

Efectos "pleiotrópicos" de los antagonistas del calcio

RICARDO J. ESPER¹

RESUMEN

Los antagonistas del Ca^{2+} son drogas de distinta composición química pero con el común denominador de que bloquean los canales lentos del Ca^{2+} de tipo L. De esta manera, reducen la concentración de Ca^{2+} citoplasmático que conduce a la disminución de la contractilidad, el automatismo y la conductibilidad miocárdica y a la vasodilatación arteriolar. Los antagonistas del tipo dihidropiridínico en dosis clínicas terapéuticas no tienen efectos apreciables sobre la contractilidad miocárdica, la génesis de los latidos o la conducción de los estímulos, ejerciendo toda su acción en la vasculatura periférica. Por lo tanto, resultan altamente eficaces para el tratamiento de la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica. Con estas drogas se observaron francos efectos antiateroscleróticos que evitan la formación de nuevas placas, impiden su progresión y favorecen su regresión, acciones beneficiosas que eufemísticamente podrían denominarse "pleiotrópicas". Investigaciones *in vitro* e *in vivo* comprobaron que los calcioantagonistas tienen actividad antioxidante a nivel tisular, reducen el crecimiento y la proliferación celular, modulan el metabolismo lipídico y ejercen un efecto antitrombogénico, además de favorecer la producción de óxido nítrico por la célula endotelial, factores todos éstos que mejoran la función endotelial y protegen contra la aterosclerosis. Estos hechos permiten comprender los resultados de los grandes ensayos clínicos para el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia coronaria, en los que se observó una mejoría mayor que la esperada por la simple corrección de los valores de la presión arterial. REV ARGENT CARDIOL 2001; 69: 225-232.

Palabras clave Aterosclerosis - Calcioantagonistas - Pleiotropismo - Hipertensión - Coronarias - Endotelio

"Preferir siempre lo imposible probable a lo posible improbable"

ARISTÓTELES

Los grandes ensayos con estatinas mostraron que la reducción de los accidentes cardiovasculares y de la mortalidad producida por estas drogas era mayor que la esperada por su solo efecto hipolipemiante, y se observó que ello se debía a otros efectos terapéuticos agregados, como protección endotelial, estabilización de la placa, acciones antiinflamatorias y antitrombogénicas, (1) que eufemísticamente se bautizaron como efectos "pleiotrópicos" de las estatinas.

Los antagonistas del calcio (Ca^{2+}) originalmente se concibieron para el tratamiento de las arritmias y de la angina de pecho crónica estable, pero a poco de ello se reconoció su eficacia para el control de la hipertensión arterial, la angina vasoespástica, la cardiopatía isquémica crónica, la insuficiencia aórtica crónica y el fenómeno de Raynaud. (2) En las últimas décadas, una serie de investigaciones *in vitro*, *in vivo* y a nivel de grandes ensayos clínicos demostraron que poseen una franca acción antiaterogénica y antiaterosclerosa, especialmente los dihidropiridínicos de última generación y de acción prolongada, lo cual permite suponer que además de los efectos

Servicio de Cardiología, Hospital Militar Central, Buenos Aires

¹ Profesor de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Profesor de Cardiología, Universidad del Salvador. Fellow, American College of Cardiology. Fellow, American Heart Association. Ex Presidente Sociedad Argentina de Cardiología. Ex Presidente Fundación Cardiológica Argentina. Ex Presidente Fundación Interamericana de Corazón. Interamerican Representative, Executive Board, World Heart Federation. Cardiólogo Consultor, Hospital Militar Central, Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 17/10/00. Aceptado: 12/12/00

Dirección para separatas: Virrey Loreto 2111, (1426) Buenos Aires, Argentina - Tel./Fax: 4781-8278 / 4784-3243

E-mail: ricardo.esper@mundomail.net

específicos para el tratamiento de las enfermedades citadas poseen otras acciones "pleiotrópicas" antiaterogénicas. Y fue justamente Fleckestein, el descubridor de los antagonistas del Ca^{2+} , quien hace 30 años señaló este efecto protector denominándolo *anticalcinótico*. (3)

Mecanismo de acción de los antagonistas del Ca^{2+}

Los antagonistas del Ca^{2+} son moléculas muy diferentes con un denominador común: el bloqueo de la subunidad α_{1c} de los canales lentos del Ca^{2+} de tipo L dependientes del voltaje, los cuales se encuentran presentes en una variedad de tejidos, incluidos el miocardio y el músculo liso de la pared arterial. (4) Se consideran tres tipos básicos de calcioantagonistas y habitualmente se los reconoce por sus drogas tipo:

- Fenilalquilamínicos (verapamilo).
- Benzodiazepínicos (diltiazem).
- Dihidropiridínicos (nifedipina).

