

# CAPÍTULO 10

## Bloqueantes cálcicos (BC)

*Eliseo Hernán Ferrari y Cecilia Loudet*

Los bloqueantes cálcicos (BC) son un grupo de drogas que actúan por inhibición del canal de calcio voltaje dependiente. Entre los BC podemos distinguir el grupo de las dihidropiridinas y las no dihidropiridinas

### Dihidropiridinas

Nifedipina  
Felodipina  
Amlodipina  
Isradipina  
Barnidipina  
Lacidipina  
Lercanidipina

### No dihidropiridinas

Fenilalquilaminas:	Verapamilo
Benzotiazepinas:	Diltiazem
Bloqueantes con acción a través de canales T:	mibefradil (no disponible)

Las dihidropiridinas son un grupo de drogas con mayor acción sobre los canales de calcio en la vasculatura periférica. Producen vasodilatación arterial, con reducción de la resistencia periférica. Si bien producen reducción de la contractilidad miocárdica por bloquear la entrada de calcio en los cardiomiocitos, este efecto se ve contrarrestado por la descarga simpática secundaria que ocasionan.

Los bloqueantes del calcio no dihidropiridínicos incluyen a verapamilo y diltiazem.

Tienen efectos sobre el nodo AV y el nodo sinusal. Son útiles en el tratamiento de las arritmias supra ventriculares. Tiene menos eficacia como antihipertensivos que las dihidropiridinas, aunque pueden emplearse para tal efecto en casos puntuales. Reducen la contractilidad y la frecuencia cardíaca. Reducen el consumo miocárdico de oxígeno, por lo que tienen efecto antianginoso (*Eschenhagen T-Abernethy D.*

## Mecanismo de acción

La contracción de las células musculares en la vasculatura periférica se da por entrada de calcio al citoplasma. La entrada puede ser mediada por canales de calcio activados por voltaje, cuya apertura se desencadena en respuesta a la despolarización de la membrana. Otro mecanismo, sería a través de la liberación del calcio intracelular, proveniente del retículo sarcoplásmico. En tercer lugar, hay canales de calcio operados por receptores de calcio extracelular en respuesta a la ocupación del receptor.

El calcio dentro de la célula muscular lisa se une a la calmodulina, produce fosforilación de las cadenas de miosina y promueve la interacción entre actina y miosina que produce la contracción del músculo liso.

Los bloqueantes cálcicos inhiben los canales dependientes de voltaje en el músculo liso vascular y disminuyen la entrada de calcio al citoplasma. Todos los antagonistas de los canales de calcio relajan el músculo liso arterial, por lo tanto, disminuyen la resistencia arterial, la presión arterial y la postcarga cardíaca (*Eschenhagen T-Abernethy D.*

En el corazón el calcio cumple funciones en la contractilidad y la conducción. La entrada de sodio en la fase cero del potencial de acción lleva a la despolarización del cardiomiocito. Esto ocasiona apertura de los canales de calcio tipo L y entrada de calcio. El calcio se une a la troponina C, ocasionando la interacción entre actina y miosina, lo que lleva a la contracción. Los bloqueantes del calcio al inhibir la entrada del catión producen un efecto inotrópico negativo. La vasodilatación periférica ocasionada por los bloqueantes cálcicos produce aumento del tono simpático mediado por reflejo baroreceptor, siendo en general suficiente para superar el efecto inotrópico negativo (*Eschenhagen T-Abernethy D.*

Por último, en el sistema de conducción provocan efectos variados. La despolarización depende en gran medida del movimiento de calcio a través de canales lentos. Aunque la nifedipina reduce la corriente de entrada lenta de manera dosis-dependiente, no afecta la recuperación del canal lento de calcio. La nifedipina tiene un efecto cronotrópico negativo, pero es muy discreto a dosis usuales. Más bien, estimula el corazón indirectamente provocando la activación simpática refleja. Por el contrario, el verapamilo reduce la corriente de calcio a través del canal lento y compromete la capacidad de recuperación del canal. El bloqueo de los canales causado por el verapamilo, y en menor medida por el diltiazem tiene efectos cronotrópicos negativos. Ambos bloqueantes del calcio reducen la frecuencia del marcapasos del nódulo sinusal y la conducción a través del nodo AV. Este efecto es de mucha utilidad para el tratamiento de taquiarritmias supraventriculares (*Eschenhagen T-Abernethy D.*

