

# ¿Qué son los antagonistas del calcio?

José Antonio Palma Aguirre, Facultad de Medicina, UNAM

El grupo de fármacos que aparecerán a continuación han recibido distintos nombres. Originalmente, en 1969 se llamaron "Calcio-Antagonistas", y a partir de esta fecha se han propuesto los sinónimos "Calcio-Bloqueadores", "Inhibidores del Ingreso de Calcio", "Bloqueadores del Canal de Calcio", etcétera. Todos estos términos alternativos se refieren al hecho de la inhibición selectiva del ingreso transarcolémico de la corriente de calcio a través de los llamados "canales lentos". Académicamente, estos sinónimos pueden ser aceptables, ya que en alguna forma describen su acción fisiológica, pero desde un punto de vista médico, estos términos son engañosos, ya que un bloqueo real del ingreso de calcio a través de la membrana sarcoplásmica, en un sentido estricto, es incompatible con la vida. Por tal motivo, en afán de brevedad y estando conscientes de que el uso de alguno de los términos anteriores pudiera falsear su imagen, nos permitimos referirnos a ellos como "Antagonistas de Calcio".

Este grupo de fármacos poseen gran actividad cardiovascular, produciendo un efecto vasodilatador coronario además de sistémico, y un efecto inotrópico negativo a veces bradicardizante. También poseen efectos relajantes sobre la musculatura lisa de algunos órganos.

Los antagonistas de calcio tienen usos clínicos múltiples, básicamente en el tratamiento de algunos síndromes de isquemia miocárdica y en la hipertensión arterial, donde

han demostrado ser una fuerte alternativa que permita su uso racional dentro del esquema terapéutico tan diverso de estos padecimientos.

El objetivo de este trabajo es presentar una panorámica concreta de lo que se afirma sobre los antagonistas de calcio, adecuada al interés del médico general.

## Antecedentes históricos

El descubrimiento de los primeros antagonistas del calcio sucedió por casualidad, en Noviembre de 1963, cuando dos compañías farmacéuticas alemanas (Knoll y Hoechst) solicitaron al Dr. A. Fleckenstein, en el Instituto de Fisiología de la Universidad de Friburgo, que realizara una amplia investigación de dos nuevos vasodilatadores coronarios sintetizados, con efectos cardiodepresores inexplicables. Uno de estos compuestos fue la Prenilamina. El otro compuesto no tenía nombre todavía, pero más tarde fue llamado Verapamil. Así, rápidamente fue evidente que ambos compuestos imitaban los efectos cardíacos que se presentaban en ausencia de calcio.

En 1986, el Dr. Denguel, jefe del área química de Laboratorios Knoll, solicitó al mismo Dr. Fleckenstein la evaluación de un derivado del Verapamil, el cual resultó ser más fuerte que el mismo Verapamil en el músculo cardíaco y liso. Como el compuesto correspondía a la sustancia número 600 sintetizada hasta el momento, se decidió llamar al nuevo fármaco "D 600". Más tarde se le

designó genéricamente como Gallopamil.

La Nifedipina fue sintetizada por S. Bossert<sup>8</sup>, y W. Vater<sup>30</sup>, en los laboratorios Bayer de Alemania en el principio de los años 60's, designada con el nombre de "Experimento Bay a 1040", la cual mostró interesantes efectos sobre la circulación coronaria. En 1969, el Profesor Kroeber, principal farmacólogo de la Compañía Bayer, se puso en contacto con el Dr. Fleckenstein para solicitarle una extensa investigación acerca del mecanismo de acción de dos compuestos que llevaban las etiquetas Bay a 1040 y Bay a 7168. Ambos compuestos resultaron ser fuertes vasodilatadores coronarios con efectos inotrópicos negativos significativos en el miocardio. Estos compuestos también compartían los mismos efectos que las otras sustancias descubiertas años atrás, que, como en la deficiencia de calcio, inhiben el acoplamiento excitación-contracción cardíaco disminuyendo la fuerza contráctil sin una mayor carga en el potencial de acción. Las estructuras químicas del Bay a 1040 y del Bay a 7168 fueron conservadas en secreto durante tres años. Los compuestos fueron más tarde llamados Nifedipina y Niludipina, respectivamente.

