

Bloqueadores del Calcio y Anestesia

Pastor Luna[†], Javier Molina Méndez[§], Ma. del Carmen Lesprón*, Octavio González Chón*, Jorge Romero Borja*, Ulises Beltrán Lupi*, Bernardo Fernández R*

RESUMEN

El término calcio-antagonistas ha sido usado desde 1969 para los fármacos con propiedades inotrópicas negativas que pueden ser antagonizadas por el calcio. Fleckenstein introdujo este nombre de calcio antagonistas para describir la acción de los fármacos que bloquean específicamente el acoplamiento excitación - contracción dependiente del calcio. Muchos investigadores piensan que hay que cambiar la terminología y usar bloqueadores de los canales lentos o bloqueadores de la entrada del calcio en vez de calcio antagonistas. Se sabe que el calcio juega un papel muy importante en varias funciones celulares, el ión calcio se necesita para la contracción del músculo liso vascular y cardíaco y para los eventos excitatorios de despolarización de la membrana y los eventos mecánicos del acortamiento muscular, proceso llamado acoplamiento excitación-contracción. El desarrollo de medicamentos que interfieren con la entrada del calcio a la células ha dado bases científicas y nuevas armas poderosas para el estudio del papel de este ión en estados normales y patológicos y le ha dado al clínico nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión, la insuficiencia coronaria y las arritmias. Debido a la prevalencia de esta enfermedad el anestesiólogo va a anestesiarse pacientes que se encuentran tomando estos fármacos o se los debe administrar. El calcio puede entrar a la célula por varias vías, entre ellas están las dependientes de voltaje, que son las que bloquean los bloqueadores del calcio. Existen pocas experiencias para guiar a los anestesiólogos en el uso transoperatorio de estos fármacos pero su uso potencial es muy grande.

Palabras Clave: Calcio Antagonistas. Anestesia

SUMMARY

CALCIUM CHANNEL BLOCKERS AND ANESTHESIA

The term of calcium antagonist has been used since 1969 for drugs with negative inotropic properties which can be antagonized by calcium. Fleckenstein introduce the name of calcium antagonist for describing the actions of drugs that block specifically calcium dependent excitation-contraction coupling. Many investigators favour a change in terminology and suggest that these substances be named slow channel blockers or calcium entry blockers rather than calcium antagonist. It is recognized that calcium plays a major role in various cellular functions, the calcium ion is required for cardiac and vascular smooth muscle contraction and for coupling the excitatory event of membrane depolarization to the mechanical event of muscle shortening, a process referred to as "excitation-contraction coupling". The development of drugs that interfere with the entry of calcium into cells, has provided the basic scientist with powerful new tools for the study of the role of this ion in normal as well as pathological states and has provided the clinician with several important new therapeutic agents for use in variety of diseases, like essential hypertension, coronary artery disease, supraventricular tachydysrhythmias, management of angina pectoris, cerebral protection, myocardial protection during cardiopulmonary bypass, and production of controlled hypotension. Because of the prevalence of these diseases, anesthesiologists will anesthetize many patients maintained on calcium antagonist and will wish to administer them to some patients under their care. Calcium enters cells by several pathways, these pathways include a voltage-dependent pathways that is the pathway blocked by the so-called calcium channel blockers, and receptor operated channel. Although the available calcium antagonist all act through the same mechanism of antagonizing calcium entry into cells, and understanding of the ways in which they differ in both their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties can promote rational choices based on therapeutics differences. There is little experience to guide the anesthesiologists in the perioperative use of these drugs, but their potential uses are great.

Key Words: Calcium channel blockers, anesthesia

[†]Jefe del Departamento de Anestesia, [§]Subjefe del Departamento de Anestesia, * Médicos Adjuntos al Departamento de Anestesia. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México, DF. Correspondencia: Departamento de Anestesiología. Instituto Nacional de Cardiología, Juan Badiano No. 1. Col. Sección 16. 14080, México DF.

Debido al amplio uso de los fármacos bloqueadores de los canales lentos del calcio en las enfermedades cardiovasculares, es de gran importancia para el anestesiólogo conocer sus propiedades farmacológicas y sus efectos hemodinámicos. Un requisito indispensable para conocer el efecto de los bloqueadores de calcio es entender el papel vital que juega el calcio en la fisiología celular del músculo cardíaco y del músculo liso vascular.

La membrana celular cardíaca o sarcolema, es capaz de transportar calcio de una manera selectiva, hacia el interior de la célula en una forma muy regulada. Existen 4 vías para que el ión calcio entre a la célula: difusión pasiva, intercambio con sodio, transporte activado por voltaje, y posiblemente también intercambio con potasio (Fig. 1).

Cuando existe falta de oxígeno, la membrana celular cardíaca se hace más permeable para el ión calcio del espacio extracelular. La acumulación excesiva de calcio produce la contractura isquémica, el síndrome de "corazón de piedra" que es un evento que amenaza la vida. Es por lo tanto importante prevenir la acumulación de calcio, cualquiera que sea la ruta.

PARADOJA DEL CALCIO

La paradoja del calcio ocurre cuando el corazón se perfunde por algún tiempo con soluciones que contienen menos de 0.05 mmol/L de calcio, seguido de una perfusión con una solución que contiene concentración normal del calcio, y ocurriendo una degradación tisular con liberación de enzimas y contracción.

El influjo de calcio masivo a los compartimientos intracelulares parecen ser responsables de este proceso. Algunas de estas lesiones que se producen con el influjo de calcio, pueden ser prevenidas por los calcio antagonistas¹.

El término calcio antagonistas, ha sido usado desde 1969 para los fármacos con propiedades inotrópicas negativas que pueden ser antagonizadas por calcio. Fleckenstein² introdujo el término calcio antagonistas para describir la acción de los fármacos que bloquean específicamente el acoplamiento de la excitación-contracción dependiente de calcio, y existen varios sinónimos como son: bloqueadores de calcio, inhibidores de los canales lentos del calcio, bloqueadores de la entrada del calcio.