Todos ellos tienen sitios específicos de ligadura en los receptores y bloquean el pasaje del Ca^{2+} a través de la membrana, pero con distinta selectividad y magnitud en los diversos tejidos que provocan efectos diferentes que condicionan la indicación terapéutica. (5) Por ejemplo, los del tipo del verapamilo tienen mayor afinidad por el miocardio y el sistema de conducción, con una acción relevante antiarrítmica y miocardiodepresora (musculotrópicos). (2) Los dihidropiridínicos en dosis terapéuticas clínicas no tienen ningún efecto sobre la contractilidad miocárdica, el automatismo o el sistema de conducción y manifiestan toda su actividad en los vasos periféricos (vasculotrópicos). (2) Los del tipo del diltiazem tienen una acción intermedia entre los anteriores. (5)

Los calcioantagonistas dihidropiridínicos, si bien tienen propiedades comunes, presentan diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas que los identifican. Tienen tres sitios diferentes de ligadura dentro de los canales del Ca^{2+} , dos intracitoplasmáticos y uno extracelular. (6) La mayoría de ellos son liposolubles y eléctricamente neutros a pH fisiológico, por lo que pueden atravesar la membrana celular para ligarse a los sitios específicos intracitoplasmáticos. La amlodipina, antagonista de última generación, es un compuesto ionizado neutro a pH fisiológico y penetra lentamente las bicapas fosfolipídicas de la membrana celular, lo cual evita la acumulación intracelular súbita que puede dañar las organelas citoplasmáticas y garantiza una acción prolongada y constante. A su vez, tiene alta afinidad de ligadura con sus sitios específicos de acción, propiedades que la diferencian de los otros antagonistas del Ca^{2+} dihidropiridínicos. (6)

Efectos hemodinámicos de los calcioantagonistas dihidropiridínicos

Por su actividad primordialmente vasculotrópica, en dosis terapéuticas clínicas no provocan depresión miocárdica ni sobre el automatismo o el sistema de conducción. Actúan esencialmente sobre el músculo liso de la pared arterial induciendo relajación, y con ello vasodilatación y caída de la resistencia periférica y de la presión arterial, hechos que los hacen altamente útiles para el tratamiento de la hipertensión arterial y el vasoespasma. Su efectividad es porcentualmente mayor cuanto más alta es la presión arterial y menor en los individuos normotensos. Los de acción breve, como consecuencia de la hipotensión que producen, provocan un estímulo simpaticotónico reflejo compensatorio con liberación de catecolaminas y taquicardia, que resulta contraproducente en los pacientes con enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca. Sin embargo, los de última generación, de acción prolongada y estable, prácticamente no estimulan la actividad adrenérgica y no modifican la frecuencia cardíaca, sin cambios significativos en la eliminación de agua y Na^+ por el riñón ni sobre la proteinuria urinaria, y no afectan la variación circadiana de la presión arterial. (5)

En la circulación coronaria reducen la resistencia incrementando el flujo, efecto que es más evidente cuando coexiste espasmo coronario. Incluso atenúan el aumento de la resistencia coronaria provocado por el cigarrillo. (6) También disminuyen la resistencia vascular en el lecho pulmonar y en la circulación vascularrenal, con incremento del flujo renal. En resumen, los efectos hemodinámicos de los compuestos dihidropiridínicos son el resultado de la caída de la resistencia periférica y coronaria, con la consiguiente reducción de la presión arterial y el aumento del flujo coronario y renal.

Génesis de la aterosclerosis

La aterosclerosis es un proceso patológico que se caracteriza por cambios estructurales en las grandes arterias con depósitos de lípidos rodeados por una capa fibrosa que constituye la placa ateromatosa. La placa puede obstruir en diversos grados la luz arterial y generar isquemia, o bien sufrir fisura o ulceración de la capa fibrosa permitiendo el contacto de la sangre con el *cuore* lipídico y el colágeno que lo rodea, lo cual desencadena trombosis intravascular que puede ocluir parcial o totalmente la luz del vaso y conducir a la necrosis tisular.

En la actualidad se acepta la teoría inflamatoria con la "lesión endotelial" como el primer paso en la formación de la placa. (7) Los factores de riesgo (hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tabaco y diabetes, entre otros) generan un estrés oxidativo que agrede y daña al endotelio conduciendo a su "dis-

función". La célula endotelial disfuncionante no puede mantener la homeostasis humoral-tisular y permite el pasaje de las partículas LDL del colesterol hacia el subendotelio, especialmente las pequeñas y densas proclives a la oxidación, las cuales inducen a la replicación del factor nuclear κ -B que expresa una variedad de citoquinas inflamatorias y se desencadena una serie de fenómenos que incluyen: 1) producción de moléculas de adhesión leucocitaria específicas del tipo de las selectinas, de adhesión vascular-celular (V-CAM) y de adhesión intercelular (I-CAM), que actúan como receptores de los glucoconjugados e integrinas presentes en los monocitos y linfocitos T provocando su adhesión al endotelio y favoreciendo su penetración en el subendotelio, 2) activación y transformación de los monocitos en macrófagos, que fagocitan las partículas LDL y se convierten en "células espumosas", 3) los macrófagos activados expresan citoquinas proaterogénicas como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), las interleuquinas IL-1 e IL-6, que producían en el hígado reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva y la sustancia sérica amiloide A, y otras como el factor de colonización de macrófagos y diversos factores de crecimiento y migración celular, 4) los linfocitos T activados generan interferón γ (IF- γ), que estimula la producción de citoquinas proinflamatorias por los macrófagos e inhibe la elaboración de colágeno y proteoglicanos por parte de las células musculares lisas, previamente moduladas fenotípicamente en secretoras, y que conformarán la capa que recubre el *cuore* lipídico de la placa. (8) De esta manera, se produce un proceso de retroalimentación inflamatoria que, de no ceder la noxa provocadora, se prolonga crónica e indefinidamente hasta el accidente vascular.