## Usos e indicaciones

- Hipertensión arterial
- Angina de pecho

- Arritmias cardíacas
- Otros usos

## Hipertensión

Son drogas eficaces como antihipertensivas logrando controlar la hipertensión en estadios I y II en la mitad de los casos. Con el añadido de una segunda droga logran un control adicional en 70 a 80% con lo cual sus efectos son similares a otras drogas de primera línea (*Abernethy D.*

Hasta hace algunos años no existían evidencias sobre la eficacia de los bloqueantes cálcicos. Sumado a ello, habían surgido algunas dudas sobre un posible aumento de la mortalidad con alguno de ellos, como la nifedipina (*Pfurberg K.*

El estudio *SYST EUR* –de hipertensión sistólica en el anciano– fue un estudio aleatorizado doble ciego. Se reclutaron 4.695 pacientes separados en dos grupos: un grupo recibió nitrendipina de 10 a 40 mg/día y el otro grupo placebo. Al cabo de 2 años se demostró una reducción significativa en la mortalidad por ACV del 42% (Riesgo Absoluto 13,7 a 7,9 por 1000 días-paciente en el grupo que recibió nitrendipina), lo que obligó a una prematura suspensión del estudio (para no perjudicar al grupo asignado al placebo). La reducción de la mortalidad cardiovascular no tuvo significación estadística (RR 0,73 IC95% 0,52 a 1,02). No se observaron diferencias significativas en el desarrollo de arteriopatía periférica, IAM o fallo de bomba, probablemente por el lapso de estudio demasiado breve (*Staensen J.*

Otro estudio de similar característica fue el estudio de hipertensión sistólica en China (*SYST CHINA*), también contra placebo, que mostró la eficacia de la nitrendipina para mejorar variables pronósticas en pacientes mayores de 60 años (*Wang G.*

El estudio *HOT* tuvo como objetivo establecer cuál es el objetivo óptimo de presión arterial diastólica. Con ese objetivo se aleatorizaron tres grupos: uno cuyo objetivo de TAD fue menor a 90 mm Hg, otro menor a 85 y finalmente un tercer grupo con objetivo menor a 80 mm Hg. La droga de inicio fue felodipina en dosis de 5 mg. Se agregaban nuevos medicamentos en la medida que no se lograban los objetivos de presión arterial propuestos. Además, a la mitad de los pacientes se los aleatorizó para recibir aspirina 75 mg o placebo. La felodipina demostró ser segura y eficaz como tratamiento antihipertensivo. Se observó que los beneficios en la mortalidad cardiovascular fueron mayores cuando la TAD se encuentra alrededor de 85 mm Hg, y con presiones diastólicas menores de 80 mm Hg no se encontró un aumento de mortalidad, considerándose valores seguros y dándose por tierra el concepto previo de aumento de mortalidad cuando los valores de presión diastólica eran menores a 80 mm Hg (hipótesis de mortalidad en J) (*Hanson L, Zanchetti A.*

El estudio *STOP-Hypertension* que incorporó pacientes entre 70 y 84 años, aleatorizó en dos grupos para recibir o una opción de drogas denominadas “viejas” (atenolol 50 mg, metoprolol 100 mg, pindolol 5 mg, o hidroclorotiazida 25 mg más amiloride 2.5 mg en forma diaria) versus “nuevas” drogas (enalapril 10 mg o lisinopril 10 mg, o felodipina 2.5 mg o isradipina 2-5 mg en forma

diaria). Se encontró que la eficacia de las “nuevas” drogas era similar a la de los diuréticos y bloqueantes beta (*Hanson L, Lindholm L*).

El estudio *INSIGHT* comparó la eficacia de la nifedipina de acción prolongada en pacientes con hipertensión, para un punto final combinado que fue la suma de eventos cardiovasculares. Este estudio reclutó 6.321 pacientes: un grupo fue asignado al tratamiento con nifedipina de acción prolongada en dosis de 30 mg/día (intervención), y el otro con diuréticos y betabloqueantes (grupo control). No se encontraron diferencias en la variable primaria elegida que fue una suma de eventos cardiovasculares, IAM, ACV y muerte cardiovascular RR 1,11 (IC95% 0,9-1,36). Analizada cada variable, el riesgo de ACV no tuvo diferencias, RR 0,87 (IC95% 0,61 a 1,26), ni la mortalidad cardiovascular tampoco RR 1,16 (IC95% 0,8-1,69), pero hubo aumento del riesgo de IAM, RR 3,22 (1,18 a 8,80). Este estudio demostró que la nifedipina de acción prolongada puede ser utilizada de manera segura como antihipertensivo, sin observarse los temores de riesgos aumentados de mortalidad observados con la nifedipina de acción corta (*Brown MJ*).