Así, en 1969, el Dr. Fleckenstein afirmó la existencia de un grupo farmacológicamente distinto de inhibidores altamente poderosos del acoplamiento excitación-contracción y, de acuerdo a su mecanismo de acción, designó a los miembros de esta nueva familia bajo el rubro de "Antagonistas del Calcio".<sup>12 13</sup>

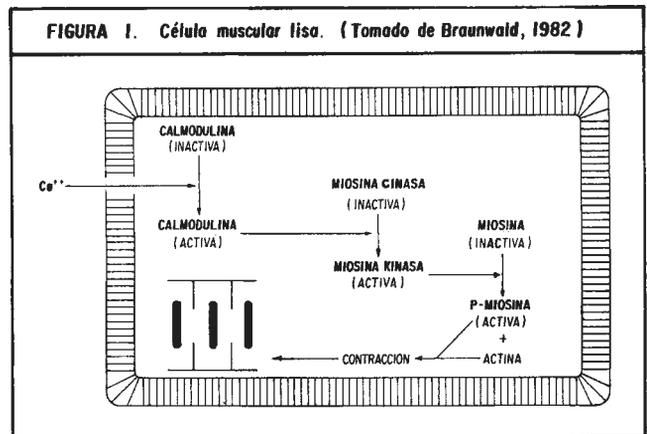
### Mecanismo de Acción

Mucho se ha escrito para tratar de explicar con precisión el posible mecanismo de acción de los bloqueadores del canal lento de calcio, y al parecer se han conseguido importantes avances al respecto, con las suficientes evidencias para postularlo. La realidad es que la mayoría de los trabajos de investigación se ubican en la consecuencia de su mecanismo molecular, es decir, sólo se concentran en sus acciones vasodilatadoras, más que en dilucidar como se impide la entrada de calcio en el canal lento.<sup>17</sup>

Es importante señalar que los iones de calcio son vitales en muchos procesos biológicos, participando en una variedad de reacciones enzimáticas, en la activación de células excitables, en el acoplamiento de la activación eléctrica de la secreción celular, en la hemostasis y en el metabolismo del hueso.<sup>20</sup> En las células especializadas del automatismo y de la conducción cardíaca, el calcio está involucrado en la génesis del potencial de acción; y en las células contráctiles del miocardio sirve de enlace entre la excitación y la contracción muscular, controlando la ener-

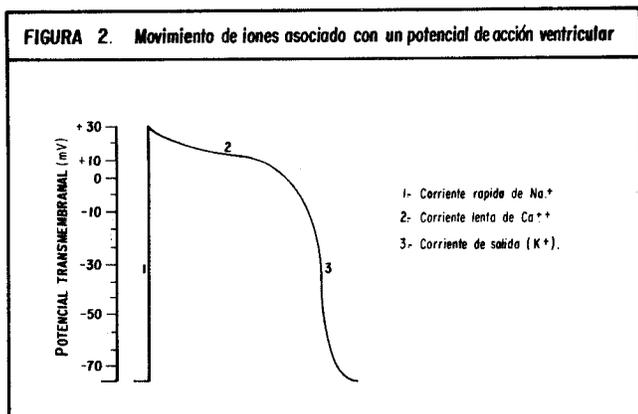
gía almacenada y su consumo.

Dada la importancia del papel de este ion en la contracción muscular, es menester revisar brevemente los procesos que la regulan en el músculo liso vascular, donde es el resultado de una cascada de reacciones, siendo la primera de ellas la activación por el calcio de la calmodulina, que a su vez activa a la enzima miosina-cinasa, que fosforila y convierte a la miosina inactiva en activa, preparada para interactuar con la actina en la contracción muscular (fig. 1). La regulación del calcio mioplásmico comprende muchos mecanismos, y las velocidades con las que el músculo se contrae o se relaja son dependientes, respectivamente, de la velocidad con que el calcio es entregado y removido de la vecindad de los miofilamentos.<sup>7</sup>



