

## AVANCES EN TERAPEUTICA

### ANTAGONISTAS DE CALCIO.

#### USO EN EL ESPASMO CORONARIO, ANGINA VARIANTE (PRINZMETAL)

\* Dr. Mariano Defilló Ricart

Según Nayler,<sup>1</sup> los bloqueadores de canales de calcio son sustancias que tienen la habilidad de inhibir el transporte de calcio intracelular al través de canales lentos activados por voltaje. Efecto inhibitorio que es contrarrestado o sobrepuesto por el aumento del calcio extracelular (Cuadro No. 1).

#### Cuadro No. 1 ANTAGONISTAS DE CALCIO

##### DEFINICION

Sustancias que tienen la habilidad de inhibir, el transporte de calcio,  $Ca^{2+}$ , hacia el interior de la célula, al través de canales lentos activados por voltaje, un efecto inhibitorio que es contrarrestado o sobrepuesto por el aumento del calcio,  $Ca^{2+}$ , extracelular.

Nayler, Eur. Heart, J. 1980, 1: 225.

Son resultados de su mecanismo de acción: vasodilatación arteriolar, disminución de la fuerza de contracción miocárdica y en algunos depresión de la formación y conducción del impulso eléctrico cardíaco.<sup>2</sup>

Algunas de estas acciones son compensadas en el corazón intacto por medios tales como una aumentada actividad simpática refleja y en la práctica el gasto cardíaco no es significativamente alterado.<sup>3-4</sup> (cuadro No. 2).

En la figura 1 mostramos esquemáticamente el sitio donde estos agentes actúan.<sup>5</sup>

El calcio se mueve del espacio extracelular al intracelular a través de los canales lentos de calcio.

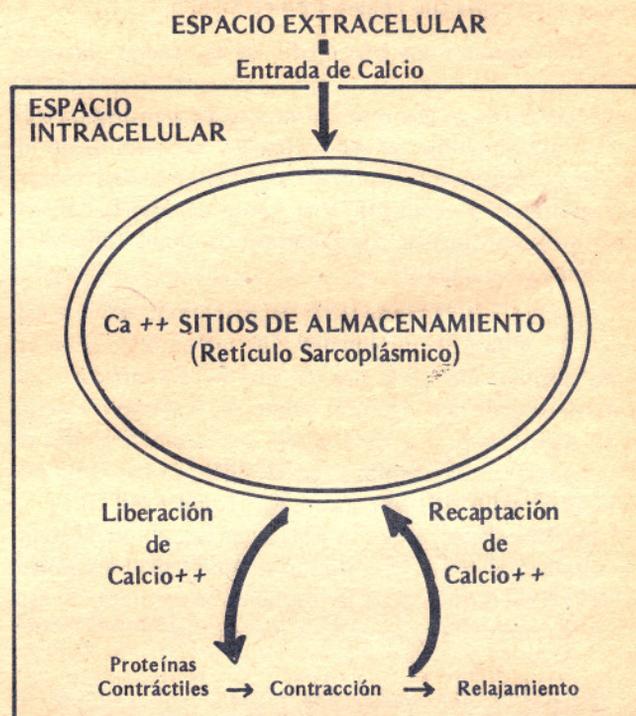
Una vez dentro de la célula es almacenado en el retículo-sarcoplasma. Su liberación del retículo-sarcoplasma juega un rol crucial en la contracción; ya a su turno la recaptación es importante para el relajamiento muscular. Tanto en células cardíacas como musculares lisas su acción predominante es impidiendo la entrada de calcio a la célula.

(\*) Jefe Departamento Cardiología Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral.  
Profesor adjunto Universidad de Miami, Escuela de Medicina, Florida, U.S.A.

#### Cuadro No. 2 RESULTADOS DE SU MECANISMO DE ACCION

- 1) Vasodilatación.
  - 2) Reducción de la fuerza en la contracción miocárdica.
  - 3) Depresión de la formación del impulso eléctrico y su conducción (en algunos).
- Actividad simpática refleja — No cambio significativo en gasto cardíaco en la práctica.

Figura No. 1



Una representación esquemática del sitio en el cual los antagonistas del calcio ejercen su efecto. El calcio se mueve del espacio extracelular al intracelular por la vía llamada "canales lentos de calcio". Ya dentro de la célula es almacenado en el retículo sarcoplásmico. Su liberación del retículo sarcoplásmico juega un papel crucial en la contracción; a su vez su recaptación es importante para la relajación del músculo. En las células musculares lisas tanto vasculares como cardíacas, el efecto predominante de los antagonistas del calcio es impedir el movimiento de calcio desde fuera hacia dentro de la célula.

Winiford et al. Angiology 1982, 33:522.

El mecanismo exacto por el cual esto ocurre es desconocido, pero se presume que quizás un cambio de configuración es producido en sitios de la membrana, que altera la cinética de la corriente lenta (en el caso de verapamil) o reduce el número de canales funcionantes (en el caso de nifedipina).<sup>5</sup> Por su parte, el diltiazem puede estimular una reacción dependiente de energía conllevando a disminución del calcio intracelular.<sup>6</sup>

Los bloqueadores de los canales de calcio son particularmente útiles en el tratamiento de la isquemia miocárdica de diversa etiología, ya que ellos la contrarrestan por múltiples vías.<sup>7</sup>

Así por prevenir o aliviar el espasmo coronario pueden evitar la aparición, o pueden mejorar, la isquemia miocárdica, siendo por tanto útiles en el tratamiento de la angina de Prinzmetal.<sup>8</sup>

Autores tales como Malacoff<sup>9</sup> y Engel y Lichtlen<sup>10</sup> han reportado que en pacientes padeciendo de angina crónica estable con obstrucción orgánica de las coronarias, la nifedipina redujo la resistencia vascular y aumentó el flujo sanguíneo en el miocardio perfundido por un vaso obstruido sin producir ninguna alteración del producto doble. Esta acción parece ser debida a una reducción del tono vascular coronario, sosteniendo la hipótesis que la nifedipina actúa, al menos parcialmente, como un vasodilatador coronario aun en casos con angina crónica estable.