Si bien los bloqueantes del calcio no dihidropiridínicos, producen menos vasodilatación que las dihidropiridinas, también han mostrado eficacia antihipertensiva. El estudio *NORDIL* comparó la eficacia del diltiazem en el tratamiento de pacientes hipertensos versus el tratamiento convencional con diuréticos y betabloqueantes. Se reclutaron 10.881 pacientes hipertensos que se separaron en dos ramas de tratamiento: diltiazem vs tratamiento convencional. La variable primaria elegida fue la suma de IAM fatal y no fatal, ACV y muerte de causa cardiovascular. La diferencia entre ambos grupos de tratamiento no fue significativa (RR 1,00). El aumento de riesgo de IAM, que no fue estadísticamente significativo (RR 1,16 IC95% 0,94 a 1,44), el riesgo de ACV tuvo una reducción del 20% (RR 0,80 IC de 0,65 a 0,99) y la mortalidad cardiovascular total no varió 1,11 (0,87 a 1,43) (*Hanson Lennart, Hedner T*).

**Tabla 10.1. Resumen de principales estudios hasta aquí comentados.**

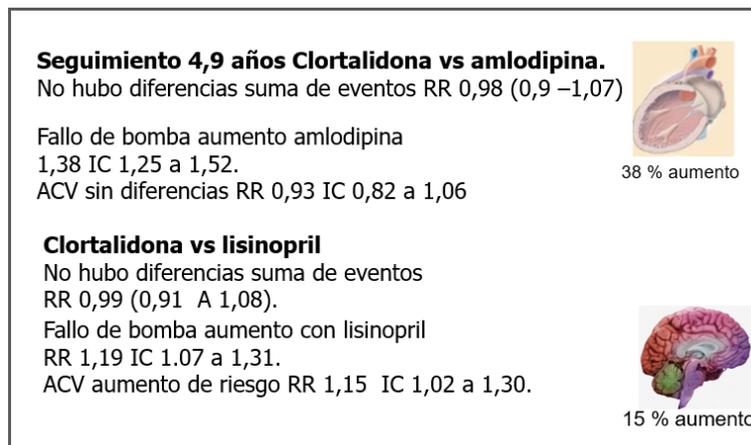
Estudio/año	N pacientes	Intervención /control	Resultados principales
<b>Syst Eur</b> 1997	N:4.265	Nitrendipina vs. placebo	ACV 42 %
<b>HOT</b> 1998	N: 18.790 Edad 50 a 85 años Felodipina	Objetivo TAD <90, <85 o <80 mm Hg.	Mayores beneficios con TAD de 85 mm Hg.
<b>INSIGHT</b> 2000	N: 6.321	Nifedipina vs. Diuréticos y BB	IAM RR 3,22 (1,18 a 8,80) ACV 0,87 (0,61 a 1,26) Eventos cardiovasculares 1,11 (0,9 a 1,36) Mortalidad CV 1,16(0,8 a 1,69)
<b>NORDIL</b> 2000	10881	Diltiazem vs. D y BB	IAM RR 1,16 (0,94 a 1,44) ACV 0,80 (0,65 a 0,99) Mortalidad cardiovascular total 1,11 (0,87 a 1,43).

El estudio *ALLHAT* fue un estudio de doble ciego aleatorizado desarrollado por el instituto de corazón, pulmón y sangre (NIHLB) en Estados Unidos. Comparó el uso de amlodipina, clortalidona, lisinopril y doxazosina entre 42.418 pacientes hipertensos, con uno o más factores de riesgo cardiovascular. La rama doxazosina se suspendió prematuramente por desarrollo de efectos adversos serios, por lo que la comparación continuó entre las otras tres ramas. Al cabo de 4,9 años, no se encontraron diferencias significativas para los eventos cardiovasculares mayores entre amlodipina y clortalidona, con un RR de 0,98 (0,90 a 1,07).