En lo que se refiere al miocardio, sólo una de las posibles rutas de la entrada del calcio se ha demostrado que se afecta por estos fármacos, que es la activada por voltaje (Fig. 2). Por esta razón, es que muchos investigadores prefieren un cambio en la terminología y sugieren que estas sustancias se llamen bloqueadores de los canales lentos o bloqueadores de la entrada de calcio.

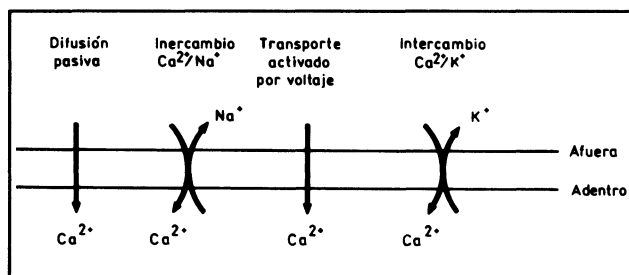


Figura 1

La actividad eléctrica cardíaca está íntimamente asociada con la contracción mecánica (Fig. 3), estudios recientes indican que la entrada del calcio durante la depolarización inicia mayor liberación del calcio intracelular almacenado, principalmente del retículo sarcoplásmico y también de la mitocondria. Uniéndose a las proteínas contráctiles específicas de subunidades regulatorias, troponina, tropo-miosina, se produce el acoplamiento excitación - contracción. La excitación eléctrica de la célula origina una serie de eventos que conducen hasta la contracción del músculo cardíaco. En este proceso, todavía no conocido por completo, intervienen los canales transversales ("túbulos T") formados mediante la invaginación del sarcolema que recibe la célula y el retículo sarcoplásmico, una red de canales revestidos de membrana que trascurren longitudinalmente en contacto con los sarcomeros individuales. Se ha postulado que el estímulo eléctrico recorre los canales transversales liberando calcio. A continuación, el calcio se transfiere al interior de la fibrilla y provoca la contracción activando la adenosina trifosfatasa (ATPasa).

EFFECTO DEL CALCIO EN LAS CELULAS DEL MUSCULO LISO VASCULAR

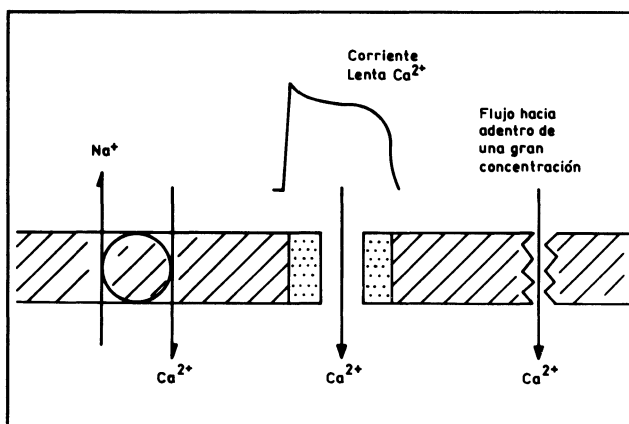


Figura 2

Cuadro I**Tipos de Canales de Calcio Dependientes de Voltaje**

Los subtipos mejor caracterizados son:

TIPO L:	larga duración, corriente larga
TIPO T:	tiempo menor, corriente menor
TIPO N:	localizada en el nervio
TIPO P:	(Purkinje), alto voltaje.

Solamente los TIPO L son inhibidos por calcio antagonistas.

Schwartz A. Receptor for calcium antagonism. Am J Cardiol 1988; 62:3g-5g⁴⁶

El calcio puede entrar a la célula por varias vías, entre ellas están las que dependen de voltaje que es la que bloquean los llamados bloqueadores de los canales del calcio, y los canales operados por receptores que se activan normalmente por los receptores α adrenérgicos, y también el calcio puede entrar en intercambio por sodio (Fig. 4).

Los antagonistas del calcio o bloqueadores de los canales lentos del calcio fueron introducidos por

Fleckenstein y col³, en 1977. En base a estudios electrofisiológicos estos autores formularon el concepto de antagonistas cálcicos a nivel celular. Estos constituyen un grupo de fármacos que tienen una estructura química heterogénea, pero que poseen en común la propiedad de inhibir selectiva y competitivamente el flujo transmembranal de los iones del Ca^{++} desde el extracelular al intracelular. Estrictamente se trata de bloqueadores de los canales lentos de calcio y no de antagonistas de los efectos de este catión⁴. (Fig. 5).

El papel de los iones de calcio en la regulación de reacciones enzimáticas, activación de células excitables y control del estado contráctil de tejido muscular, se conoce desde hace años. El desarrollo de un tipo de sustancias que obstaculizan la entrada de calcio en las células ha producido nuevos fármacos para uso de un gran número de enfermedades, ejercen efectos hemodinámicos y electrofisiológicos que son utilizados en varios trastornos cardiovasculares.

ACCION CELULAR

La fuerza de contracción del corazón depende del ingreso de calcio a través de la membrana celular durante el potencial de acción cardíaco⁵. Se han estudiado varios tipos de canales de calcio dependientes de voltaje, en relación a su comportamiento electrofisiológico como son los tipo T, L, N y P^{4,5} (Cuadro I).

La vía de calcio que bloquean los fármacos bloqueadores del calcio, es la dependiente de voltaje. Sin embargo, una concentración elevada de ciertos antagonistas del calcio pueden bloquear los efectos de la noradrenalina, por acción competitiva a nivel de los receptores α adrenérgicos. A tales vías, operadas por receptores, les corresponde la selectividad de estas sustancias, observada en diferentes redes vasculares.