Otros mecanismos por medio de los cuales ellos son efectivos en esta condición son los siguientes: reducción de las demandas de oxígeno por el miocardio por disminuir la tensión arterial (diltiazem, nifedipina y verapamil), disminución de la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica (diltiazem y verapamil) y aumento del aporte del oxígeno al miocardio por vasodilatación coronaria (diltiazem, nifedipina y verapamil).<sup>7</sup>

Además, al reducir la concentración intracelular de calcio en el miocardio promueven relajamiento de éste así como disminución de la presión diastólica ventricular aliviando por ende la congestión pulmonar, hallazgo frecuente en la angina de pecho. Esta acción de los bloqueadores de calcio podría jugar un papel en el alivio de la angina por mejorar la perfusión subendocárdica.<sup>7</sup> (cuadro No. 3).

Los bloqueadores de los canales de calcio son efectivos vasodilatadores y han demostrado ser útiles en el tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia cardíaca, en esta última como modificadores de la post-carga.<sup>2-7-11-12-13-14-15-16</sup>

Su acción vasodilatadora se refleja en una reducción de la resistencia vascular sistémica, la cual parece ser dependiente del estado basal de resistencia; así pues las mayores reducciones de esta resistencia ocurrirían en aquellos pacientes que más lo necesitan. Este mecanismo protector parece ser útil, ya que limita excesiva vasodilatación y consecuente hipotensión en pacientes normotensos.<sup>7</sup>

Aún no se puede precisar si ellos serán más valiosos que otros vasodilatadores en el tratamiento de hipertensión e insuficiencia cardíaca, pero su vasodilatación coronaria los

### Cuadro No. 3 ANTAGONISTAS DE CALCIO (BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO)

#### TRATAMIENTO DE LA ISQUEMIA MIOCARDICA

- A) Angina de Prinzmetal (Angina Variante).
- B) Angina crónica estable y Angina inestable.  
Enfermedad obstructiva arterial coronaria (orgánica).
- C) Preservación de la función y estructura (experimental) miocárdica.

Por:

- 1.— Previendo o aliviando el Espasmo Coronario (Nifedipina — Diltiazem)
- 2.— Reducción en el Tono Vascular Coronario (Nifedipina — Verapamil — Diltiazem)
- 3.— Disminución de las demandas de oxígeno del miocardio por disminución de la Presión Arterial. (Diltiazem — Nifedipina — Verapamil)
- 4.— Disminución de la Frecuencia y Contractilidad Cardíacas (Diltiazem — Verapamil)
- 5.— Aumentando el aporte de oxígeno al miocardio (Vasodilatación) (Nifedipina — Diltiazem — Verapamil)
- 6.— Mejoramiento de la Perfusión Subendocárdica por Relajamiento Miocárdico y Disminución de las Presiones Diastólicas (Diltiazem — Nifedipina — Verapamil).

Braunwald, Amer. Heart. J. 1982, 104:665.

hace más atractivos cuando existe isquemia miocárdica asociada a estas condiciones.<sup>7</sup>

Algunos de estos medicamentos, particularmente Verapamil y Diltiazem, han sido usados para manejo de arritmias cardíacas por prolongar el período refractario efectivo y funcional del nodo A—V su utilidad en taquicardias supraventriculares paroxísticas de re-entrada con o sin HAZ accesorio y para reducir la respuesta ventricular del flutter y la fibrilación auricular.<sup>2-11-17-22</sup>

En la cardiomiopatía hipertrófica los bloqueadores de canales de calcio modifican favorablemente anomalías del relajamiento isovolumétrico ventricular izquierdo, así como del llenado diastólico los que se traducen en una mejoría de la función diastólica sugiriendo una disminución hacia lo normal de la distensibilidad ventricular izquierda.<sup>7-23-24</sup>

Experimentalmente, la nifedipina ha prevenido la injuria isquémica del miocardio en animales después de ligadura

coronaria con subsecuente reperusión, particularmente en perros sometidos a bypass cardiopulmonar total por 1 o 2 horas bajo hipo o normotermia; esto quizás podría ser aplicado útilmente para proteger al miocardio de la isquemia que ocurriría durante la cirugía a corazón abierto.<sup>2-7-11</sup>

Algunos autores han reportado mejoría en pacientes con Hipertensión Pulmonar Primaria con el uso oral de Nifedipina,<sup>26</sup> sin embargo, otros, incluyendo los autores anteriores,<sup>26</sup> han reportado efectos inconsistentes, que una respuesta hemodinámica positiva no siempre predice una mejoría clínica.<sup>27-28</sup> (cuadro No. 4).

#### Cuadro No. 4 USOS CLINICOS DE LOS ANTAGONISTAS DE CALCIO (BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO)

- 1.— Tratamiento de la Isquemia Miocárdica.  
Angina de Esfuerzo — Angina Variante — Angina
- 2.— Tratamiento de Hipertensión Arterial Sistémica
- 3.— Tratamiento de Insuficiencia Cardíaca como Modificadores de la Post-Carga.
- 4.— Tratamiento de Arritmias.
- 5.— Tratamiento de Cardiomiopatía Hipertrófica.
- 6.— ¿Prevención de Lesión Isquémica Miocárdica Experimental?
- 7.— ¿Hipertensión Pulmonar?