En las variables secundarias, amlodipina tuvo un riesgo mayor de fallo de bomba (RR 1,38 IC 1,25 a 1,52) respecto al grupo diuréticos. La comparación entre clortalidona y lisinopril tampoco mostró diferencias significativas en la variable primaria de eventos cardiovasculares (Figura 2)

El grupo que recibió diuréticos presentó mayor riesgo de desarrollar diabetes. Se desarrolló diabetes en 11,6% de los pacientes del grupo clortalidona, 9,8% en el grupo amlodipina y 7,8% en el grupo lisinopril (*ALLHAT trial*).

**Figura 10.1. Estudio ALLHAT.**



Hasta aquí los bloqueantes del calcio no aportaban mayores ventajas comparados con los diuréticos.

Otros dos estudios reavivaron la discusión sobre la selección de drogas. El estudio *ASCOT B PLA* –aleatorizado doble ciego– comparó amlodipina + perindopril vs atenolol + bendroflumetiazida. El seguimiento fue de 5,5 años. No se demostraron diferencias en los eventos primarios seleccionados: IAM fatal, no fatal y cardiopatía isquémica fatal (RR 0,90 IC95% 0,79-1,02). Sí se encontraron diferencias en los eventos secundarios. La mortalidad cardiovascular tuvo una reducción de un 16%, RR: 0,84 (IC95% 0,65-0,90), el riesgo de ACV se redujo 23%, RR 0,77 (IC95% 0,68-0,89), y el desarrollo de diabetes se redujo un 30%, RR 0,70 (IC95%: 0,63-0,78). Por otra parte, se observó una diferencia de presión arterial significativa entre ambas ramas de tratamiento: el grupo betabloqueantes diuréticos (atenolol + bendroflumetiazida) tuvo un valor de tensión arterial sistólica (TAS) de 2,7 mm Hg y de 1,9 para la tensión arterial diastólica (TAD) mayor que el grupo bloqueante cálcico IECA (amlodipina + perindopril). La mayoría de los pacientes tenían edad mayor a 60 años. Si bien estos resultados son significativos, sólo se dan en

variables secundarias. Este trabajo además cuenta con una gran heterogeneidad en los pacientes reclutados, al mezclar factores de riesgo de distinta significación, y particularmente el grupo etario de mayor de 60 años no debería recibir betabloqueantes como droga de inicio. Todas estas observaciones le quitan validez interna a este estudio (*Dalhoff B*).

El estudio *ACOMPLISH* tuvo como objetivo comparar la estrategia de asociar IECA más un diurético vs la asociación IECA más bloqueante del calcio como tratamiento de inicio en pacientes con hipertensión. Los pacientes fueron seleccionados por su alto riesgo: muchos de ellos habían tenido eventos cardiológicos previos, como ser enfermedad arterial, ACV o cardiopatía isquémica. Fue un estudio aleatorizado doble ciego. Un grupo recibió benacepril dosis de 20 mg más amlodipina 5 mg, y el otro grupo benacepril más hidroclorotiazida 12,5 mg, todos en una sola toma diaria. La variable primaria elegida fue el tiempo al primer evento cardiovascular definido como muerte cardiovascular o suma de eventos. Se reclutaron 11.506 pacientes y la duración promedio del estudio fue de 35 meses. Se desarrollaron los eventos en 552/5.744 (9,6%) del grupo benacepril-amlodipina vs 679/5.762 (11,8%) del grupo benacepril-hidroclorotiazida. La reducción en términos absolutos fue de 2,2% y en términos relativos alcanzó 19,6% (RR 0,80 IC95% de 0,72 a 0,90) (*Jamerson K*).

**Tabla: 10.2. Resultados del estudio *Acomplish*.**

Objetivo IECA+diurético vs. IECA + B Ca Pacientes alto riesgo Randomizado doble ciego. G1 Benacepril 20 mg + Amlodipina 5 mg G2 Benacepril + Hidroclorotiazida 12,5 mg	N: 11.506 pacientes La variable primaria elegida fue el tiempo al primer evento cardiovascular definido como muerte cardiovascular o suma de eventos.	Eventos 552/5744 grupo Benacepril-amlodipina 9,6 % vs. 679/5762 del grupo benacepril-hidroclorotiazida 11,8 %. RRA 2,2 % RRR 19,6 % (RR 0,80 IC de 0,72 a 0,90). Solo 37 % lograron la meta de TA menor a 140/90 mm Hg.
--	--	--

Diferencia TAS 0,9 y TAD 1,1 mm Hg.