La placa resultante puede tener un pequeño *cuore* lipídico central protegido por una gruesa capa fibrosa y estar cubierta por un endotelio que recuperó su vitalidad, conformando lo que se llama una placa "estable" por tener poco riesgo de fisurarse o ulcerarse. Por lo general, la pared vascular se remodela en forma compensatoria y suele quedar solamente una pequeña obstrucción, que muchas veces hemodinámicamente no es significativa. Otras placas tienen un *cuore* lipídico grande y excéntrico cubierto por una delgada capa fibrosa, con un endotelio todavía disfuncionante y con una alta concentración de macrófagos y linfocitos T acumulados en los hombros de la placa, donde se observa la menor presión de rozamiento (*shear stress*). Los macrófagos liberan metaloproteinasas proteolíticas que debilitan la placa y facilitan su ruptura y ulceración. Son las llamadas placas "vulnerables" o "inestables" y son las responsables de la mayoría de los accidentes isquémicos agudos. (8)

Como se observa, el endotelio desempeña un papel vital en todas las etapas de la aterosclerosis, tanto en su génesis como en el resguardo de las placas estables o en la desprotección de las placas vulnerables. En un intento de interpretar la condición del endotelio se comparó con el miocardio y se acuñaron los términos endotelio "hibernado", cuando los factores de riesgo lo mantienen disfuncionante por largo tiempo, y endotelio "atontado", cuando un accidente isquémico o alguna noxa deprime en forma aguda sus funciones por un período corto. (9)

Efectos "pleiotrópicos" de los calcioantagonistas dihidropiridínicos

Los calcioantagonistas dihidropiridínicos demostraron que poseen un papel protector en todas las etapas del proceso aterosclerótico, tanto en la formación de la placa como en su crecimiento, estabilización, protección frente al accidente y regresión. Reducen los procesos oxidativos humorales y tisulares, el crecimiento y la proliferación celular, modulan el metabolismo lipídico, tienen actividad antitrombogénica, deprimen la actividad plaquetaria y protegen el endotelio.

Efectos antioxidantes

Diversos estudios en preparaciones celulares y en cultivos de tejidos demostraron una evidente acción antioxidante de los calcioantagonistas dihidropiridínicos en forma dosis dependiente. (10-13) Mason y colaboradores (14) estudiaron la capacidad antioxidante de varios dihidropiridínicos y del inhibidor de la enzima convertidora captopril en membranas celulares enriquecidas con ácidos grasos poliinsaturados, y comprobaron eficacia antioxidante en todos ellos, pero la amlodipina demostró una potencialidad 100 veces mayor que los otros calcioantagonistas dihidropiridínicos y que el captopril. Observaron que la capacidad antioxidante de la amlodipina no dependía del bloqueo de los canales L y postularon que se debía a las interacciones con los lípidos de la membrana celular. (15) Los mismos autores estudiaron células hepáticas y midieron la capacidad antioxidante de estas drogas en razón de la producción de malondialdehído, y comprobaron nuevamente que la amlodipina resultó más eficaz que el resto de los calcioantagonistas para inhibir la peroxidación lipídica de las membranas celulares, y que esta capacidad era independiente del bloqueo de los canales L y brindaba protección celular. (16)

Chen y colaboradores (17) compararon la peroxidación lipídica de la lovastatina, la amlodipina y la vitamina E en conejos, considerando la producción de malondialdehído y superóxido dismutasa. Un grupo de conejos recibió dieta habitual, otro rica en colesterol y otros tres grupos con una dieta rica en

colesterol fueron tratados con lovastatina, amlodipina y vitamina E. Se observó inhibición de la producción de radicales libres por los leucocitos, endotelio y otros tejidos, y la amlodipina mostró la misma eficacia antioxidante que la lovastatina y la vitamina E, efecto atribuido a la afinidad por las estructuras lipídicas de la membrana e independiente del bloqueo de los canales L.

Crecimiento y proliferación celular

Nyler y colaboradores (18) estudiaron conejos alimentados con dietas ricas en colesterol y observaron que los antagonistas del Ca^{2+} reducen la cantidad de placas ateromatosas y la concentración de colesterol y calcio en la pared de la aorta. La amlodipina tuvo una eficacia 10 a 100 veces mayor que otros calcioantagonistas dihidropiridínicos y en forma dosis dependiente y tiempo dependiente. (19, 20) Kramch y colaboradores (21) describieron una experiencia semejante en monos y Atkinson y colaboradores (22) comunicaron una reducción significativa de la obstrucción arterial en coronarias de ratas con trasplantes heterotópicos tratadas con amlodipina. Tulenko y colaboradores (23) comunicaron disminución de la reestenosis en conejos hipercolesterolémicos sometidos a angioplastia y tratados con amlodipina. Todos estos autores concluyeron que estas acciones se debían a la interferencia de la amlodipina en la proliferación y el crecimiento celular, independientes de la concentración lipídica del suero o del bloqueo de los canales L.

Stepien y colaboradores, (24) en cultivos de células musculares lisas de la pared aórtica de ratas, observaron que la amlodipina inhibe el factor básico de crecimiento de los fibroblastos y el factor de crecimiento inducido por la trombina y comprobaron que la actividad inhibitoria se debía a mecanismos no lipídicos ni dependientes de los canales L, lo cual sugiere efectos mitogénicos diferentes.