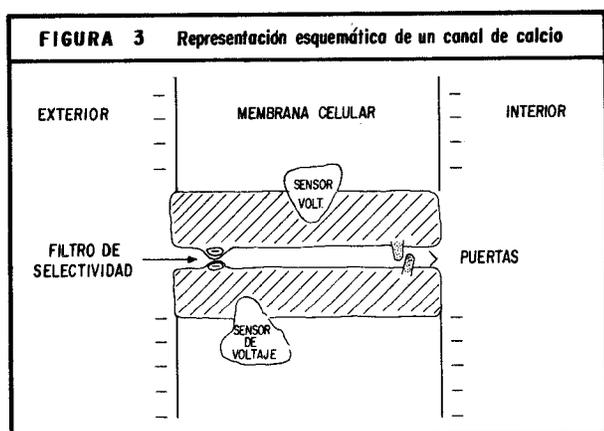
La concentración intracelular de calcio depende, a la larga, de la entrada de calcio a la célula, y un entendimiento de este proceso requiere una apreciación de la actividad eléctrica de las células cardíacas. Durante la fase 0 del potencial de acción, cuando las células cardíacas se empiezan a contraer se depolarizan, entonces la permeabilidad de la membrana para el sodio se incrementa rápidamente, resultando en una corriente interna rápida a través de los llamados "canales rápidos" en la membrana celular (fase 1). Cuando la célula ha sido despolarizada de aproximadamente -90 a -40 mV, una segunda corriente interna se desarrolla, la cual subsecuentemente contribuye en forma importante a la fase de la meseta (fase 2) del potencial de acción.<sup>24</sup> (fig. 2).

Como las velocidades de activación de esta segunda corriente interna son de varios órdenes de magnitud más lentos que aquéllos de la corriente interna rápida, han sido denominadas "corrientes internas lentas". Se ha estimado que los canales de la membrana que llevan la



corriente lenta, por ejemplo los también llamados “canales lentos”, son cien veces más selectivos para el calcio que para el sodio en el miocardio del mamífero adulto, justificando el término de “canal lento de calcio”.

**Características del canal de calcio.** El sarcolema es una bicapa de lípidos impermeable a los iones, compuesta por moléculas de fosfolípidos que separan compartimientos acuosos, y por proteínas macromoleculares que atraviesan la bicapa de lípidos, permitiendo selectivamente el paso de los iones de un lado de esta barrera al otro, éstas estructuras son referidas como canales (fig.3).



Relativamente no es mucho lo que se conoce acerca de la actual estructura de los canales de iones en la membrana celular, pero como son altamente específicos para algunos tipos de iones, se puede suponer que los poros acuosos dentro de cada canal contienen filtros de selectividad que definen el tipo de ion que puede pasar a través de aquel tipo de canal. Como los canales de iones pueden estar abiertos o cerrados, el canal tiene un sensor de

voltaje; por ejemplo, hay regiones cargadas de las proteínas del canal que determinan si las “puertas” del canal se mantienen abiertas o cerradas.

Cuando una onda propagada de despolarización se aproxima a la región de la membrana que contiene al canal de calcio, la reducción del potencial de membrana (una disminución en la electronegatividad del interior de la célula) produce la activación de la “puerta” para abrirse, permitiendo al calcio atravesar la membrana y pasar al interior de la célula. La puerta se cierra cuando el interior de la célula se ha vuelto electronegativa de nuevo, por ejemplo, cuando el nivel de reposo del potencial transmembrana ha sido restaurado, y como el movimiento de calcio a través de estos canales es controlado por potenciales eléctricos, se han denominado “canales voltaje-dependientes”<sup>7</sup>

**Agonistas y antagonistas del calcio.** Existen unos compuestos derivados de las dihidropiridinas, que poseen efectos completamente opuestos a la nifedipina, y se les ha denominado “agonistas del calcio”. Estos agonistas comparten una estructura química muy similar a la nifedipina.<sup>26</sup>

Hess y col.<sup>15</sup> postulan que existen tres tipos de conducta en la entrada del calcio a la célula, y se les denomina del tipo 0 o nulo sin aperturas por inaccesibilidad del canal; tipo 1 con aperturas breves; y tipo 2 con aperturas de larga duración con cierres breves. Hess indica que el Bay K 8644 realza la corriente de calcio en el canal por promoción del tipo 2, ya que este compuesto se considera “agonista” del canal del calcio, mientras que los “antagonistas” (dihidropiridinas del tipo de nifedipina, nitrendipina y nimodipina) inhiben la corriente de calcio favoreciendo el modo 0. En el cuadro I aparecen los principales antagonistas del calcio, clasificados desde un punto de vista químico.<sup>20 28</sup> El cuadro II expone a los agonistas