Mitad tenían cardiopatía isquémica la mayor parte de los eventos se explica por reducción rvascularizacion. En 36 % se retiraron los bloqueantes del calcio sin periodo de lavado

Dosis sub optima de HTZ 25 mg = 12,5 mg clortalidona

Cada reduccion de 2 mm Hq de TAS reduce mortalidad 10 % y 7 % ACV

La mayor parte de los resultados de la variable primaria se debieron a reducción del requerimiento de revascularización coronaria. Estos estudios sugerían que la combinación IECA/bloqueantes del calcio sería superior a la combinación IECA/diuréticos. Sin embargo, algunas limitaciones metodológicas del estudio no permiten aseverar tal afirmación. Por ejemplo, 36% de los pacientes que tomaban bloqueantes del calcio se les retiró, no hubo período de lavado y no se permitió uso de bloqueantes del calcio en angina sintomática. Precisamente el evento más representativo en los resultados del estudio fue necesidad de

revascularización coronaria, por lo que el retiro de bloqueantes del calcio pudo tener que ver. Los pacientes del estudio eran de alto riesgo, con edad media de 68 años y presencia de diabetes en 60% de ellos. Los pacientes del estudio necesitaron tres drogas para control de su hipertensión en 38% de los casos, es decir, que eran casos severos. El diurético empleado fue hidroclorotiazida, cuya potencia es menor que la clortalidona empleada en la mayor parte de los grandes estudios. La dosis utilizada fue, quizás, subóptima dado que se eligió 12,5 mg. Los ancianos son un grupo de pacientes donde los bloqueantes del calcio han mostrado beneficios. Aunque los diuréticos son también muy eficaces, a expensas de algunos efectos adversos metabólicos.

Pese a todas las controversias, los resultados recientes del estudio ASCOT y ACOMPLISH llevaron a las guías británicas NICE a reposicionar favorablemente el uso de bloqueantes del calcio como primera línea de tratamiento.

Se han publicado diferentes metaanálisis que abordaron este tema. Uno de los mayores metaanálisis tuvo como objetivo comparar los efectos de las diferentes clases de drogas sobre el riesgo de ACV y cardiopatía isquémica. Analizó un total de 147 estudios, con un total de 446.000 pacientes. Por cada reducción de la TAS en 10 mm Hg y 5 mm Hg de reducción en la TAD, se reduce el riesgo de ACV 41% (RR 0,59 IC95% 0,52 a 0,67) y el riesgo de IAM 22% (RR 0,78 IC 0,73 a 0,83) sin mayores diferencias entre cada grupo de drogas. La reducción se mantiene hasta una TAS de 110 y TAD de 70, sin beneficio por debajo de estos valores (*Law M*).

No hubo diferencias significativas entre las 5 clases de drogas, incluidos los bloqueantes beta. Sobre el riesgo de ACV, la reducción fue más significativa para los bloqueantes del calcio (RR 0,91 IC95% 0,84 a 0,98) comparados con otras drogas. La posible explicación a este fenómeno es que logran una reducción mayor de la presión aórtica y, en esto, se diferencian de los bloqueantes beta. Sobre el riesgo de fallo de bomba, los bloqueantes del calcio lo reducen comparados con placebo, pero, comparados con otras drogas, lo aumentan en forma significativa (RR 1,22 IC95% 1,10 a 1,35) (*Law M*).

En un metaanálisis de la base de datos Cochrane, que incluyó 23 ensayos clínicos y 153.849 participantes no se encontró diferencia en la mortalidad entre los BCC de primera línea y cualquier otro antihipertensivo. Hubo mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva en comparación con los diuréticos y los IECA. Entre los efectos más favorables se encuentra el menor riesgo de ACV cuando se lo compara tanto con los betabloqueantes como con los inhibidores de enzima convertidora (*Zhu J*).

