACIONES MEDIAS PLASMATICAS DE LA AMLODIPINA
Y LA NIFEDIPINA RETARD



REFERENCIAS

1.- Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell ThD, Siscovick DS et al. The Risk of Miocardial Infarction Associated with Antihypertensive Drug Therapies. *JAMA*, 1995. 274: 620-625.

2.- Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose Related Increase in Mortality in Patients with Coronary Heart Disease. *Circulation*, 1995, 92:1326- 1331.

3.- Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. (JNC V). *Arch Intern Med*, 1993; 153: 154- 183.

4.- Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in

myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DACIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol*. 1991;67:1295-1297.

5.- Opie LH, Messerli FH, Nifedipine and Mortality. Grave Defects in the Dossier. *Circulation*, 1995, 92:1068-1073.

6.- Freis DE, Papademetriou V. Current Drug Treatment and Treatment Paterns with Antihypertensive Drugs. *Drugs*. 1996, 52:7-16.

7.- Parker M. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE). *Scientific Session News*. 1995, 13:1 y 6.