Orekhov y colaboradores, (25) en cultivos de células de la íntima de aortas humanas en sueros hiperlipidémicos, hallaron que la amlodipina y el verapamilo inhibieron el contenido de colesterol celular, la proliferación celular y la síntesis proteica productora de la matriz celular, efectos que no se detectaron con el bloqueante betaadrenérgico propranolol ni con el inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina perindopril. A su vez, la amlodipina fue más eficaz que el verapamilo.

Otros estudios refieren atenuación de la migración (26) y de la proliferación (27) de células del músculo liso de la pared arterial, inhibición de la producción del factor de crecimiento mitogénico, (28) de la síntesis de colágeno, de la matriz extracelular (29) y de la agregación plaquetaria. (30) Todos estos hallazgos explican en parte los resultados de algunos de los

grandes ensayos con dihidropiridínicos que no pueden atribuirse solamente al descenso de los lípidos ni al control de la hipertensión arterial. (31, 32)

Modulación del metabolismo lipídico

La amlodipina inhibe la expresión del gen de la 3-hidroxiacetil-CoA-glutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa, enzima encargada de la síntesis de mevalonato, paso primordial para generar isoprenoides y colesterol. (21, 33) Por otra parte, estimula la expresión de los receptores de las partículas LDL del colesterol, contribuyendo a la reducción de la concentración del LDL sérico. (29) Además, la amlodipina incrementa ligeramente la concentración de las partículas HDL del colesterol, favoreciendo el cociente HDL/LDL, (34) hechos todos que contribuyen a una actividad antiaterosclerosa favorable e independiente del bloqueo de los canales L. La mejora del perfil lipídico favorece la estabilización de la membrana celular, ya que la hipercolesterolemia lesiona al endotelio y aumenta la permeabilidad al Ca^{++} , y previene las lesiones en los hipercolesterolémicos.

El estudio REGRESS se diseñó básicamente para evaluar la regresión de las lesiones ateroscleróticas en tratamiento hipolipemiante con pravastatina. (34) En aquellos pacientes que paralelamente recibieron antagonistas del Ca^{2+} se observó una reducción del 50% del tamaño de las lesiones angiográficas respecto de los que sólo recibieron estatinas, y otro tanto en la producción de nuevas placas. Sin embargo, los que recibieron antagonistas del Ca^{2+} y placebo en lugar de pravastatina no mostraron diferencias significativas a los dos años de tratamiento. Los antagonistas del Ca^{2+} dihidropiridínicos mostraron mayor eficacia que los no dihidropiridínicos, aunque no fue estadísticamente significativa. Estos hallazgos hablan de un sinergismo terapéutico entre drogas hipolipemiantes con actividad antiaterogénica y calcioantagonista. Los autores postulan sinergismo en la actividad antioxidante, protectora del endotelio e hipolipemiante. (35)

Acción antitrombogénica

Los pacientes con hipertensión arterial suelen presentar una hiperactividad plaquetaria que se trató de explicar por el incremento de la presión de rompiendo y la mayor concentración de Ca^{++} intracelular. (37-39) A pesar de que las plaquetas carecen de canales de tipo L, algunos calcioantagonistas demostraron que tienen actividad en ellas. (30, 40) En el caso específico de la amlodipina, se postula que este efecto podría deberse a las alteraciones fisicoquímicas que genera esta droga entre las bicapas fosfolipídicas que componen la membrana celular. (41) Otros efectos que se observan en los hipertensos tratados con amlodipina incluyen la disminu-

ción de la concentración de adenosina trifosfato (ATP) y de la producción de colágeno esencial para la agregación plaquetaria, condiciones que reducen la actividad plaquetaria. (42) Estos efectos se producen muy lentamente, pues algunos autores los observaron después de 8 semanas de tratamiento, (40) mientras que otros no pudieron comprobarlos con tratamientos de sólo 1 semana (43) y se comunicaron solamente en pacientes hipertensos, de modo que falta la comprobación en la cardiopatía isquémica, la muerte súbita y en otros accidentes isquémicos, pero pareciera que en estos cuadros clínicos la actividad plaquetaria no difiere de la observada en la hipertensión arterial.

Protección endotelial

El endotelio es una delgada capa unicelular que recubre el interior de los vasos sanguíneos y cuya función principal es controlar el equilibrio vasomotor y el flujo vascular y mantener la homeostasis humoral-tisular. Actúa como un órgano receptor-efector, respondiendo a cada estímulo con la liberación de la sustancia adecuada para equilibrar el medio. La célula endotelial produce óxido nítrico (NO), gas volátil con múltiples funciones: 1) provoca relajación del músculo liso de la pared arterial y vasodilatación, 2) reduce la adhesión leucocitaria y su migración hacia el subendotelio, 3) deprime la actividad trombogénica y estimula la fibrinolítica, 4) disminuye la proliferación y la migración celular, 5) inhibe la producción de citoquinas proaterogénicas y proinflamatorias y de los factores de crecimiento celular, 6) tiene acción antioxidante, 7) ejerce actividad antiinflamatoria y 8) favorece la actividad inmunitaria. Todas estas funciones lo convierten en la molécula antiaterogénica por excelencia, evitando no sólo la génesis de las placas aterosclerosas sino su progresión, provocando su regresión y protegiéndola del accidente vascular agudo. (44)