En conclusión, con algunas controversias, los bloqueantes cálcicos dihidropiridínicos se encuentran dentro de las drogas de primera línea para el tratamiento de la HTA. Entre sus beneficios, parecen reducir significativamente el riesgo de ACV, comparados con IECA, BB y ARA II. Sin embargo, no parecen proteger de la misma manera contra el riesgo de fallo de bomba, incluso, comparados a otras drogas, podrían aumentarlo.

## Efectos antianginosos

Como antianginosos, los bloqueantes del calcio reducen los episodios de ángor, aunque comparados a beta bloqueantes resultan menos eficaces y con mayor proporción de efectos adversos (*Heindereich P*).

Los pertenecientes al grupo no dihidropiridínicos se utilizan sin asociarse a beta bloqueantes. El verapamilo es un antianginoso eficaz. Su eficacia es similar al metoprolol (*Rehnqvist N*). Sin embargo, produce mayor riesgo de bradicardia y reduce la contractilidad en mayor medida que otras drogas del grupo (*Guías Europeas 2019*).

En pacientes con hipertensión y cardiopatía isquémica se comparó un régimen de inicio con verapamilo comparado con atenolol. El grupo inicial con verapamilo incluyó 11.267 pacientes los cuales recibieron una dosis de 240 mg/día; el grupo atenolol incluyó 11.309 pacientes los cuales recibieron una dosis de 50 mg/día. La variable primaria elegida fue la suma de mortalidad total, IAM no fatal y ACV. Luego de 24 meses de seguimiento no se detectaron diferencias significativas en las variables primarias evaluadas. Se detectaron menos casos de diabetes en el grupo verapamilo (*Pepine C*).

El diltiazem también es un antianginoso eficaz, aunque está menos evaluado que el verapamilo. Produce menos bradicardia.

Los bloqueantes del calcio dihidropiridinas tienen acción preferente sobre la vasculatura periférica, con disminución de la resistencia periférica y acción vasodilatadora coronaria. Pueden emplearse asociados a beta bloqueantes.

En un extenso metaanálisis, los bloqueantes del calcio utilizados en pacientes con enfermedad coronaria no se asociaron a aumento de mortalidad cardiovascular o mortalidad total, comparados con otras drogas, y tuvieron un efecto reductor del riesgo de ACV (*Bangalore S*).

En conclusión, para profilaxis y tratamiento de la angina de pecho se consideran a los bloqueantes del calcio como droga alternativa. Constituyen una opción para pacientes con intolerancia o contraindicación a beta bloqueantes. Pueden ser una droga para añadir cuando no se logra el control de los síntomas con beta bloqueantes solos. Son de elección para angina vasoespástica.

## Arritmias supra ventriculares

Para este uso se prefieren los no dihidropiridínicos como verapamilo y diltiazem. Ambos producen bloqueo de los canales lentos de calcio, enlentecimiento de la conducción y prolongación de la refractariedad del nódulo AV. Reducen el pasaje de impulsos a través del nodo AV, lo que los torna útiles para control de frecuencia cardiaca en pacientes con fibrilación auricular.

No se han demostrado diferencias en el pronóstico de los pacientes con la estrategia de control de frecuencia cardiaca (FC) vs cardioversión farmacológica. Los bloqueantes del calcio son

muy eficaces en controlar la FC, pero tiene como inconveniente sus efectos inotrópicos negativos. El objetivo al utilizarlos es obtener una frecuencia cardíaca menor a 80 en reposo y menor a 110 durante el ejercicio (*Michaud G*).

## Otros usos

Tratamiento del fenómeno de Raynaud.

Profilaxis de cefalea histamínica: se recomienda verapamilo para esta situación.

Tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria con test de vaso-reactividad positivo

Prevención del vasoespasma cerebral luego de la hemorragia subaracnoidea. Para este uso sólo se emplea la nimodipina.

## Efectos adversos

Los BC dihidropiridínicos pueden desencadenar efectos relacionados a su efecto vasodilatador, como ser edema. Este efecto es secundario a la dilatación de los vasos precapilares que ocasiona extravasación de líquido al espacio intersticial por aumento de la presión intracapilar. También pueden producir hipotensión arterial, mareos, fatiga, cefalea y rubor facial.