Gilles—Anxiology 1982, 104:665. Winniford et al. Angiology 1982, 33:522. Kriker and Rowland. J. Am. Coll. Cardiol. 1983, 1: 355.

En la figura 2 mostramos los efectos farmacológicos comparativos de diltiazem, verapamil y nifedipina en cuanto a frecuencia cardíaca, intervalo A—H, contractilidad, stress sistólico de la pared y flujo coronario.<sup>11</sup>

La flecha grande indica efecto mayor, la pequeña efecto menor y el cero ningún efecto.

Todos tienen marcado efecto reductor de la resistencia coronaria.<sup>11</sup>

Vale destacar la ausencia de efecto de la nifedipina sobre la contractilidad miocárdica y el intervalo A—H así como el marcado efecto del verapamil sobre la contractilidad y el intervalo A—H.<sup>11</sup>

El diltiazem no produce cambios sobre el tamaño ventricular.<sup>11</sup>

Angina en reposo, asociada con cambios del segmento S—T al E.C.G. más usualmente elevación que depresión, se cree que a menudo es causada por un temporal aumento del tono muscular de las coronarias conllevando a varios grados de obstrucción (Oliva y col.).<sup>29</sup> Esto puede ser desencade-

Figura No. 2  
EFECTOS COMPARATIVOS DE  
ANTAGONISTAS DE CALCIO

	ANTAGONISTAS DE CALCIO		
	Diltiazem	Verapamil	Nifedipina
Frecuencia Cardíaca	↓	↑↑	↑
Intervalo A—H	↑	↑↑	0
Contractilidad	0/↓	↓	0
<u>Stress Sistólico de la pared</u>			
Presión Sistólica	↓	↓	↓
Tamaño Ventricular	0	↑	↓
<u>Flujo Coronario</u>			
Presión Aórtica	↓	↓	↓
Resistencia Coronaria	↓	↓	↓
Presión Ventricular Diastólica	0	↑	0
Tamaño Arterias Epicárdicas	↑↑	↑↑	↑↑
		↑ Efecto Máximo	
		↑ Efecto Menor	
		0 No cambios	

Giles, Angiology 1982, 33:489.

nado por la administración de Ergonovina o espontáneamente durante arteriografía coronaria.<sup>30</sup>

Está también claro que en la angina inestable este factor puede ser operante con o sin arteroesclerosis coronaria (Zelis).<sup>31</sup>

Remisión de los episodios isquémicos es usualmente completa cuando los bloqueadores de calcio son administrados a la mayoría de los pacientes, en los cuales un espasmo coronario fue mostrado, según los reportes de Goldberg,<sup>32</sup> Thenoux,<sup>30</sup> Yasue<sup>33</sup> y Nakamura,<sup>34</sup> Antman<sup>8</sup> y Heupler,<sup>35</sup> asimismo los síntomas pueden prontamente recurrir si la terapia es suspendida.

Analicemos algunos de estos estudios.

El estudio de Goldberg<sup>32</sup> y colaboradores muestra la respuesta clínica de 12 pacientes con angina variante, a la nifedipina. Las edades fluctuaban de 43 a 67 años.

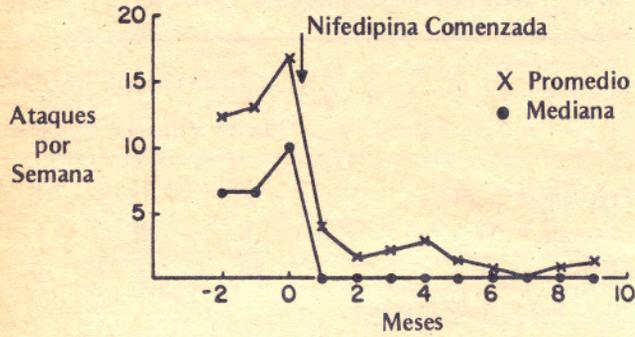
Antes de la terapia el promedio de crisis anginosas por día variaba de 1 a 12, con episodios de taquicardia ventricular acompañante en 7 de los 12 y con un bloqueo A—V de alto grado en 2.

Después de la terapia con nifedipina 11 de 12 pacientes obtuvieron alivio inicial de los síntomas y 7 de éstos mantuvieron alivio a largo plazo. La dosis de Nifedipina varió de 40 a 140 mg. diarios.

El retiro de la droga provocó recurrencia de los síntomas en 6 ocasiones en 4 pacientes.

Heupler and Proudfit<sup>35</sup> mostraron resultados impresionantes con nifedipina en 8 pacientes con espasmo coronario

Figura No. 3



- Frecuencia de ataques, promedio y media semanales, varios tiempos antes y durante terapia con Nifedipina.
- Una pronta, dramática y sostenida disminución en la frecuencia de los ataques ocurrió durante la terapia con Nifedipina.

Antman, N. Engl. J. Med. 1980, 302: 1269.

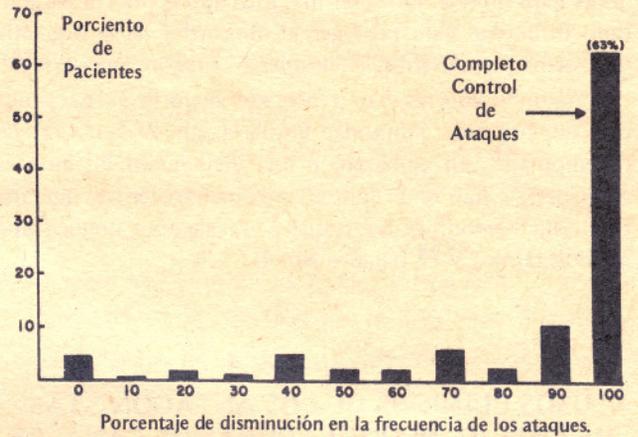
intratable, en edades de 36 a 65 años. Ninguno había respondido a las drogas convencionales.