Hay dos proteínas contráctiles principales en el músculo liso miocárdico y vascular: actina, un filamento delgado y miosina, un filamento grueso. La contracción de todas las formas de músculo requiere energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP)⁶. Las diferencias en la movilización del calcio entre músculos cardíacos, esquelético y vascular, son cruciales para la selectividad de los bloqueadores del calcio.

En el músculo cardíaco, la despolarización de la membrana del sarcolema activa las vías del calcio a través de las cuales éste penetra, siguiendo un gradiente de concentración. La entrada de calcio moviliza el calcio

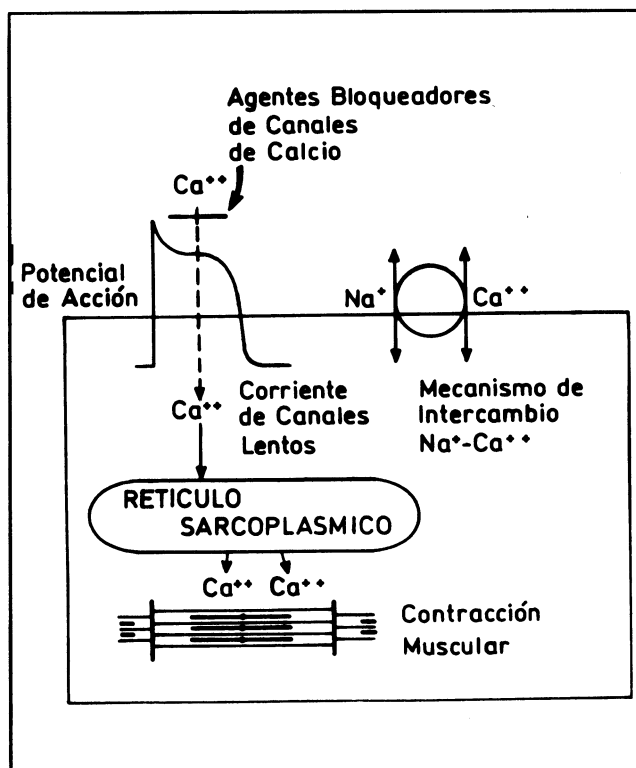


Figura 3

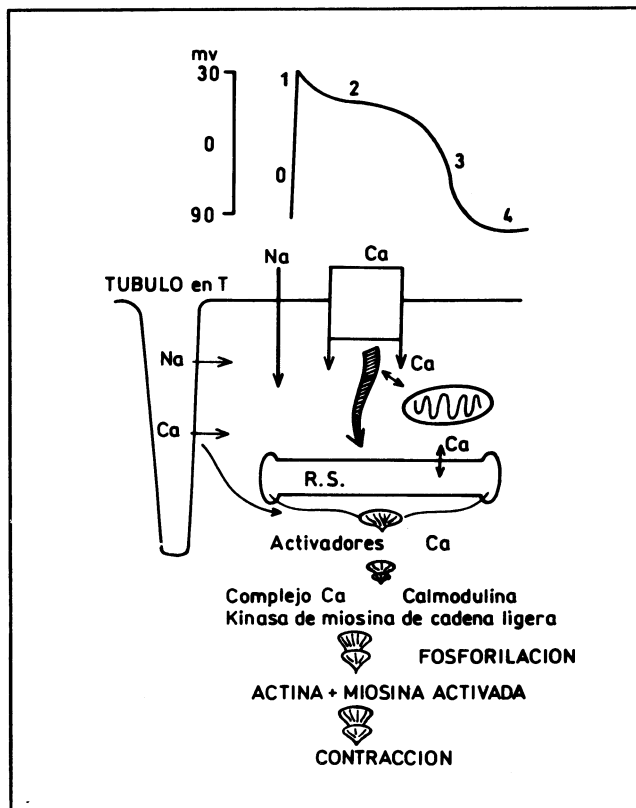


Figura 4

intracelular, principalmente de la superficie interna del sarcolema y del retículo sarcoplásmico. El calcio mioplásmico aumentado se une a una subunidad específica de una proteína reguladora, la troponina. En presencia de ATP, este proceso inicia una cadena de reacciones, el resultado es la interacción entre el puente de miosina y el filamento de actina, seguido de la contracción. Las sustancias que bloquean la vía de calcio suprimirían el acontecimiento inicial de la contracción miocárdica.

En el músculo liso vascular un aumento del calcio citosólico regula la contracción al unirse una proteína reguladora diferente, la calmodulina⁷. Este complejo calcio-calmodulina, en presencia de monofosfato cíclico de adenosina (AMP), activa la enzima cinasa de miosina, que a su vez fosforila una cadena ligera de miosina; cuando ésta se activa produce interacción de actina-miosina e inicia la contracción muscular y la constricción arteriolar^{8,9} (Fig. 6).

Como en el músculo cardíaco, las sustancias que bloquean la vía de calcio limitan el ingreso de calcio, al cual corresponde iniciar esta cadena de acontecimientos. El músculo liso vascular en el lecho arteriolar es mucho

más sensible a la acción de los bloqueadores del calcio que en el sistema venoso, por tanto, estos fármacos deben considerarse sobre todo como dilatadores arteriulares. La red arterial coronaria es muy sensible a la acción de los bloqueadores del calcio. En contraste, el acoplamiento de excitación-contracción, en el músculo esquelético requiere calcio intracelular más bien que extracelular como fuente desencadenante para iniciar la contracción. Por tanto, los bloqueadores del calcio, que impiden el flujo transcelular de calcio, tienen poco efecto sobre el músculo esquelético.

MECANISMO DE ACCION. Efectos electrofisiológicos.