**CUADRO I. QUIMICA DE LOS ANTAGONISTAS DE CALCIO**

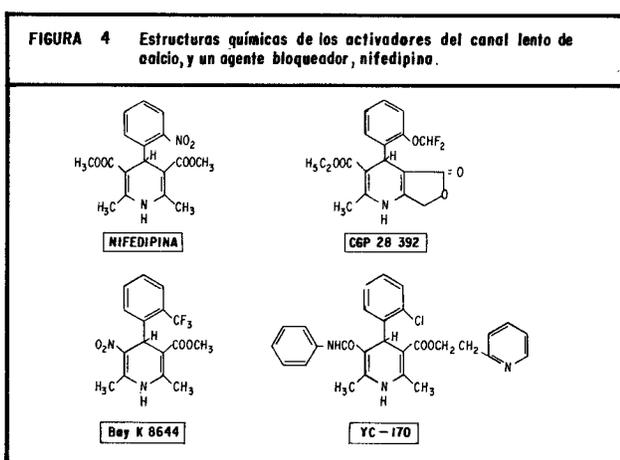
|                      |                       |                     |
|----------------------|-----------------------|---------------------|
| a) Dihidropiridinas. | b) Fenilalquilaminas. | c) Benzotiazepinas. |
| - Nifedipina         | - Verapamil           | - Diltiazem         |
| - Nimodipina         | - Gallopamil          |                     |
| - Niludipina         | - Tiapamil            |                     |
| - Nitrendipina       | - Anipamil            |                     |
| - Nisoldipina        | - Ronipamil           | d) Piperazínicos.   |
| - Nicardipina        |                       | - Lidoflazina       |
| - Felodipina         |                       | - Cinnarizina       |
|                      |                       | - Flunarizina       |

derivados de la dihidropiridinas con acciones similares.

Gracias a estos agentes se ha podido avanzar mucho en cuanto al mecanismo de acción<sup>8</sup>. La figura 4 muestra la

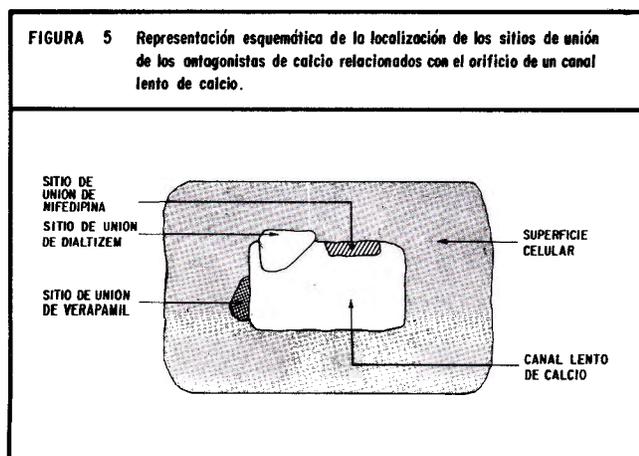
**CUADRO II. PRINCIPALES AGONISTAS DEL CALCIO**

Derivados de las dihidropiridinas:  
 - Bay K 8664  
 - YC - 170  
 - CGP 28 392



semejanza estructural entre los agonistas y un antagonista prototipo (nifedipina).

Se postula la existencia de sitios receptores donde los antagonistas supuestamente se unen, y se ilustra dicho mecanismos en la figura 5.<sup>28</sup> Al parecer, los antagonistas del calcio no actúan como tapones, sino que al unirse a su receptor específico se produce la apertura o el cierre de la "puerta" del canal.<sup>16</sup>



**Usos terapéuticos.**

El cuadro III muestra las indicaciones terapéuticas de los antagonistas del calcio, las cuales se pueden resumir en dos grupos: cardiovasculares y extracardiovasculares.