Todos mostraron una reducción considerable en el número de las crisis y cuando la dosis de nifedipina fue disminuida o descontinuada en 6 pacientes, todos experimentaron recurrencia de los síntomas anginosos. La dosis de Nifedipina fluctuó de 40 a 80 mg. diarios.

Lamentablemente no hubo sujetos controles en este estudio.

Un estudio multicéntrico ulterior por Antman y col.<sup>8</sup>

Figura No. 4



Distribución en la disminución de la frecuencia de los ataques desde antes del tratamiento hasta la última semana de observación durante tratamiento con Nifedipina en 127 pacientes.

Antman, N. Engl. J. Med. 1980, 302: 1269.

en 127 pacientes con espasmo coronario tratados con nifedipina demostró una reducción pronta y drástica, muy significativa, del promedio de crisis anginosas semanales de 16 a 2. La dosis diaria de nifedipina fluctuó entre 40 a 160 mg.

Hubo un control completo de angina en 63%, y en el 87% se obtuvo disminución del número de crisis anginosas de por lo menos un 50%, sugiriendo que la nifedipina es altamente efectiva para el manejo del espasmo coronario (ver figuras 3 y 4).

Cuadro No. 5  
LA EFICACIA DE AGENTES ANTIANGINOSOS EN ANGINA VARIANTE

	n	Marcadamente Efectivo	Efectivo	No Efectivo	Porcentaje Efectividad
Nifedipina	149	115 (77.2%)	25 (16.8%)	9 (6.0%)	94.0
Diltiazem	87	70 (80.5%)	9 (10.3%)	8 (9.2%)	90.8
Nifedipina + Diltiazem	15	11 (73.3%)	4 (26.7%)	0	100.0
Verapamil	28	3 (10.7%)	21 (75.0%)	4 (14.3%)	85.7
Anticoagulantes	52	21 (40.4%)		31 (59.6%)	40.4*
Beta-Bloqueadores	81	9 (11.1%)	72 (88.9%)	11.1 (88.9%)	11.1

(\*) p < 0.0001 (chi-cuadrado)

Kimura and Kishida, Circulation 1981, 63:844.

Otros estudios, similares han sido efectuados en Estados Unidos usando verapamil o diltiazem.

Winniford y col.<sup>36</sup> en 1982 compararon en un estudio doble ciego, randomizado, de 9 meses, verapamil en angina variante con placebo en 27 pacientes. Luego 23 de ellos fueron tratados con nifedipina por 2 meses.

Ellos llegaron a la conclusión de que ambos eran superior al placebo y de similar eficacia.

Pepine y colaboradores<sup>37</sup> en un estudio randomizado doble ciego usando diltiazem en 12 pacientes, a 2 dosis diferentes 120, 240 mg. diarios, demostraron la eficacia de éste.

El estudio por encuesta sobre tratamiento de Angina Variante con drogas bloqueadoras de canales de calcio, de 11 Institutos de Cardiología en Japón por Kumura y Kishida,<sup>38</sup> comprendió 243 hombres y 43 mujeres, estando la mayoría entre 40 y 59 años de edad. El número promedio de ataques espontáneos fue de  $11.7 \pm 1.0$  por semana sin diferencia significativa en los 6 grupos tratados. Los medicamentos fueron administrados por 3 a 129 días con un promedio de  $24.8 \pm 1.4$  días. En 141 pacientes más de una droga fue usada.

De 149 pacientes tratados con nifedipina, las crisis de angina desaparecieron completamente en 115, 77.2%. Disminuyó a menos de la mitad en 25, 16.8% y sólo fue inefectiva en 9, 6%; es decir, que efectos beneficiosos se obtuvieron en 94% (cuadro No. 5).

Resultados similares fueron obtenidos en 87 pacientes tratados con diltiazem, siendo su efectividad de 90.8%. Una combinación de ambos medicamentos fue efectiva en los 15 pacientes en que se usó.

Cuando estas drogas fueron reemplazadas en 21 casos por placebos, las crisis de angina aumentaron considerablemente de  $0.4 \pm 0.01$  a  $13.9 \pm 2.0$  por semana.

En contraste verapamil fue efectivo en 85.7%.

Pero completa remisión sólo ocurrió en 10.7%.

Kismura y Kishida<sup>38</sup> habían anticipado o creído que la efectividad antianginosa de estas drogas dependería de la presencia o no de lesiones orgánicas de las coronarias.

Un análisis de sus resultados son mostrados en 49 casos (cuadro No. 6).

Nifedipina y diltiazem fueron ambos efectivos, independientemente de la presencia o ausencia de lesiones coronarias. Sólo hubo una ligera diferencia entre los dos.

En contraste, reportes de Estados Unidos, Francia e Italia, 270 casos en total, indican que la gran mayoría, 226, 8.37%, tenía lesión orgánica de las coronarias (cuadro No. 7).

La diferencia en la prevalencia de la enfermedad entre japoneses y países occidentales fue considerada significativa (p. 0.001).<sup>38</sup>

Es sabido que la prevalencia de enfermedad aterosclerótica de las coronarias es menor en Japón que en Estados Unidos; sin embargo, en la angina variante, a pesar de haberse dicho lo contrario, parece no haber diferencia significativa, si nos basamos en los múltiples reportes que han aparecido en el mundo occidental recientemente, mencionados por Kimura y Kishida.<sup>38</sup>

Eficacia a corto plazo de los bloqueadores de calcio en el manejo de la angina variante ha sido demostrada por Hill,<sup>39</sup> Previtali<sup>40</sup> y Ginsburg<sup>41</sup> entre otros.