Las propiedades electrofisiológicas de los bloqueadores del calcio dependen del bloqueo de éste en el marcapaso cardíaco celular durante el potencial de acción. La despolarización del músculo cardíaco durante el paso de un impulso eléctrico está mediada por dos sistemas diferentes de corriente¹⁰.

El primero es una corriente sódica rápida, el segundo es un sistema de corriente lenta llevada a cabo principalmente por calcio, y le corresponde el acoplamiento de excitación - contracción del músculo cardíaco.

Es la inhibición selectiva de la corriente de calcio lenta la que caracteriza la propiedad fundamental de los antagonistas de calcio. En el corazón, los nodos senoauricular y auriculoventricular dependen de la vía lenta, y son los principales lugares de acción de los bloqueadores del calcio. Las principales diferencias existentes entre los diferentes antagonistas del calcio se encuentran en la selectividad de su acción. En general, se precisan dosis mayores para conseguir el efecto inotrópico negativo que para conseguir la vasodilatación arteriolar y el bloqueo del nodo AV,

Cuadro II

Indicaciones de los Calcio Antagonistas

Hipertensión arterial sistémica
Crisis Hipertensivas
Cardiomiopatía hipertrófica
Angina de pecho
Arritmias
Infarto del Miocardio
Isquemia cerebral, espasmo
Migraña
Enfermedad Vascular Periférica
Hipertensión Pulmonar Primaria
Nefropatía Hipertensiva
Nefropatía Diabética

lo que permite su utilización clínica selectiva para dichas acciones.

Los efectos electrofisiológicos de la nifedipina son mucho menos manifestos que los del verapamil y el diltiazem. La nifedipina es sobre todo un vasodilatador, el diltiazem enlentece la conducción AV y el verapamil es un fármaco intermedio que afecta tanto las arteriolas como el nodo AV, con cierto efecto inotrópico negativo.

Entre las propiedades útiles de los antagonistas del calcio destaca la protección miocárdica previniendo la sobrecarga de calcio que se manifiesta durante la isquemia y la reperfusión durante la cirugía cardíaca¹¹.

El efecto global de los bloqueadores de calcio sobre el seno y el nodo AV es complejo; puede depender de factores como la línea basal del seno o del nodo AV, la dosis de antagonista del calcio, y el uso concomitante de medicamentos como bloqueadores β , que pueden afectar la función del seno o del nodo AV¹².

EFFECTOS HEMODINAMICOS

Los antagonistas del calcio bloquean el flujo transmembrana del calcio en el músculo cardíaco y vascular; el resultado es una depresión de la contracción miocárdica y de la vasoconstricción del músculo liso. Estos efectos pueden diferir según los bloqueadores del calcio, dependiendo del fármaco y de la dosis.

Los bloqueadores de calcio aumentan el riego sanguíneo coronario, en una forma que depende de la dosis, por relajación del músculo liso de la arteria coronaria. Tal reacción vasodilatadora se acompaña de una caída de la resistencia vascular coronaria total, con tendencia a que aumente el riego sanguíneo del seno coronario.

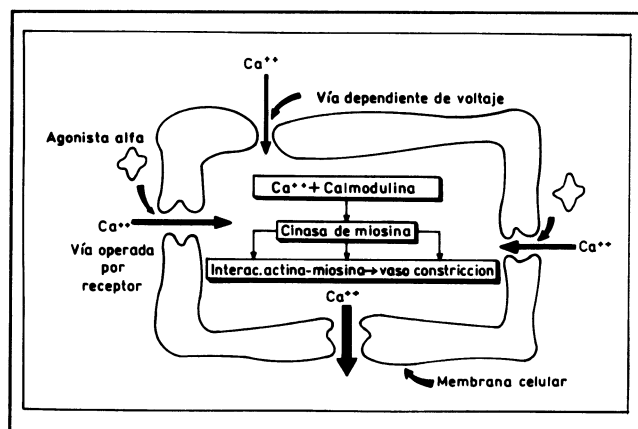


Figura 5

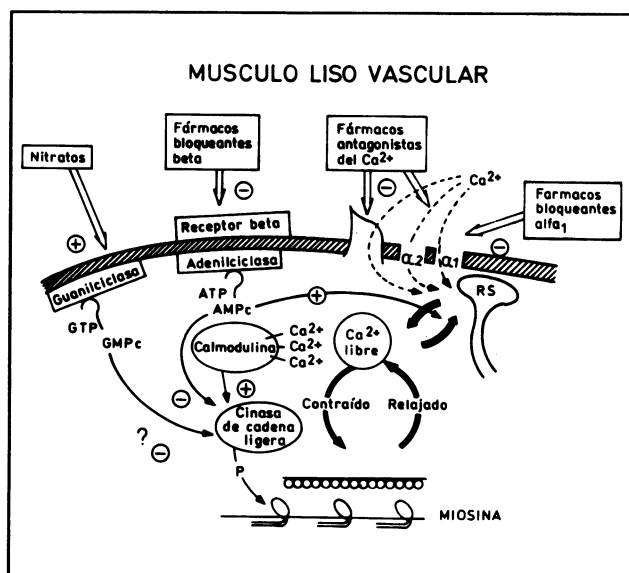


Figura 6

Está comprobado experimentalmente que los antagonistas del calcio también producen aumento del riego sanguíneo colateral en el miocardio isquémico¹³.

El efecto farmacológico de los bloqueadores de la entrada del calcio se puede predecir, considerando el papel normal del calcio en la producción del potencial de acción cardíaco. Por ejemplo la parte lenta del potencial de acción (Fase 2) se debe a la entrada del calcio. Esta fase del potencial de acción es particularmente importante en la excitación-contracción del músculo cardíaco y del músculo liso vascular. Además el movimiento del calcio durante la fase 2 del potencial de acción es el responsable de la despolarización en el tejido senoauricular y aurículoventricular.