Las aplicaciones clínicas cardiovasculares de estos fármacos, como en los síndromes de isquemia miocárdica o de isquemia cerebral, en la hipertensión arterial, en el síndrome de Raynaud, etcétera, son explicables por la consecuencia de su mecanismo de acción, responsable de las acciones vasodilatadoras del medicamento.<sup>22 25</sup> Incluyendo su potencial aplicación en el tratamiento de la migraña, donde la patogénesis no es muy clara, y se ha postulado que una sustancia no identificada precipita una cascada de eventos que incluyen la agregación plaquetaria, tromboxano A<sub>2</sub> y la activación de prostaglandinas, que producen una vasoconstricción cerebral localizada y una inflamación estéril. Esto comúnmente es referido como la fase prodrómica de la migraña. Esta fase es seguida de una vasodilatación cerebral reactiva, la cual se extiende a las arteriolas con sensibilidad dolorosa, resultando el dolor de cabeza pulsátil característico de las migrañas. El calcio es un elemento esencial en la vasoconstricción, y los bloqueadores del canal lento inhiben la entrada de este ion en la célula de la musculatura lisa de estos vasos; de este modo, los antagonistas del calcio inhiben la vasoconstricción que se presenta durante la fase prodrómica, aliviando o aboliendo la vasodilatación reactiva responsable de la vasodilatación dolorosa.<sup>1</sup>

3 4 21

**CUADRO III. USOS TERAPEUTICOS DE LA NIFEDIPINA**

- |   |                                |
|---|--------------------------------|
| 1) CARDIOVASCULARES                         | 2) EXTRACARDIOVASCULARES       |
| a) Síndromes isquémicos miocárdicos         | a) Migraña*                    |
| - Angina de Prinzmetal                      |                                |
| - Angina inestable                          |                                |
| - Angina estable crónica                    | b) Asma*                       |
| b) Hipertensión y emergencias hipertensivas | c) Amenaza de parto prematuro* |
| c) Síndrome de Raynaud                      | d) Hipertensión pulmonar*      |
| d) Insuficiencia cerebral                   | e) Acalasia*                   |

\* Potenciales

Con respecto a las aplicaciones extracardiovasculares de los antagonistas del calcio, también se explican por sus acciones relajantes sobre la musculatura lisa de los órganos involucrados. De esta forma, en las alteraciones del músculo liso del tracto urinario (cólicos ureterales), de la musculatura lisa del esófago (acalasia y espasmo difuso), y del tracto genital femenino (dismenorrea y amenaza de

parto prematuro), así como en la supresión de los síntomas del feocromocitoma, sus perspectivas terapéuticas lucen bastante alentadoras, aunque en la actualidad su uso todavía no se establece en forma generalizada.<sup>2 11</sup>

### Efectos indeseables

La mayoría de las reacciones adversas de los antagonistas del calcio son predecibles de sus acciones farmacológicas, especialmente por la vasodilatación producida.<sup>18</sup>

Los efectos adversos más comunes son cefalea, enrojecimiento facial, palpitaciones y edema maleolar. Los demás son poco frecuentes y transitorios, e incluyen los efectos indeseables, inesperados, de idiosincrasia o pseudoalérgicos (v. g. rash cutáneo, artralgias, calambres

musculares, confusión mental, hepatotoxicidad, hiperplasia gingival, eritromegalia y fiebrer).<sup>14 23</sup>

Existen otros efectos indeseables que, por su rareza y que sólo en casos aislados se han presentado, no se pueden considerar efectos indeseables bien establecidos, como el efecto hiperglucemiante producido por nifedipina<sup>9</sup>, isquemia miocárdica producida también por nifedipina<sup>27</sup>, hipopotasemia también producida por nifedipina<sup>29</sup>, distonia mioclónica también por nifedipina<sup>10</sup>, y finalmente disgeusia y disosmia producidas por nifedipina y diltizem<sup>5 19</sup>, los cuales no tienen una explicación sólida que permita inferir una atribución al medicamento pero quedan como antecedentes para futuras investigaciones al respecto.