Otros estudios, tales como Antman,<sup>8</sup> Goldberg<sup>32</sup> y Heupler,<sup>35</sup> sugieren resultados beneficiosos a largo plazo. Sin embargo, para Hill y colaboradores,<sup>42</sup> numerosas preguntas quedan por ser esclarecidas para determinar cuál es el manejo óptimo en el tratamiento a largo plazo del espasmo coronario; éstas serían:

—Una respuesta beneficiosa a corto plazo, ¿predice lo mismo a largo plazo?

—¿Previene la terapia con nifedipina los ataques cardíacos?

**Cuadro No. 6**  
**LA RELACION ENTRE LA EFICACIA DE LA DROGA Y LA SEVERIDAD DE LAS LESIONES CORONARIAS ORGANICAS**

	n	Marcadamente Efectivo	Efectivo	No Efectivo	Porcentaje de Eficacia
Arterias coronarias normales o casi normales	26	17	7	2	92.3
Nifedipina		10	3	1	92.9
Diltiazem		7	4	1	91.7
Estenosis Arterial					
Coronaria > 50%	23	10	9	4	82.6
Nifedipina		8	7	2	88.2
Diltiazem		2	2	2	66.7

(\*) Hallazgos arteriográficos enteramente normales estaban presentes en 23 de 26 casos. Los 49 casos provenían de Nippon Medical School.

**Cuadro No. 7**  
**UNA COMPARACION DE LA SEVERIDAD DE LESIONES CORONARIAS**  
**ENTRE CASOS EN JAPON Y PAISES OCCIDENTALES**

	n	Casos con Estenosis Coronaria	Casos sin Estenosis Coronaria
Italia, Francia y Estados Unidos	270	226 (83.7%)	44 (16.3%)
Japón (en esta encuesta)	162	92 (56.7%)	70 (43.3%)

(\*)  $p < 0.001$  (chi-cuadrado).

Kimura and Kishida, *Circulation* 1981, 63: 844.

—¿Es la nifedipina útil sola o como terapia primaria para la profilaxis de angina a largo plazo en pacientes con espasmo coronario?

—¿Son medicamentos adicionales, procedimientos quirúrgicos o ambos necesarios para continuar una buena respuesta terapéutica?

El estudio de Hill y colaboradores,<sup>42</sup> un randomizado cruzado comparando nifedipina con dinitrato de isosorbida, mostró que 18 pacientes tuvieron una respuesta beneficiosa a corto plazo a la nifedipina; de éstos, 14 fueron seguidos por un período promedio de 9.4 meses.

De éstos sólo 1 mostró aumento en sus crisis anginosas comparado con la terapia previa, nitratos sublinguales. Otro permaneció idéntico.

De los 12 restantes, 9 disminuyeron sus crisis anginosas en más del 50% y 3 estaban asintomáticos; esto representaba un 86% de respuesta beneficiosa comparado con las medicaciones dadas antes del estudio.

Cuando se comparan los resultados de la terapia a corto y largo plazo, dos pacientes mostraron un aumento significativo en la frecuencia de angina. 4 otros tuvieron un ligero aumento pero la frecuencia de angina no fue mayor de 1 por semana y fueron considerados como una respuesta satisfactoria. Los demás no mostraron cambios.

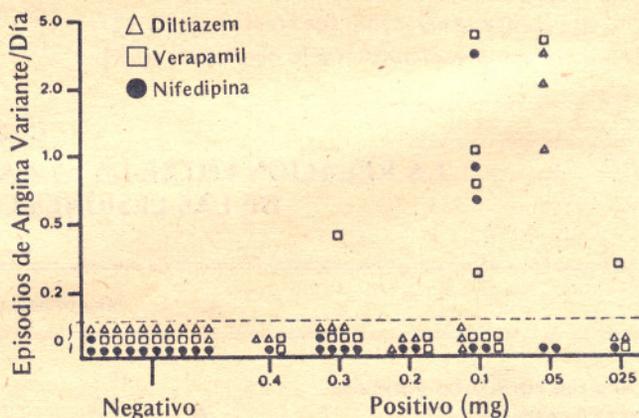
Ellos concluyen que pacientes con espasmo coronario seleccionados a causa de una respuesta favorable a corto plazo fueron efectivamente tratados a largo plazo con nifedipina; sin embargo, terapia adicional fue a menudo necesaria para control de los síntomas.

El maleato de ergonovina ha mostrado ser capaz de inducir el espasmo arterial coronario en pacientes con la angina de Prinzmetal y los bloqueadores de calcio a su vez capaces de bloquear este espasmo inducido por ergonovina.<sup>42-43-44</sup>

Como ya hemos visto, mejoría clínica impresionante ha sido reportada en pacientes con angina variante tratada con bloqueadores de calcio; sin embargo, variaciones espontáneas en la frecuencia de síntomas, hasta remisiones, ocurre

en la mayoría de estos pacientes, haciendo difícil evaluar los resultados de cualquier tipo de tratamiento. Masseri<sup>45</sup> y Johnson<sup>46</sup> en sus respectivos estudios han mostrado que los pacientes con angina variante tienen evidencia electrocardiográfica de isquemia más frecuentemente que crisis anginosas. Así estos pacientes pueden tener numerosos episodios de desviación transitoria de S-T, la mayoría (o todos)

**Figura No. 5**  
**EVALUACION DE TRATAMIENTO**  
**EN ANGINA VARIANTE**



**RESULTADOS DE LA PRUEBA CON ERGONOVINA**

Número promedio de episodios de Angina Variante/día comparados con los resultados de las correspondientes pruebas de Ergonovina para cada uno de los 3 períodos de tratamiento en cada uno de los 72 pacientes. Ningún ataque de Angina Variante ocurrió durante ninguno de los 30 períodos de tratamiento con una prueba de Ergonovina Negativa. De los 24 períodos de tratamientos con una prueba positiva a altas dosis (0.2–0.4 mg) 23 estaban enteramente sin ataques de Angina Variante. A dosis intermedias y bajas (menos 0.2 mg) únicamente 15 de 27 períodos de tratamiento estaban sin episodios de Angina Variante.