Basado en estos conocimientos del efecto del calcio sobre el potencial de acción, se puede predecir que los bloqueadores del calcio produzcan: 1) disminución de la contractilidad miocárdica, 2) disminución de la frecuencia cardíaca, 3) disminución de la velocidad de conducción del impulso cardíaco a través del nodo aurículo-ventricular y 4) relajación del músculo liso vascular, con vasodilatación y disminución de la presión arterial.

USOS CLINICOS

Los bloqueadores del calcio se han usado en la hipertensión arterial y en el manejo de las taquiarritmias supraventriculares, otros usos incluyen manejo de la angina de pecho debida a vasoespasmio coronario o a la aterosclerosis, vasoespasmio cerebral, protección cerebral después de isquemia, protección miocárdica durante la circulación extracorporea, para hipotensión controlada du-

rante la anestesia, para prevenir el broncoespasmo en el asma inducida por el ejercicio y como tratamiento del espasmo esofágico (Cuadro II).

SINDROMES ANGINOSOS

Las causas de la angina de pecho pueden ser muchas. Para pacientes con angina de esfuerzo, el mecanismo es básicamente un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno en presencia de estenosis de las coronarias, que limitan el riego sanguíneo local.

En otros enfermos, sobre todo los que tienen dolor en reposo o angina variante, el trastorno pasajero del aporte sanguíneo coronario por constricción de las arterias coronarias epicárdicas o por agregación plaquetaria, es causa frecuente de angina. En ellos el vasoespasmo coronario o la vasoconstricción pueden producirse con lesiones ateroscleróticas coronarias fijas o sin ellas.

Los efectos globales de los antagonistas del calcio en personas con angina de pecho son multifactoriales y complejos. Los fármacos pueden disminuir la demanda miocárdica de oxígeno al reducir la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad del miocardio, tanto en reposo como en el ejercicio. Además estas sustancias son potentes vasodilatadores coronarios, este efecto es benéfico en el síndrome de dolor cardíaco isquémico.

INFARTO DEL MIOCARDIO.

La fisiopatología del infarto del miocardio agudo es de facetas múltiples. Por estudios de cateterismo cardíaco, se ha comprobado que en la mayoría de los pacientes existe un trombo intracoronario por acumulación de plaquetas y fibrina. En algunos pacientes puede haber vasoespasmo intenso al comienzo del infarto, que provoca la formación de trombos.

El alivio de este tono vasomotor inadecuado mediante antagonistas de calcio puede interrumpir la evolución del infarto. Estas sustancias también pueden ser beneficiosas al disminuir la agregación plaquetaria y la producción de tromboxano, al aumentar el riego sanguíneo colateral del área isquémica, y al disminuir las causas de demanda miocárdica de oxígeno.

Los antagonistas del calcio pueden retrasar la depleción de fosfatos de alta energía, así como otras consecuencias metabólicas de la isquemia y en esta forma retardar la progresión temprana de la lesión isquémica.

Por tanto, estas sustancias pueden ser protectoras del corazón, preservando la integridad y la función celular

después de interrumpido el riego sanguíneo coronario. Muchos estudios en animales han demostrado que los antagonistas del calcio limitan el tamaño del infarto.

PROTECCION MIOCARDICA.

La efectividad de los agentes bloqueadores de los canales del calcio como protector del miocardio isquémico es un tema de gran investigación en los últimos años. Estos fármacos protegen al corazón durante la isquemia global, ayudando a mantener la función homeostática celular y disminuyendo el influjo de calcio masivo asociado a la reperfusión postisquémica. La combinación de solución hipercalcémica fría más bloqueador de calcio produce una preservación miocárdica superior.

BASES CIENTIFICAS PARA EL EMPLEO DE BLOQUEADORES DEL CALCIO EN LA HIPERTENSION

Los efectos beneficiosos de los bloqueadores del calcio para tratar la hipertensión arterial guardan relación con su capacidad para provocar vasodilatación arterial sistémica¹⁴.

EL CONCEPTO DE HIPERTENSION HIPERCALCEMICA.

La hipertensión frecuentemente complica el curso de estados hipercalcémicos agudos y crónicos. La administración intravenosa rápida de calcio provoca un aumento de presión arterial que varía en proporción directa con los incrementos de concentración sérica de ión calcio. No se sabe con exactitud la patogenia de esta denominada hipertensión hipercalcémica, pero se han podido establecer varias observaciones: 1.- Se ha demostrado que el calcio tiene acción vasoconstrictora directa sobre arteriolas periféricas; 2.- Se ha señalado que el calcio facilita la liberación de catecolaminas por la médula suprarrenal.

MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA.

La cardiomiopatía hipertrófica es una enfermedad del músculo cardíaco caracterizada por un estado hipercontráctil del ventrículo izquierdo, que se manifiesta por obliteración sistólica de la cavidad apical y aumento en la fracción de expulsión. El aumento de captación contenido de calcio por el miocardio también puede incrementar su contractilidad. En resumen, está comprobado que los bloqueadores del calcio, en particular el verapamil, mejoran los sistemas de pacientes con cardiomiopatía hipertrófica. Esta mejoría probablemente dependa, no solo de una disminución de la hipercontractilidad del ventrículo

izquierdo, sino también de una mejoría de las características del llenado diastólico.

ARRITMIAS. Electrofisiología.

Las propiedades electrofisiológicas de los antagonistas del calcio dependen de su capacidad de bloquear su entrada en la célula miocárdica durante la sístole. Este influxo del ión calcio, origen de la fase en meseta del potencial de acción, es el primer factor para iniciar la contracción miocárdica. La vía lenta del calcio se distingue de la "corriente rápida" de los iones de sodio que proporcionan la elevación rápida y temprana del potencial de acción.