### Referencias

- Andersson, K.; Brandt, L.; Hindfelt, B. and Ryman, T.: Migraine treatment with calcium channel blockers. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 58 (Suppl. II): 161-167 1986.
- Andersson, K. & Forman, A.: Effects of calcium channel blockers on urinary tract smooth muscle. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 58 (Suppl. II): 193-200 1986.
- Andersson, K.: Calcium channel blockers and motility disorders of the esophagus. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 58 (Suppl. II): 201 1986.
- Antman, E.; Muller, J.; Golberg, S.; et al: Nifedipine therapy for coronary-artery spasm. *N. Engl. J. Med.*, 302:1269-1273 1980.
- Berman, J.: Dysosmia, dysgeusia and diltizem (letter). *Ann. Intern. Med.*, 102:717 1985.
- Brandt, L.; Ljunggren, B.; Saveland, H.; et al: Cerebral vasospasm and calcium channel blockade. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 58 (suppl. II): 151-155 1986.
- Braunwald, E.: Mechanism of action of calcium channel-blocking agents. *N. Engl. J. Med.* 307:1618-1627 1982.
- Bossert, F.: Nifedipine (Adalat) -Synthesis of a novel coronary pharmacotherapeutic agent. En: Alstaedter, R. (Ed.): *Coronary heart disease -Novel antianginal therapy with Adalat.* (Monograph). Leverkusen, Bayer A. G., p:68-70 1975.
- Dante, A.: Nifedipine and fasting glycemia. *Ann. Intern. Med.*, 104:125-126 1986.
- De Medina, A.; Biasini, O.; Rivera, A.; et al: Nifedipine and myoclonic dystonia. *Ann. Intern. Med.* 104:125 1986.
- Favre, L. & Vallotton, M.: Nifedipine in pheochromocytoma. *Ann. Intern. Med.*, 104:125 1986.
- Fleckenstein, A.: History of calcium antagonists. *Circ. Res.*, 52: (Suppl. I):3-16 1983.
- Forman, A.; Andersson, K. and Maigaard, S.: Effects of calcium channel blockers on the female genital tract. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 58 (Suppl. II): 183-192 1986.
- Hedner, T.: Calcium channel blockers: spectrum of side effects and drug interactions. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 58 (Suppl. II): 119-130. 1986.
- Hess, P.; Lansman, J. and Tsien, R.: Different modes of Ca channel gating behaviour favoured by dihydropyridine Ca agonists and antagonists. *Nature*, 311:538-544 1984.
- Janis, R.; Rampe, D.; Sarmiento, J. and Triggle, D.: Specific binding of a calcium channel activator (3H) Bay K 8644, to membranes from cardiac muscle and brain. *Biochem. Biophys. Comm.* 121:317-323 1984.
- Katz, A.: Basic cellular mechanisms of action of the calcium-channel blockers. *Am. J. Cardiol.*, 55:2-9 1985.
- Krebs, R.: Adverse reactions with calcium antagonists. *Hypertension Suppl. II): 125-129 1983.*
- Levenson, J. & Kennedy, K.: Dysosmia, Dysgeusia and Nifedipine. *Ann. Intern. Med.*, 102: 135-136 1985.
- Meyer, H.; Bossert, F.; Wehinger, E.; et al: Chemistry of calcium antagonists. *Hypertension*, 5(Suppl. II): 2-7 1983.
- McCarthy, T. & Millares, M.: Calcium channel blockers in the treatment of migraine. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 20: 199-202 1986.
- Motz, W. & Strauer, B.: Nifedipine in the long-term management of hypertensive heart disease. *Hypertension*, (5 Suppl. II): 39-44 1983.
- Myrhed, M. & Wiholm, 8.: Nifedipine survey of adyverse affects. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 58 (Suppl. II): 133-136 1986.
- Nayler, W. & Dillon, J.: Calcium antagonists and their mode of action: an historical overview. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 21:97 1986.
- Nilsson, H.: Pharmacological treatment of Raynaud's phenomenon with special reference to calcium entry blockers. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 58(Suppl. II): 137-149 1986.
- Preuss, K.; Gross, G.; Brooks, H. and Wartier, D.: Slow channel calcium activators, a new group of pharmacological agents. *Life Sci.*, 37:1271-1278 1985.
- Sachs, R.: Nifedipine-induced hypotension and myocardial ischemia in refractory angina pectoris. *J. A. M. A.*, 234: 1175 1985.
- Singh, 8.: The mechanism of action of calcium antagonists relative to their clinical applications, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 21:109 1986.
- Tishler, M. & Armon, S.: Nifedipine induced hypokalemia. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 20:370-371 1986.
- Vater, W.; Kroneberg, G.; Hoffmeister, F.; et al: Zur Pharmacologie von 4-(2-Nitrophenyl)-2, 6-dimethyl-1, 4-dihydropyridin-3, 5-dicarbonsauredimethylester (Nifedipine), Bay a 1040. *Arzneimittel forschung*, 22: 1-14, 1972.