Waters Theroux et al. *Amer. J. Cardiol.* 1981, 48:123.

Cuadro No. 8  
ASPECTOS CLINICOS DE LOS ANTAGONISTAS DE CALCIO

Droga	Dosis	Usos	Efectos Secundarios	Precauciones
Verapamil	I.V.O.075-0.150 mg/kg oral 80-120 mg. cada 6-8 horas	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Taquiarritmias supraventriculares</li> <li>2. Cardiomiopatía hipertrófica</li> <li>3. Angina variante</li> <li>4. Angina (esfuerzo) estable</li> <li>5. Angina inestable en reposo</li> <li>6. ¿Protección del Miocardio Isquémico?</li> </ol>	Hipotensión, cefalea, mareos, edema, constipación, bloqueo A-V	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uso con Betabloqueadores puede producir bloqueo A-V y/o disfunción ventricular izquierda.</li> <li>2. Uso con Disopiramida puede causar disfunción ventricular izquierda.</li> <li>3. Uso en exceso digitálico o enfermedad del nodo sinusal puede resultar en bloqueo A-V.</li> </ol>
Nifedipina	Oral o sublingual 10-40 mg. cada 6-8 horas	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hipertensión arterial sistémica</li> <li>2. Angina variante</li> <li>3. Angina (esfuerzo) estable</li> <li>4. Angina inestable en reposo</li> <li>5. ¿Protección de Miocardio Isquémico?</li> <li>6. ¿Modificador postcarga en pacientes con insuficiencia cardíaca?</li> <li>7. ¿Hipertensión pulmonar?</li> </ol>	Hipotensión, cefalea, Bochornos, Edema Maleolar, Mareos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uso con Betabloqueadores es solamente seguro.</li> <li>2. Raramente puede producir marcada Hipotensión y agravar la Angina.</li> </ol>
Diltiazem	Oral 60-90 mg. cada 6-8 horas	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Angina (esfuerzo) estable</li> <li>2. Angina variante</li> <li>3. ¿Angina inestable en reposo?</li> </ol>	Cefalea, Mareos, Bochornos, Erupción cutánea	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uso con Betabloqueadores no evaluado pero puede resultar en bloqueo A-V.</li> </ol>
Perhexilina	Oral 100-50 mg. cada 12 horas	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Angina (esfuerzo) estable</li> <li>2. ¿Angina variante?</li> <li>3. ¿Angina inestable en reposo?</li> </ol>	Cefalea, Neuropatía periférica, aumento de enzimas hepáticas, pérdida de peso.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uso limitado a terapia corta.</li> </ol>

Winniford et al., *Angiology*, 1982; 33: 516.

de los cuales no son acompañados por dolor torácico. En estos casos un monitoreo ambulatorio electrocardiográfico se requiere para aseverar que la enfermedad no está totalmente quiescente.

Varios reportes: Thereoux-Waters<sup>47</sup> y Bertrand,<sup>4</sup> han demostrado una buena relación entre la respuesta a la ergonovina y la frecuencia de la angina en terapia a corto y largo plazo con los bloqueadores de calcio.

Así Theroux-Waters<sup>42</sup> usaron la prueba de la ergonovina para evaluar objetivamente los efectos de nifedipina y perhexilina en una serie de 10 pacientes con incontrolada angina variante. Nifedipina rápidamente eliminó casi todos los episodios de angina variante y en 9 de los 10 casos con-

virtió una respuesta positiva a la ergonovina en negativa.

En otro estudio ulterior, Walters-Theroux demostraron elegantemente en 27 pacientes con prueba de ergonovina positiva que nifedipina, diltiazem y verapamil fueron capaces de bloquear episodios de angina variante inducidos por ergonovina (Fig. No. 5).

Ningún ataque de angina variante ocurrió durante los 30 períodos de tratamiento con estas drogas asociados con una prueba de ergonovina negativa, durante únicamente 1 de los 24 períodos de tratamiento asociados con una prueba positiva a ergonovina a altas dosis (0.2 a 0.4 mg) y durante 12 de los 27 períodos de tratamiento con una prueba positiva a 0.1 mg o menos de ergonovina ( $p < 0.001$ ).

Durante los 7 meses, rango 1 a 15, de seguimiento, 14 de los 15 tratados con este tipo de drogas que había convertido la prueba de ergonovina en negativa, permanecieron libres de angina, comparados con únicamente 4 de 12 en quienes permaneció persistentemente positiva ( $p < 0.01$ ).

Ellos concluyen que nifedipina, diltiazem y verapamil pueden parcial o totalmente bloquear la angina inducida por ergonovina y la elevación del segmento S-T en la mayoría de los pacientes con angina de Prinzmetal.

Los resultados de la prueba de ergonovina durante el tratamiento con estas drogas se correlaciona con la respuesta clínica a la terapia.

Más aun estos autores proponen, basados en otro estudio, que la prueba de la ergonovina serviría para detectar remisiones espontáneas durante tratamiento a largo plazo con bloqueadores de calcio o por supuesto suspendiendo los bloqueadores de calcio.