El verapamil es un fármaco antiarrítmico muy efectivo en las arritmias supraventriculares, es la droga de elección en el tratamiento de la taquicardia paroxística supraventricular, también se ha usado para tratar arritmias trans y postoperatorias. En un estudio de 383 pacientes anestesiados con halotano, el verapamil fue exitoso al tratar la mayoría de las arritmias supras y ventriculares¹⁵. El verapamil es también muy eficaz en las arritmias después de cirugía cardíaca¹⁶.

ANESTESIA HIPOTENSIVA

Tanto el verapamil como la nicardipina se han usado para anestesia hipotensiva con grandes ventajas sobre el nitroprusiato¹⁷. Existen varias características atractivas de los bloqueadores del calcio para ser usadas durante la anestesia hipotensiva. 1.- Algunos de los reflejos que aumentan la contractilidad se pueden bloquear. 2.- Las arterias cerebrales y coronarias se pueden dilatar al máximo a pesar de una presión de perfusión baja. 3.- Con el verapamil, la taquicardia refleja se puede bloquear en algún grado. Los bloqueadores de calcio no se deben administrar a pacientes hipovolémicos, hasta que se haya restablecido el volumen.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS BLOQUEADORES DEL CALCIO

1. *Con la digoxina:* en pacientes tratados crónicamente con digoxina, los niveles séricos del glucósido digitálico se elevan luego de la administración de verapamil^{18,19}. Este efecto del verapamil es dosis-dependiente y se ha atribuido a la reducción en la eliminación renal y extrarrenal de la digoxina²⁰. Cuando se sospecha la presencia de intoxicación digitálica se halla totalmente contraindicada la administración de verapamil. Sin embargo, fuera de esa condición no es necesario modificar la dosis de digoxina cuando se administra verapamil. Aunque un estudio inicial indicaba que la nifedipina a dosis convencionales podría aumentar los

niveles plasmáticos de digoxina, dos publicaciones recientes no mostraban cambios en los niveles de digitálico con la administración de nifedipina^{21,22}.

2. *Con los bloqueadores β adrenérgicos:* como los receptores β adrenérgicos tienen efectos inotrópicos negativos y deprimen la conducción AV, su asociación requiere precauciones. No es recomendable usar verapamil en bolo IV en pacientes que reciben bloqueadores β adrenérgicos.

3. *Con la amiodarona:* existen serias interacciones entre verapamil y amiodarona, con depresión de los nodos sinoauricular ventricular, por lo que debe evitarse su empleo combinado.

4. *Con los anticoagulantes:* se ha comprobado un aumento en la actividad anticoagulante de los cumarínicos durante la administración de verapamil²³.

5. *Con los relajantes musculares:* se ha encontrado un efecto aditivo de verapamil con los relajantes musculares.

6. *Interacción con Dantoleno:* La capacidad que tienen tanto el verapamil como el dantoleno para inhibir el flujo de calcio intracelular, y el acoplamiento de la excitación-contracción puede sugerir que esta combinación podría ser útil para tratar la hipertermia maligna. Sin embargo, en animales de experimentación la administración de dantoleno en presencia de verapamil o diltiazem producen hiperkalemia y colapso cardiovascular^{24,25}.

HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA POSTOPERATORIA

Los calcio-antagonistas intravenosos, se han usado por varios años para tratar la hipertensión postoperatoria aguda. Siendo tan efectivos como el nitroprusiato de sodio, con algunas ventajas como son: más rapidez y mejor control de la estabilidad de la presión arterial, y con una acción sistémica sin efecto venodilatador significativo. Sin embargo, la eficacia de estos fármacos para disminuir el número de episodios isquémicos miocárdicos, todavía no se ha demostrado²⁶⁻²⁹.

CALCIO ANTAGONISTAS Y BUPIVACAÍNA

La cardiotoxicidad de la bupivacaína, que posiblemente se debe a bloqueo de la conducción eléctrica, produciendo un fenómeno de re-entrada, puede ser aumentado o disminuido por los calcio-antagonistas. La nimodipina tiene un efecto bifásico: a bajas dosis es protectora, y a altas dosis es deletérea. El mecanismo de protección permanece sin aclarar, pero el efecto de las dosis puede ser toxicidad aditiva, se ha concluido que los calcio-antagonistas se

pueden clasificar de acuerdo a su potencia protectora como sigue: Nicardipina > Diltiazem > Verapamil > Nimodipina.

ANESTESICOS VOLATILES Y BLOQUEADORES DE CALCIO

Los anestésicos volátiles son depresores cardiovasculares, y en la actualidad está bastante bien establecido que la depresión miocárdica y la vasodilatación periférica, están relacionadas, por lo menos en parte, con una interferencia con el movimiento y la translocación del calcio a través de las membrana, y dentro de la célula³⁰⁻³².

El efecto inotrópico negativo del halotano parece estar relacionado con cambios en la cinética del calcio intracelular^{33,34}. El halotano y el enflurano prolongan la conducción aurículo-ventricular, por un mecanismo de bloqueo de la entrada del calcio³⁵. Existen grandes posibilidades de interacción entre los anestésicos volátiles y los calcio-antagonistas. Sin embargo, grandes series clínicas han demostrado que el tratamiento de las arritmias con verapamil en pacientes anestesiados con halotano, no ha producido cambios de gran importancia, concluyendo que estos dos fármacos se pueden usar juntos con seguridad³⁶. Además, se ha demostrado en el laboratorio una disminución pasajera pero significativa, de la resistencia vascular periférica (RVS), presión arterial, dp/dt de presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI) y en el intervalo PR, en perros anestesiados con halotano 1.1. MAC y que se les dió verapamil (0.2 mg/kg IV).