Los BC no dihidropiridínicos pueden producir bradicardia por depresión del nodo sinusal. Este efecto puede ser más marcado en pacientes con enfermedad del nódulo sinusal. Puede exacerbar los trastornos de conducción AV. Se ha observado en algunos casos hipotensión arterial, enrojecimiento facial, síncope y palpitaciones.

En algunos pacientes se presentan efectos gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, dispepsia, disgeusia y diarrea. Los BC, sobre todo no dihidropiridínicos pueden producir constipación.

Puede producir además vértigos, cefalea, acúfenos, astenia, cambios en la personalidad, amnesia, insomnio y alucinaciones. Puede elevar transitoriamente las enzimas hepáticas. También pueden aparecer reacciones de fotosensibilidad, edema, urticaria, poliuria, impotencia sexual, ambliopía, disnea, hiperglucemia, epistaxis y eritema multiforme.

## Conveniencia

### Nifedipina

Se absorbe en forma rápida y casi completa, 85-90% después del paso hepático. La biodisponibilidad es del 45-70% y el pico en sangre sucede a las 11-12 horas. Se une a proteínas en

el 95%. Se metaboliza en hígado y da compuestos inactivos con una vida media de 5-10 horas (*Eschenhagen T*).

## **Amlodipina**

Se absorbe muy bien por vía oral: el pico de concentración en plasma ocurre entre 6-12 horas, con una biodisponibilidad del 60-65% y una vida media de eliminación de 35-50 horas. Su meseta en sangre se logra después de una semana de tratamiento. Se metaboliza en hígado y se elimina solamente el 10% en orina sin modificaciones. Se une más del 97% a proteínas plasmáticas (*Eschenhagen T*).

## **Diltiazem**

Tiene buena absorción oral, aunque su biodisponibilidad es reducida por un fenómeno de primer paso. Comienza a actuar en 30 minutos y su vida media es de 2 a 5 horas. Las formas de liberación prolongada demoran su comienzo de acción 6 a 11 horas (*Eschenhagen T*).

## **Verapamilo**

Tiene buena absorción oral, pero un fenómeno de primer paso hepático ~~que~~ reduce su biodisponibilidad. Comienza a actuar en 30 a 60 minutos y su vida media es de 4,5 a 6 horas. Se metaboliza en hígado. Las formas de liberación prolongada demoran su comienzo de acción 4 a 6 horas (*Eschenhagen T*).

## **Contraindicaciones. Precauciones. Interacciones**

### **Nifedipina**

Precauciones en insuficiencia cardíaca. No se debe administrar en shock cardiogénico e infarto agudo de miocardio reciente (*Eschenhagen T*).

## Interacciones

Potencia la hipotensión de los vasodilatadores periféricos. Puede potenciar los bloqueadores neuromusculares por deprimir la conducción neuromuscular. La coadministración de clopidogrel y BC se asocia a una disminución de la inhibición plaquetaria inducida por clopidogrel (*Eschenhagen T*).

## Amlodipina

Puede alterar la tolerancia a la glucosa en diabéticos. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Contraindicada en pacientes con hipersensibilidad, hipotensión arterial, insuficiencia cardíaca (eyección menor al 40%), shock cardiogénico en infarto agudo de miocardio, insuficiencia hepática, angina inestable, estenosis aórtica (*Eschenhagen T*).

## Interacciones

Con otros hipotensores se potencia su acción. Con amiodarona y bloqueantes beta se corre el riesgo de exceso de bradicardia y bloqueo A-V (*Eschenhagen T*).

## Diltiazem

Debe utilizarse con mucha precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva por su efecto inotrópico negativo. Debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos ya que se prolonga la vida media del fármaco. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco, enfermedad del nodo sino auricular, bloqueos AV de segundo o tercer grado y en hipotensiones arteriales severas. También está contraindicado en embarazo y lactancia. No debe emplearse en pacientes con porfiria aguda.

## Interacciones

Cuando se administra concomitantemente con otros depresores cardíacos como amiodarona,  $\beta$  bloqueantes y digoxina, se incrementa la depresión de la conducción cardíaca con riesgo de bradicardia y bloqueo auriculoventricular.

Asociado con betabloqueantes puede aparecer bradicardia extrema por lo que debe tenerse más precaución. Su uso junto con discos de nitroglicerina de liberación prolongada puede producir hipotensión excesiva.