Recientemente, en julio, 1983, Winniford y colaboradores<sup>48</sup> han refutado este concepto, mostrando que la actividad de la enfermedad no puede ser confiablemente monitorizada por la provocación a ergonovina, ya que algunos pacientes tienen pruebas negativas en un período de marcada actividad clínica y electrocardiográfica, mientras que otros tienen pruebas positivas en un período de poca o ninguna actividad.

Por último mostraremos las dosis, los efectos secundarios más comunes y las precauciones cuando son usados en combinación los bloqueadores de calcio<sup>5</sup> (cuadro No. 8).

Las dosis orales usuales fluctúan entre 80 a 120 mg. cada 6-8 horas para verapamil; 10-40 mg. cada 6-8 horas para nifedipina y 60-90 mg. cada 6-8 horas para diltiazem.<sup>5</sup>

Los efectos secundarios más comunes son hipotensión, cefalea, mareos, enrojecimiento o bochornos, edema maleolar y constipación y erupción cutánea.

El menos peligroso para ser combinado con beta-bloqueadores es la nifedipina, siendo el verapamil el más por producir bloqueo A-V o disfunción ventricular izquierda.<sup>5</sup>

Para concluir debemos recalcar que los bloqueadores de calcio, particularmente nifedipina, son valiosos agentes para el manejo de la angina variante.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Nayler, WG. Calcium antagonists. *Eur Heart J.* 1980; 1:225-37.
- (2) Krikler, D.M. and Rowland, E.: Clinical value of Calcium Antagonists in treatment of cardiovascular disorders. *J. Am. coll. cardiol.* 1983, 1:355.
- (3) Singn, B.N. and Roche, A.H.G.: Effects of intravenous verapamil on hemodynamics in patients with heart disease. *Am. Heart. J.* 1977; 94: 593.
- (4) Van Den Brand, M.; Remme, W.J.; Meester, G.T.; Tiggerlaar-de Widt, J.; de Ruiter, R., and Hugenholtz PG. Hemodynamic effect of nifedipine (Adalat) in patients catheterized for coronary artery disease. In: Lochner W. Braasch W. Kroneberg G. eds. Second International Adalat Symposium. New York: Springer-Verlag, 1975: 145-52.
- (5) Winniford, M.D.; Willerson, J.T., and David Hillis, L. Calcium antagonists in the treatment of individuals with ischemic heart disease. *Angiology.* 1982; 33: 522.
- (6) Irwin, J. Ratz, P. and Flaim, S.: Diltiazem: A calcium antagonist which stimulates O<sub>2</sub> consumption rate by increasing Na-K pump activity in vascular smooth muscle. *Circulation* 62 (supp III): 10, 1980.
- (7) Braunwald, E.: Calcium-channel blockers: Pharmacologic considerations. *Am. Heart. J.* 1982, 104: 665.
- (8) Antman E., Muller J. Goldberg S., MacAlpin R., Rubenfire M., Tabatznik B., Liang C., Heupler F., Achuff S., Reichel N., Geltman E., Kerin NZ, Neff RK, Braunwald E.: Nifedipine therapy for coronary artery spasm: Experience in 127 patients. *New Engl J Med* 302: 1269, 1980.
- (9) Malacoff R.F., Lorell BH, Mudge GH Jr., Holman BL, Idoine J., Bifolck L., Cohn PF: Beneficial effects of nifedipine on regional myocardial blood flow in patients with coronary artery disease. *Circulation* 65 (suppl 1), 32, 1982.
- (10) Engel H-J: Lichtlen PR: Beneficial enhancement of coronary blood flow by nifedipine: Comparison with nitroglycerin and beta blocking agents. *Am. J Med* 71: 658, 1981.
- (11) Giles, F.; Calcium antagonists: And overview. *Angiology* 1982, 33:489.
- (12) Matsumoto S., Ito T., Sada T., Takahashi M., Su K-M, Ueda A, Okabe F., Sato M, Sekine I, Ito Y: Hemodynamic effects of nifedipine in congestive heart failure. *Am J. Cardiol* 46: 476, 1980.
- (13) Anavekar SN, Christophidis N., Louis WJ., Doyle AE: Verapamil in the treatment of hypertension. *J. Cardiovasc Pharmacol* 3:287, 1981.
- (14) Polese A., Florentin C., Olivari MT, Guazzi M. Clinical use of a calcium antagonist agent (nifedipine) in acute pulmonary edema. *Am J Med* 1979; 66:825-30.
- (15) Majid PA, de Jong J. Acute hemodynamic effects of nifedipine in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 1982; 65: 1114-8.
- (16) Hanrath P., Kremer P., Bleifeld W. Influence of nifedipine on left ventricular dysfunction at rest and during exercise. *Eur Heart J* 1982; 3:325-30.
- (17) Krikler DM, Spurrell RAJ. Verapamil in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Postgrad Med. J* 1974; 50:447-53.
- (18) Schamroth L., Krikler DM, Garrett C.: Immediate effects of intravenous verapamil in cardiac arrhythmias. *Br Med J.* 1972: 660-2.
- (19) Hartel G. ,Hartikainen M.: Comparison of verapamil and practolol in paroxysmal supraventricular tachycardia. *Eur J Cardiol* 1976; 4-87-90.
- (20) Rowland E., McKenna W.J. Gulker H. Krikler DM. The comparative effects of diltiazem and verapamil on atrioventricular conduction and atrioventricular reentry tachycardia. *Circ Res* (in press).
- (21) Schwartz JB., Keefe D., Kates RE; Kirsten E. Harrison DC. Acute and chronic pharmacodynamic interaction of verapamil and digoxin in atrial fibrillation. *Circulation* 1982; 65:1163-70.
- (22) Klein GJ, Julamhusen S., Prystowsky EN., Carruthers SG., Donner AP, Ko PT. Comparison of the electrophysiologic effects of intravenous and oral verapamil in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am. J. Cardiol* 1982; 49: 117-24.
- (23) Rosing DR., Condit JR., Maron BJ, Kent KM, Leon MB, Bonow RO, Lipson LC, Epstein SE: Verapamil therapy: A new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic

- cardiomyopathy. III. Effects of long-term administration. *Am. J. Cardiol* 48:545, 1981.
- (24) Lorell BH, Paulus WJ, Grossman W., Wynne J., Cohn PF: Modification of abnormal diastolic properties by nifedipine in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 65: 499, 1982.
- (25) Kaltengach M., Hoph R., Kober G., Bussmann W-D, Keller M, Petersen Y. Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with verapamil. *Br. Heart J* 1979; 42: 35-42.
- (26) Camerini F., Alberti E., Klugmann S., Salvi A. Primary pulmonary hypertension: effects of nifedipine. *Br Heart J* 1980; 44: 352-6.
- (27) Dalal JJ, Griffiths BE, Henderson AH. Primary pulmonary hypertension: effects of nifedipine (letter). *Br Heart J* 1981; 46:230-1.
- (28) Camerini F., Alberti E., Klygmann S., Salvi A. Primary pulmonary hypertension: effects of nifedipine (letter). *Br Heart J* 1981; 46: 231.
- (29) Oliva PB, Potts DE, Pluss RG. Coronary spasm in Prinzmetal's angina. Documentation by coronary arteriography. *N Engl J Med* 1973; 288: 745-51.
- (30) Theroux P., Waters DD, Affaki GS, Crittin J, Bonan R, Mizgala HF. Provocative testing with ergonovine to evaluate the efficacy of treatment with calcium antagonists in variant angina. *Circulation* 1979, 60:504-10.
- (31) Zeils R. Calcium-blocker therapy for unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 1982; 306: 926-8.
- (32) Goldberg S., Reichel N., Wilson J, Hirshfield JW Jr, Muller J, Kastor JA. Nifedipine in the treatment of Prinzmetal's (variant) angina. *Am. J. Cardiol* 1979; 44: 804-10.
- (33) Yasue H., Nagao M., Omote S, Takizawa A, Miwa K., Tanaka S.: Coronary arterial spasm and Prinzmetal's variant form of angina induced by hyperventilation and Tris-buffer infusion. *Circulation* 1978; 58:56-62.
- (34) Nakamura M., Kolwaya Y.: Beneficial effect of diltiazem, a new antianginal drug, on angina pectoris at rest. *Jpn Heart J* 1979; 20: 613-21.
- (35) Heupler FA Jr., Proudft WL. Nifedipine therapy for refractory coronary arterial spasm. *Am. J. Cardiol* 1979; 44: 798-803.
- (36) Winniford, M.D. Johnson, S.M. Mauriston, D.R. et al verapamil therapy for pinzmetal's variant angina: comparison with placebo and nifedipine. *Amer. J. Cardiol* 1982, 50: 913.
- (37) Pepine, C.J. Feldman, R.L. Whittle, J., et al. Effect of Diltiazem in patients with variant angina: a randomized double-blind trial. *Am. Heart J.* 1981, 101:719.
- (38) Kimura, E., and Kishida, H. Treatment of variant angina with drugs: a survey of 11 cardiology institutes in Japan *circulation* 1981, 63:844.
- (39) Hill JA., Feldman RL., Pepine CJ., Conti CR. Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate in patients with coronary arterial spasm. *Am J Cardiol* 1982; 49: 431-438.
- (40) Previtali M., Salerno JA., Tavazzi L., Ray M., Medici A., Chimentelli M., Specchia G., Bobba P. Treatment of angina at rest with nifedipine: a short-term controlled study. *Am J Cardiol* 1980; 45:825-830.
- (41) Ginsburg R., Lamb IH., Schroeder JS., Hu M., Harrison DC. Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate therapy in variant angina pectoris due to coronary artery spasm. *Am. Heart J* 1982; 103:44-48.
- (42) Hill, J.A. Feldman, R.L., Conti, C.R., Hill, C.K. and Pepine, C.J. Long term responses to nifedipine in patients with coronary spasm who have an initial favorable response. *Amer. J. Cardiol.* 1983, 52:26.
- (43) Heupler FA Jr., Proudft WL., Razavi M., Shirey EK, Greenstreet R., Sheldon WC. Ergonovine maleate provocation test for coronary artery spasm. *Am. J. Cardiol* 1978: 41: 631-640.
- (44) Tiefenbrunn AJ., Sobel BE., Gowda S., McKnight RC., Ludbrok PAA. Nifedipine blockade of ergonovine-induced coronary arterial spasm: angiographic documentation. *Am. J. Cardiol.* 1981; 48: 184-187.
- (45) Maseri A., Severi S., DeNes M., L'Abbate A., Chierchia S., Marzilli M., Ballestra AM., Parodi O, Biagini A, Distanti A. "Variant" angina: one aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol* 1978; 42: 1019-1035.
- (46) Johnson SM., Mauriston DR., Willerson JT., Hillis LD. A controlled trial of verapamil for Prinzmetal's variant angina. *N. Engl. J. Med.* 1981; 304: 862-866.
- (47) Waters, D.D.; Theroux, P.; Szlachcic, J., and Dauwe, F. Provocative testing with ergonovine to assess the efficacy of treatment with nifedipine, Diltiazem and Verapamil in variant angina 1981, *Amer. J. Cardiol.* 48: 123.
- (48) Winniford, M.D.; Johnson, S.M.; Mauriston, D.R., and Hillis, L.D.: Ergonovine provocation to assess efficacy of long-term therapy with calcium antagonists in Prinzmetal's variant angina. *Amer. J. Cardiol* 1983, 51:684.