La administración de verapamil durante la anestesia con isoflurano o enflurano produce consecuencias hemodinámicas similares a las producidas con el halotano, pero la infusión de verapamil produce menos depresión hemodinámica a 1 MAC de isoflurano, que a 1 MAC de enflurano. Una interacción medicamentosa seria de los anestésicos inhalados con el verapamil, es el desarrollo potencial de bloqueo AV, ya que estos dos tipos de fármacos prolongan la conducción AV significativamente, y el tratamiento de este bloqueo es muy difícil, en los pacientes con insuficiencia cardíaca y mala función ventricular, los bloqueadores del calcio y los agentes inhalados se deben de administrar con mucho cuidado, debido al peligro potencial de efecto inotrópico negativo y vasodilatador de ambos fármacos.

ENFERMEDADES INTERCURRENTES Y CALCIO ANTAGONISTAS

El tratamiento concomitante y algunas enfermedades pueden modificar la farmacocinética de las dihidropiridinas. La cimetidina oral, pero no la ranitidina dismi-

nuyen el metabolismo de la nifedipina³⁷. El catabolismo de la nicardipina está disminuido en la insuficiencia renal crónica en fase terminal, pero la eliminación se recupera con la hemodiálisis, sugiriendo que este trastorno viene de acumulación de un inhibidor de metabolismo hepático³⁸.

En ratas, las propiedades hipotensoras de la nifedipina se ven alteradas por la acidosis (pH = 7.32) debido a la estimulación adrenérgica o por la alcalosis (pH = 7.61) a través de un aumento en el calcio citosólico libre debido a disminución en el calcio unido al retículo sarcoplasmático³⁹.

CALCIO-ANTAGONISTAS Y DIABETES MELLITUS

El efecto de los calcio-antagonistas sobre el metabolismo de la glucosa y la secreción de insulina está todavía muy debatido. En pacientes con diabetes mellitus no-insulino dependientes, el verapamil disminuye ligeramente la glucosa en plasma e inhibe la gluconeogenesis⁴⁰. En una población similar, usando arginina para estimular la secreción de insulina, la nifedipina disminuyó la secreción de insulina solamente a altos niveles de glucosa⁴¹.

Tanaka y col⁴², han demostrado en ratas con cardiomiopatía diabética, que la actividad aumentada de la proteinquinasa C, inducida por la sobrecarga de calcio crónico y que promueve efecto inotrópico y cronotrópico negativo, fué disminuida por la administración prolongada de verapamil. Así, el efecto beneficioso de los calcio - antagonistas en la diabetes mellitus es debido a un mejor control de la presión arterial y de los factores de enfermedades cardiovasculares que a un efecto relativo sobre la glucosa en sangre⁴³.

CALCIO-ANTAGONISTAS Y PRE-ECLAMPSIA

La nifedipina presenta varias ventajas para el tratamiento de pre-eclampsia severa: baja la presión arterial sin reducir el flujo sanguíneo útero-placentario y actúa relativamente rápido. Es de larga acción cuando se administra directamente, tiene pocos efectos colaterales y una acción tocolítica que puede ser útil cuando hay parto prematuro en la hipertensión inducida por el embarazo. Uno de los pocos trabajos clínicos randomizados, que se han publicado⁴⁴, comparan el efecto de la nifedipina y los de la hidralazina en 50 pacientes con pre-eclampsia severa. Existió un mejor control de la hipertensión en el grupo con nifedipina, 95 vs 68%, y un menor tiempo promedio de estancia de los niños en la unidad de cuidados intensivos neonatales, 15 vs 32 días.