Existe evidencia firme de que los antagonistas del Ca^{2+} , especialmente los dihidropiridínicos, favorecen la producción de NO por parte del endotelio sumando su efecto vasodilatador. (45-47) La inhibición de la NO sintetasa, enzima que produce el NO a partir del aminoácido L-arginina, reduce la eficacia vasodilatadora de diferentes dihidropiridínicos. (48-50) Es difícil explicar esta acción ya que la NO sintetasa es Ca^{2+} dependiente y, por otra parte, las células endoteliales macrovasculares no expresan receptores del Ca^{2+} de tipo L, (51) razón por la cual se postula que la producción de NO es independiente del bloqueo de los canales L y se debería al incremento de la presión de rozamiento (*shear stress*), principal estímulo físico que se genera por un mayor flujo por la vasodilatación, (52) o bien por el aumento de la síntesis de prostaciclina mediante la vía de la ade-

nilciclase y la producción de AMP cíclico. (53) También se observó un aumento de liberación de NO por parte de las plaquetas bajo la acción de estas drogas. (54)

La endotelina-1 es un vasoconstrictor potente que antagoniza al NO y ejerce su acción vasomotora por medio del ingreso de Ca^{2+} a través de los canales de tipo L. El bloqueo de éstos por los derivados dihidropiridínicos reduce esta acción. (55) Además, bloquean la activación de los macrófagos y la acción antioxidante de la endotelina-1. (56)

La protección del endotelio sería el resultado no sólo de una mayor producción/liberación de NO, sino del efecto antioxidante, la reducción de la proliferación y la migración celular, la modulación del metabolismo lipídico y la acción antitrombogénica que producen los antagonistas del Ca^{2+} , ya que todos estos factores mejoran las condiciones del endotelio y lo inducen a una función antiaterogénica mejor. (44)

Los grandes ensayos

El objetivo final de la medicina es mejorar la calidad de vida y prolongar la sobrevivida. Los hallazgos en investigaciones básicas o en pequeños estudios clínicos abren perspectivas que son altamente esperanzadoras, pero no siempre soportan la prueba del tiempo para demostrar que realmente mejoran la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Para ello, es necesaria la comprobación por medio de grandes ensayos con objetivos finales llamados "duros", que en el caso de las enfermedades cardiovasculares son infarto de miocardio, accidente encefalovascular, angina inestable o la necesidad de procedimientos de revascularización por angioplastia o cirugía.

El tratamiento de la hipertensión arterial no consiste solamente en reducir las cifras tensionales a límites que probaron una disminución de la morbimortalidad cardiovascular, sino también en acompañar este tratamiento con cambios de estilos de vida y medidas higiénico-dietéticas que, en conjunto, contribuyen a un mejor pronóstico. Muchas drogas probaron su utilidad en el tratamiento de la hipertensión arterial, pero el contar con algunas que permiten un beneficio agregado genera posibilidades adicionales que pueden llegar a superar los tratamientos habituales. Y a ellos apuntan los grandes ensayos de intervención terapéutica, es decir, a la comprobación de estas incertidumbres.

El estudio INTACT fue uno de los primeros realizados con calcioantagonistas dihidropiridínicos para evaluar la progresión de la aterosclerosis, y luego de 3 años de tratamiento con nifedipina se comprobó una disminución del 28% en el número de nuevas lesiones ateroscleróticas por paciente ($p < 0,03$).

(31) En otro estudio llevado a cabo por Waters y colaboradores (32) con nicardipina se observó una reducción del 15% al 27% de la aparición de nuevas lesiones o de progresión de las pequeñas lesiones, sin modificaciones de las grandes lesiones establecidas ($p < 0,046$). Loaldi y colaboradores (57) compararon los efectos de la nifedipina, el propranolol y el dinitrato de isosorbide sobre las lesiones coronarias luego de 2 años de tratamiento y comprobaron que hubo menos lesiones nuevas en los que recibieron nifedipina. En los tres estudios estos resultados no pudieron explicarse por el solo hecho de la reducción de la presión arterial o de la vasodilatación coronaria, lo cual permite suponer la existencia de otros efectos favorecedores.

En el estudio MIDAS se consideró el espesor de la íntima y la media de la carótida común, medidas por ultrasonografía, en pacientes aleatorizados a tratamiento con diuréticos (clortalidona) o antagonistas del Ca^{2+} dihidropiridínicos (isradipina). (58) Luego de 6 meses, a pesar de que el grupo con diuréticos alcanzó mayores reducciones de la presión arterial, mostró un promedio de engrosamiento de la íntima y la media carótideas 4 veces mayor que el grupo con isradipina. Más aun, esta diferencia se mantuvo en el seguimiento a 3 años de los mismos pacientes. Los estudios ELSA (59) y SHELL (60) se están realizando con igual metodología con lacidipina, otro calcioantagonista dihidropiridínico de acción prolongada.

Actualmente se encuentran en desarrollo más de una docena de ensayos con antagonistas del Ca^{2+} de última generación, que tienen el beneficio de eficacia clínica por más de 24 horas y con francos efectos "pleiotrópicos" antiaterosclerosos. El estudio PRAISE-1 se realizó en pacientes con insuficiencia cardíaca de grado III-IV de la NYHA, comprobándose una franca mejoría clínica a las pocas semanas y una mejoría neta sobre la morbimortalidad en el largo plazo en la insuficiencia cardíaca no isquémica. (61) Sobre la base de estos resultados se organizó el estudio PRAISE-2, cuyas primeras conclusiones se dieron a conocer en la última Sesión Científica del American College of Cardiology de marzo de 2000; se comunicó mejoría clínica de los pacientes, pero sin que se lograra una reducción significativa de la mortalidad. (62) En ambos estudios el grado de insuficiencia cardíaca era muy avanzado y se requería un gran número de pacientes para alcanzar una diferencia estadísticamente significativa.