## Verapamilo

Se debe usar con precaución en la fase aguda del infarto. Puede empeorar los síntomas de pacientes con insuficiencia cardíaca por su efecto inotrópico negativo. En los ancianos la vida media del fármaco se prolonga por función renal deprimida. En pacientes con FA y síndrome de preexcitación puede precipitar desarrollo de fibrilación ventricular por reducir el pasaje a través del nodo AV y aumentar por ende la conducción por el haz anómalo. No debe utilizarse en pacientes con trastornos de la conducción A-V, shock cardiogénico y falla cardíaca congestiva avanzada.

## Interacciones

El uso simultáneo de bloqueantes beta adrenérgicos y Verapamilo produce efecto aditivo a nivel del nodo SA y AV, lo que puede dar lugar a hipotensión severa, bradicardia e insuficiencia cardíaca. El verapamilo puede incrementar los niveles séricos de la digoxina (*Eschenhagen T*).

## Dosis

- Amlodipina 2,5 a 10 mg día en una sola toma diaria
- Verapamilo 90 a 360 mg/día en una o dos tomas diarias
- Diltiazem 120 a 360 mg/día en dos tomas diarias

**Tabla 10.3. Dosis de los bloqueantes del calcio.**

Droga	Dosis	Tomas diarias
Amlodipina	2,5 a 10 mg	1 toma diaria
Felodipina	5 a 10 mg	1 toma diaria
Isradipina	5 a 10 mg	1 toma diaria
Nicardipina	5 a 20 mg	1 toma diaria
Nifedipina LA	60 a 120 mg	1 toma diaria
Diltiazem	180 a 360 mg/día	1 -2 tomas
Verapamilo	90 a 360 mg/día	1-2 tomas

## Bibliografía

- Abernethy D. Calcium Channel blockers N Engl. J Med 1999;341:1447-1456.
- Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. Am J Med. 2009 Apr;122(4):356-65.
- Brown M. Morbidity and Mortality in patients randomized to double blind treatment with a long acting Calcium channel blocker or Diuretic Lancet 2000; 356:366-71.
- Dalhoff B. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) Lancet 2005;366:895.
- Eschenhagen T. Goodman & Gilman. The Pharmacological basis of therapeutics. 13<sup>a</sup> ed. Treatment of Ischemic Heart Disease Ch 27 Page 499
- Furberg C Nifedipine increase mortality in patients with heart disease Circulation 1995;92:1326-31.
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlöf B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet. 2000 Jul 29;356(9227):359-65.
- Hansson L, Lindholm L. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in Elderly. Lancet 1999; 354:1751-55.
- Hansson L, Zanchetti A. Effects of intensive blood pressure lowering in patients with hypertension The Lancet 1998;351:1755-1762.
- Hendereich P. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina JAMA 1999; 281: 1927.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359:2417-28.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur J Cardiothorac Surg. 2016 Nov;50(5):e1-e88.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020 Jan 14;41(3):407-477.

- Lafuente C, Isabelle M, Fabrice E. Management of Atrial Fibrillation BMJ 2010; 340: 40-45.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ. 2009 May 19;338:b1665.
- Michaud GF, Stevenson WG. Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2021 Jan 28;384(4):353-361.
- Pepine C, Handberg E, Cooper R et al. A Calcium Antagonist vs Non Calcium Antagonist Hypertension treatment Strategy for patients with Coronary Artery disease JAMA 2003; 290:2805
- Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Bjorkander I, Eriksson SV, Forslund L, Held C, Nasman P, Wallen NH. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). Eur Heart J 1996;17:7681
- Staensen J, Fagard R, Lutgarde T, et al. Randomized double blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Lancet 1997;350:757-765.
- Wang G. Chinese trial on hypertension in elderly Arch. Int. Med. 2000; 160:211-220.
- Wright JT Jr, Probstfield JL, Cushman WC, Pressel SL, Cutler JA, Davis BR, Einhorn PT, Rahman M, Whelton PK, Ford CE, Haywood LJ, Margolis KL, Oparil S, Black HR, Alderman MH; ALLHAT Collaborative Research Group. ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses. Arch Intern Med. 2009 May 11;169(9):832-42.
- Zhu J, Chen N, Zhou M, Guo J, Zhu C, Zhou J, Ma M, He L. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 10. Art. No.: CD003654. DOI: 10.1002/14651858.CD003654.pub5