REFERENCIAS

- 1.-Fleckenstein A. Specific Pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemaker and vascular smooth muscle. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1977; 17:149-166.
- 2.-Vanhoutte PM. Calcium entry blockers and vascular smooth muscle. *Circulation* 1982; 65: (supl) Y. 3.-Opie LH. Calcium antagonist mechanism, therapeutic indications and reservation. A review. *Quart J Med* 1984; 53: 1-18.
- 4.-McNeils TS, Walker SW. Calmodulin and cell function. *Clin Sci* 1984; 66: 497-507.
- 5.-Cheung WY. Calmodulin: And overview. *Fed Proc* 1982; 41: 2253-2257.
- 6.-Adams RJ, Schwartz A. Comparative mechanism for contraction of cardiac and skeletal muscle. *Chest* 1980; 78: (supl I) 123-139.
- 7.-Hartshone DJ. Biochemical basis for contraction of vascular smooth muscle. *Chest* 1980; 78: (supl. I) 140-149.
- 8.-Cranefield PF. Action potentials, after potentials and arrhythmias. *Cir Res* 1977; 41: 415-423.
- 9.-Braunwald E. Mechanism of action of calcium channel blocking agents. *N Engl J Med* 1983; 307: 1618-1626.
- 10.-Sugimoto T, Ishikawa T, Kasenok K. Electrophysiologic effects of diltiazem, a calcium antagonist, in patients with impaired sinus or atrioventricular node function. *Angiology* 1980; 31: 700-709.
- 11.-Lanthrop DA, Valle-Aguilera JR, Millard RW. Comparative electrophysiologic and coronary hemodynamic effects of diltiazem, nisoldipine, and verapamil on myocardial tissue. *Am J Cardiol* 1982; 49: 613-620.
- 12.-Zipes DP, Fisher JC. Effects of agents that inhibit the slow channel on sinus node automaticity and atrio ventricular conduction in the dog. *Cir Res* 1974; 34: 184-192.
- 13.-Lehmann HV, Hochrein H, Witt E. Hemodynamic effects of calcium antagonist. *Hypertension* 1983; 5: 1166-1173.
- 14.-Frishman WH, Charlats, Michelson EL. Calcium channel blockers in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1986; 58: 157-191.
- 15.-Ferlinz J, Easthope JL, Aronow WS. Effects of verapamil on myocardial performance in coronary disease. *Circulation* 1979; 59: 313-319.
- 16.-Belhassen B, Protmensch HH, Laniado S. Response of recurrent sustained ventricular tachycardia to verapamil. *Br Heart J* 1981; 46: 679-687.
- 17.-Dates HF, Stoker LM, Stokes GS. Verapamil as a hypotensive agent. A comparison in the anesthetized rat with hydralazine, diazoxide and nitroprusside. *Clin Exp Hypertens* 1979; 1: 473-485.
- 18.-Belz GG, Doering W, Mundes R. Effect of various calcium-antagonist on level and renal clearance of digoxin. *Circulation* 1981; 64: (supl) IV 24.
- 19.-Pedersen KE, Dorph-Pedersen A, Hoidt S. Digoxin-verapamil interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 311-318.
- 20.-Schwartz JB, Keefed, Kates RE. Acute and chronic pharmacodynamic interaction of verapamil and digoxin in atrial fibrillation. *Circulation* 1982; 65: 1163-1166.
- 21.-Pedersen KE, Dorph Pedersen A, Huidt S. Effect of nifedipine on digoxin kinetics in healthy subjects. *Clin Pharmacol Therap* 1982; 32: 562-566.
- 22.-Schwartz JB, Migliore PJ. Effect of Nifedipine on serum digoxin concentration and renal digoxin clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36: 19-22.
- 23.-Krebs R. Adverse reactions with calcium antagonist. *Hypertension* 1983; 5 (supl II): 125.
- 24.-Saltzman LS, Kates RA, Nurfleet EA. Hemodynamic interaction of diltiazem-dantrolene. *Anesthesiology* 1984; 61: A-11
- 25.-Saltzman LS, Kates RA, Corke RC. Hyperkalemia and cardiovascular collapse after verapamil and dantrolene administration in swine. *Anesth Analg* 1984; 63: 473-478.
- 26.-Nathan HJ, Laganier S, Dube L. Intravenous nifedipine to treat hypertension after coronary artery revascularization surgery. A comparison with sodium nitroprusside. *Anesth Analg* 1992; 74: 809-817.
- 27.-Ruegg PC, David D, Loria Y. Isradipine for the treatment of hypertension following coronary artery bypass graft surgery: A randomized trial versus sodium nitroprusside. *Eur J Anesthesiol* 1992; 9: 293-305.
- 28.-Underwood SM, Davies SW, Feneck RO. Comparison of isradipine with nitroprusside for control of blood pressure following myocardial revascularization; effects on hemodynamic, cardiac metabolism and coronary blood flow. *J Cardiovasc Anesth* 1981; 5: 348-356.
- 29.-David D, Dubois C, Loria Y. Comparison of nicardipine and sodium nitroprusside in the treatment of paroxysmal hypertension following aorto coronary bypass surgery. *J Cardiothorac and Vasc Anesth* 1991; 4: 357-361.
- 30.-Merin RG. Slow channel inhibitors, anesthetics, and cardiovascular function. *Anesthesiology* 1981; 55: 198-200.
- 31.-Komai H, Rusy BF. Effect of halothane on rested-state and potentiated-state contractions in rabbit papillary muscle: Relationship to negative inotropic action. *Anesth Analg* 1982; 61: 403-409.
- 32.-Price HL, Ohnishi ST. Effects of anesthetics on the heart. *Fed Proc* 1980; 39: 1575-1579.
- 33.-Altura BM, Altura BT, Carella A. Vascular smooth muscle and general anesthetics. *Fed Proc* 1980; 39: 1584-1591.
- 34.-Blanck TJ, Thompson M. Calcium transport by cardiac sarcoplasmic reticulum: Modulation of halothane action by substrate concentration and pH. *Anesth Analg* 1981; 60: 390-394.
- 35.-Atlee JI, III, Alexander SC. Halothane effects on conductivity of the AV node and His-purkinje system in the dog. *Anesth Analg* 1977; 56: 378-386.
- 36.-Brichard G, Zimmermann PE. Verapamil in cardiac dysrhythmias during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1970; 42: 1005-1012.
- 37.-Khan A, Langley SJ, Mullins FGP, Dixon JS, Toon S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine at

- steady-state during concomitant administration of cimetidine or high ranitidine. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32:519-522.
- 38.-Ahmed JH, Grant AC, Rodger RSC, Murray GR, Elliott HL. Inhibitory effect of uraemia on the hepatic clearance and metabolism of nicardipine. *Br J Clin Pharmacol*. 1991; 32: 57-62.
- 39.-Achike FI, Dal S. Cardiovascular responses to nifedipine in anaesthetized rats with abnormal blood gas/pH levels. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991; 18:223-230.
- 40.-Bush Sorensen M, Sjostrad H, Sengelov H, Tiefenthal Thrane M. Influence of short term verapamil treatment on glucose metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 401-404.
- 41.-Krempf M, Ranganatan S, Ritz P, Garnier JM, Charbonnel L. Effect of nifedipine on glucose potentiation of the acute insulin response to arginine in non-insulin-dependent diabetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 411-415.
- 42.-Tanaka Y, Kashowagi A, Ogawa T, Abe N. Effect of verapamil on cardiac protein kinase C Activity Rats. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 200: 353-356.
- 43.-Savage S, Miller LA, Schrier RW. The future of calcium channel blocker therapy in diabetes mellitus *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (suppl I) S19-S24.
- 44.-Fenakel K, Fenakel G, Appelman Z, Lurie S, Katz Z, Shoham Z. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 331-337.
- 45.-Olga Crizanova, Ronald Diebold, Philippe Lory, Arnold Schwartz. Molecular Aspects and Diversity of Voltage-Dependent Calcium Channels. *Circulation* 1993; 87: VII-44 - VII-48.
- 46.- Schwartz A. Receptors for Calcium Antagonist. *The Am J Cardiol* 1988; 62:3-G - 5-G