El estudio PREVENT evaluó la progresión de la aterosclerosis en coronarias y carótidas en pacientes tratados con amlodipina *versus* placebo: mientras en las carótidas se observó una franca disminución del espesor de la íntima arterial que indicó regresión, no pudo comprobarse cambio significativo alguno

en las coronarias. Esto se explica porque los controles carotídeos se realizaron con ultrasonido, que permite evaluar el espesor de la pared arterial y las características de las lesiones ateroscleróticas, mientras que la circulación coronaria se estudió con angiografía, que sólo valora el lumen arterial y no puede discernir el remodelado compensatorio de la pared arterial que enmascara la evolución de las placas. (63) Si bien no hubo una reducción franca en la mortalidad general, se observó una disminución de los casos de angina inestable y revascularización coronaria en los tratados con amlodipina. (63)

El estudio del tratamiento antihipertensivo y reductor de la lipemia para prevenir eventos cardíacos (ALLHAT) se planeó para conocer el beneficio del tratamiento antihipertensivo con cuatro tipos diferentes de drogas: diuréticos (clortalidona), antagonistas del Ca^{2+} (amlodipina), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (lisinopril) y alfabloqueantes (doxazosina). Paralelamente, se trató a los que padecían de hipercolesterolemia con una estatina, con la finalidad de observar el beneficio de la conjunción de ambos efectos terapéuticos. (64) Los resultados preliminares se expusieron en la Sesión Científica del American College of Cardiology de marzo de 2000, pero sólo sobre el brazo de la doxazosina, que no demostró beneficios sobre la clortalidona. En total se aleatorizaron 42.448 pacientes, y aun no se disponía de los resultados de los otros brazos, pero los datos preliminares con amlodipina y lisinopril eran significativamente beneficiosos.

Otros estudios incluyen el AASK, concebido para observar la prevención de enfermedad renal en tratamientos aleatorizados con amlodipina, ramipril o metoprolol, y el estudio ASCOT, considerado para pacientes de alto riesgo, que evalúa amlodipina *versus* perindopril, atenolol y bendrofluazida. Todos ellos se encuentran en plena evolución y los resultados se conocerán en breve. (65)

COROLARIO

Evidencias experimentales y clínicas demostraron que los antagonistas del Ca^{2+} ejercen una actividad que lentifica el proceso aterosclerótico además de sus otros efectos terapéuticos en la enfermedad hipertensiva y coronaria. Esta actividad "pleiotrópica" no depende del bloqueo de los canales del Ca^{2+} y es más evidente con los de última generación y acción prolongada, probablemente ligada a su especial permanencia entre las bicapas fosfolipídicas de las membranas celulares, con una interacción metabólica que impide el desarrollo de las placas aterosclerosas y su progresión, disminuyendo la posibilidad de eventos cardiovasculares, lo cual conduce a una morbimortalidad menor en los pacientes hipertensos, coronarios y con insuficiencia cardíaca de origen isquémico.

SUMMARY

PLEIOTROPIC ACTION OF CALCIUM ANTAGONISTS

Calcium antagonists are a group of different drugs with a common action: they block the L type Ca^{2+} channel and decrease Ca^{2+} cytoplasmic concentration, diminishing myocardial contractility, automatism and stimulus conduction, and facilitating peripheral vascular relaxation. Dihydropyridine type of Ca^{2+} channel blockers at therapeutic dose have no action on myocardial contractility, cardiac rhythm or stimulus conduction, acting almost exclusively on arterial smooth muscle cells. Consequently, they are effective to control arterial blood pressure in hypertensives and to manage coronary artery disease patients. It has been shown that these drugs have antiatherosclerotic activity, they decrease the atheromatous plaques growing and improve the regression of atherosclerotic lesions, effects that have been euphemistically named as "pleiotropic". *In vitro* and *in vivo* investigations have demonstrated that calcium antagonists may influence endogenous antioxidant activity, inhibit fibroblasts and vascular smooth muscle proliferation, reduce the cellular and platelet adhesion, have antithrombogenic actions, and improve the nitric oxide endothelial production. Taken as a whole calcium antagonists may slow down the process of atherosclerosis. This findings partially explain the improvement frequently seen during the follow-up of hypertensive patients or those with coronary artery disease, in clinical trials with calcium antagonists, that exceed the benefits expected by simply lowering arterial pressure.

Key words Atherosclerosis - Calcium antagonists - Pleiotropism - Hypertension - Coronary arteries - Endothelium

BIBLIOGRAFIA

- Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: Implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-1650.
- Fleckstein A. Calcium antagonism in heart and smooth muscle. Experimental facts and therapeutics prospects. New York, J Wiley 1983.
- Fleckstein A, Frey M, Fleckstein-Grun G. Antihypertensive and arterial anticalcinotic effects of calcium antagonists. *Am J Cardiol* 1986; 57: 1D-10D.
- Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonists drugs. *N Engl J Med* 1999; 341: 1447-1457.
- Esper RJ. Los antagonistas del calcio en el tratamiento de la hipertensión. En: Rodicio JL, Romero JC (eds). Tratado de hipertensión. Madrid, Salvat 1989; pp 517-535.
- Nyler WG. Amlodipine. An overview. *Clin Drug Invest* 1997; 13 (Suppl 1): 1-11.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809.
- Esper RJ. The role of lipid-lowering therapy in multiple risk factor management. *Drugs* 1998; 56 (Suppl 1): 1-7.
- Esper RJ, Vilarinho J, Cacharrón JL y col. Impaired endothelial function in patients with rapidly stabilized unstable angina: Assessment by noninvasive brachial artery ultrasonography. *Clin Cardiol* 1999; 22: 699-703.
- Janero DR, Burghardt B, López R. Protection of the cardiac membrane phospholipid against oxidative injury by calcium antagonists. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 4197-4203.
- Ondrias K, Misik V, Gergel D y col. Lipid peroxidation of phosphatidylcholine liposomes depressed by the calcium channel blockers nifedipine and verapamil and by the antiarrhythmic-antihypoxic drug stobatin. *Biochem Biophys Acta* 1989; 1003: 238-245.
- Mak IT, Weglicki WB. Comparative antioxidant activities of propranolol, nifedipine, verapamil and diltiazem against sarcolemmal membrane lipid peroxidation. *Circ Res* 1990; 66: 1449-1452.
- Henry PD. Antiperoxidative actions of calcium antagonists and atherogenesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18: S6-S10.
- Mason RP. Cytoprotective properties of a long-acting calcium channel blocker: New mechanism of action. *Am J Hypertens* 1998; 11: A245.
- Mason RP, Walter MF, Trumbore MW y col. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. *J Moll Cel Cardiol* 1999; 31: 275-281.
- Mason RP, Mak IT, Trumbore MW y col. Antioxidant properties of calcium antagonists related to membrane biophysical interactions. *Am J Cardiol* 1999; 84: 16L-22L.
- Chen L, Haught H, Yang B y col. Preservation of endogenous antioxidant activity and inhibition of lipid peroxidation as common mechanism of antiatherosclerotic effects of vitamin E, lovastatin and amlodipine. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 569-575.
- Nayler WG. The antiatherogenic effects of amlodipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl A): S51-S53.
- Nayler WG. Vascular injury: Mechanisms and manifestations. *Am J Med* 1991; 90 (Suppl 4B): 85-135.
- Nayler WG. End-organ involvement and calcium antagonist therapy: Animal studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (Suppl A): S12-S17.
- Kramsch DM. Anti-atherogenic effects of amlodipine in primates. Melbourne, International Society of Hypertension; March 1994 (abstract).
- Atkinson JB, Wudel JF, Hoff SJ y col. Amlodipine reduces graft coronary heart disease in rat heterotopic cardiac allografts. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 1036-1043.
- Tulenko IN, Mason RP, Parsons R y col. In vitro and in vivo inhibition of arterial smooth muscle proliferation by the charged dihydropyridine amlodipine. *FASEB J* 1993; 17: 269 (abstract).
- Stepien O, Gogusev J, Zhu DL y col. Amlodipine inhibition of serum-, thrombin-, or fibroblast growth factor-induced vascular smooth-muscle cell proliferation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 786-793.
- Oreshkov AN, Tertov VV, Pivovarova EM. The effects of antihypertensive agents on atherosclerosis-related parameters of human aorta intimal cells. *Cardiology* 1998; 89: 111-118.
- McMurray HE, Chajwala SB. Amlodipine exerts a potent antimigrational effect on aortic smooth muscle cells in culture. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl A): S54-S58.
- Block LH, Bühler FR. Atherosclerosis, cell motility, calcium and calcium channel blockers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 (Suppl 2): S1-S3.
- Tulenko TR. Atherogenic activity of excess membrane cholesterol in arterial smooth muscle and endothelial cells. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17 (Suppl A): 24A.
- Paoletti R, Bernini F. A new generation of calcium antago-

- nists and their role in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1990; 66: 28H-31H.
30. Hernández R, Carvajal AR, Armas de Hernández MJ y col. The effect of the calcium antagonist amlodipine on blood pressure and platelet aggregation in hypertensive patients. *Postgrad Med J* 1991; 67 (Suppl 5): S38-S40.
31. Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflenbeul W y col. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine (INTACT). *Lancet* 1990; 335: 1109-1113.
32. Waters D, Lesperance J, Francetich M y col. A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990; 82: 1940-1953.
33. Block LH, Matthys H, Emmons LR y col. Ca^{2+} channel blockers modulate expression of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase and low density lipoprotein receptor genes stimulated by platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 9041-9045.
34. Jukema JW, Bruschke AVG, van Boven AJ y col, on behalf of the REGRESS study group. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The "REGression GRowth Evaluation Statin Study" (REGRESS). *Circulation* 1995; 91: 2528-2540.
35. Jukema JW, van Boven AJ, Zwinderman AH y col. Proposed synergistic effect of calcium channel blockers with lipid-lowering therapy in retarding progression of coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12: 111-118.
36. Caponnetto S, Canale C, Terrachini V y col. Open comparative study to assess the efficacy and safety of two calcium antagonists, amlodipine and diltiazem, in the treatment of symptomatic myocardial ischaemia. *Postgrad Med J* 1991; 67 (Suppl 5): S54-S67.
37. Nyrop M, Zweifler AJ. Platelet aggregation in hypertension and the effects of antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1988; 6: 263-269.
38. Davies MJ, Thomas AC. Thrombosis and acute coronary artery lesion in sudden cardiac ischaemic death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137-1141.
39. Le Quang Sang KH, Devynck MA. Increased platelet cytosolic free calcium in essential hypertension. *Nouv Rev Fr Hematol* 1985; 27: 279-283.
40. Hernández R, Carvajal AR, Armas de Hernández MJ y col. Effects of amlodipine on platelet aggregation and blood pressure in patients with essential hypertension. *Clin Ther* 1993; 15: 304-313.
41. Mason RP, Moisey DM, Shajenko L. Cholesterol alters the binding of Ca^{2+} channel blockers to the membrane lipid bilayers. *Mol Pharmacol* 1992; 41: 315-321.
42. Hernández R, Carvajal AR, Armas Padilla MC y col. The effects of once-daily amlodipine on platelet aggregation and blood pressure in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 111A (abstract).
43. Rostagno C, Colella A, Chiarantini E y col. Effects of amlodipine on platelet aggregation in hypertensive patients: Controlled ex vivo study. *Clin Drug Invest* 1995; 9: 255-259.
44. Vilarinho JO, Cacharrón JL, Machado RA y col. Disfunción endotelial en la angina inestable de evolución favorable. *Rev Argent Cardiol* 2000; 68: 37-44.
45. Dhein S, Salameh A, Berkels R y col. Dual mode of action of dihydropyridine calcium antagonists. A role for nitric oxide. *Drugs* 1999; 58: 397-404.
46. Günther J, Dhein S, Rosen R y col. Nitric oxide (EDRF) enhances the vasorelaxing effect of nitrendipine in various isolated arteries. *Bas Res Cardiol* 1992; 87: 452-460.
47. Feelisch M, Noack EA. Correlation between NO formation during degradation of organic nitrates and activation of guanylate cyclase. *Eur J Pharmacol* 1987; 139: 19-30.
48. Dhein D, Zhao Y, Simsek S y col. Actions of dihydropyridines in isolated mesenteric vascular beds. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 784-791.
49. Berkels R, Bertsch A, Breitenbach T y col. The calcium-antagonist nifedipine stimulates endothelial NO release in therapeutical concentrations. *Pharmaceut Pharmacol Lett* 1996; 6: 75-78.
50. Zhang X, Hintze TH. Amlodipine releases nitric oxide from canine coronary microvessels: An unexpected mechanism of action of a calcium channel-blocking agent. *Circulation* 1998; 97: 576-580.
51. Rubanyi G, Schwarz A, Vanhoutte PM. Calcium transport mechanisms in endothelial cells regulating the synthesis and release of endothelium-derived relaxing factor. En: Vanhoutte PM (ed). *Relaxing and contracting factors*. Crescent Manor, Humana Press 1998; pp 178-188.
52. Salameh A, Schomecker G, Breitkopf K y col. The effect of the calcium-antagonist nitrendipine on intracellular calcium concentration in endothelial cells. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 1899-1904.
53. Nilius B, Riemann D. Ion channels in human endothelial cells. *Gen Physiol Biophys* 1990; 9: 89-112.
54. Berkels R, Klaus W, Boller M y col. The calcium modulator nifedipine exerts antiaggregatory property via a nitric oxide mediated process. *Thrombosis Haemostasis* 1994; 72: 309-312.
55. Yang Z, Bauer E, von Segesser L y col. Different mobilization of calcium in endothelin-1-induced contractions in human arteries and veins: Effects of calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16: 654-666.
56. Haller H, Schaberg T, Lindschau C y col. Endothelin increases intracellular free calcium, protein phosphorylation and O_2 -production in human alveolar macrophages. *Am J Physiol* 1991; 261: L478-L484.
57. Loaldi A, Polese A, Montorsi P y col. Comparison of nifedipine, propranolol and isosorbide dinitrate on angiographic progression and regression of coronary artery narrowing in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989; 64: 433-439.
58. Hansson L, Zanchetti A. The anti-atherosclerotic effect of calcium antagonists in man: What did MIDAS actually show? *Blood Press* 1995; 4: 133-136.
59. Bond G, Dal Palu C, Hansson L y col. ELSA, european lacidipine study on atherosclerosis. *J Hypertens* 1993; 11 (Suppl 5): S405 (abstract).
60. Zanchetti A. Evaluating the benefits of an anti-hypertensive agent using trials based on event and organ damage: The systolic hypertension in the elderly long-term lacidipine trial (SHELL) and the european lacidipine study on atherosclerosis (ELSA) trials. *J Hypertens* 1995; 13 (Suppl 6): S1-S2.
61. Smith WB, DeAbate AC, Gollub SB y col. Beneficial long-term hemodynamic and clinical effects of amlodipine in chronic heart failure results of a multi-center randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Circulation* 1994; 90: I-603 (abstract).
62. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK y col. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-1114.
63. Pitt B, Byington RP, Furberg CD y col. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503-1510.
64. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ y col. Rationale and design for the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Am J Hypertens* 1996; 9: 342-360.
65. Oparil S. Long-term morbidity and mortality trials with amlodipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33 (Suppl 2): S1-S6.