

La pertinencia de la nifedipina de acción prolongada en el metabolismo hepático de la población mexicana

José Antonio Palma-Aguirre* María Campos-Lara* Adolfo Chávez-Negrete**

Generalidades

La nifedipina es una dihidropiridina bloqueadora de los canales de calcio, cuya acción fisiológica principal es inhibir el ingreso transmembranal de los iones de calcio extracelulares a través de las membranas de las células miocárdicas y de las células del músculo liso vascular, sin cambios importantes en las concentraciones séricas del calcio.¹

La nifedipina oral fue comercializada inicialmente como una cápsula de gelatina blanda con 10 mg de nifedipina disuelta en una solución hidroalcohólica. Aunque esta formulación ha mostrado ser efectiva, su perfil farmacocinético no es el óptimo. Por esta razón, para mejorar dicho perfil, se han desarrollado tabletas de liberación prolongada con 20 y con 30 mg, esta última llamada GITS (siglas en inglés de Gastro-Intestinal Therapeutic System), y comprimidos de liberación controlada con 30 mg (nifedipina CC, del inglés Coat Core o núcleo recubierto), que actualmente se encuentran disponibles en Estados Unidos, en la Comunidad Europea y en México.¹

Las indicaciones clínicas de la nifedipina de liberación rápida aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), incluyen el manejo de la angina variante de Prinzmetal y la angina de pecho crónica estable. El manejo de la hipertensión arterial queda reservado exclusivamente a la nifedipina de liberación prolongada.²

La absorción de la nifedipina después de la administración oral es tan alta como del orden de 90%, pero su biodisponibilidad oral oscila entre 43 y 68%, debido al metabolismo presistémico de este calcio-antagonista a metabolitos inactivos. Este "efecto de primer paso" es atribuido principalmente al citocromo enzimático P450 CYP3A4 localizado dentro de las células hepáticas.¹

Además, otro factor contribuyente a esta baja biodisponibilidad, es la actividad enzimática metabólica que se realiza dentro de las células entéricas de la pared intestinal.¹

El uso crónico de la nifedipina de acción rápida (cápsula con 10 mg), administrada cada ocho horas por vía oral en el manejo de la hipertensión arterial moderada o severa, produce cambios continuos en la función hemodinámica, a resultas de un incremento rápido de las concentraciones plasmáticas, pero también un decremento relativamente rápido de las mismas, lo cual produce, por un lado, el mantenimiento inestable de la tensión arterial, y por el otro lado, la activación de los sistemas homeostáticos compensatorios, que a la larga producirán un descontrol de la tensión arterial que se traducirá en un incremento de la morbilidad cardiovascular de los pacientes hipertensos.

Nifedipina de acción prolongada

Los reportes de un posible incremento en el riesgo de mortalidad asociado con el uso de la nifedipina de acción rápida han producido un debate considerable en el área médica. Las formulaciones de liberación prolongada están diseñadas farmacéuticamente asumiendo que el efecto farmacológico está directamente relacionado con sus concentraciones plasmáticas.³ El retraso en la absorción de la nifedipina de acción prolongada induce una menor activación de las respuestas homeostáticas, incrementando su eficacia hipotensora. La activación simpática y sus efectos proisquémicos se han propuesto como los mecanismos dañinos de la nifedipina, por lo que la presentación de acción corta, y no la de acción prolongada, estaría implicada en el incremento del riesgo por el uso de este antagonista de calcio.³

*Unidad de Investigación Médica en Farmacología, Hospital de Especialidades,

**Unidad de Investigación Clínica, Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. José Antonio Palma Aguirre. Unidad de Investigación Médica en Farmacología. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS Apartado postal 73-032. 03020. México, D. F.

En vista de que las concentraciones plasmáticas muy altas representan un gran riesgo, debe evitarse el uso de las preparaciones de nifedipina de acción corta y, sin lugar a dudas, existe suficiente evidencia tanto farmacodinámica como farmacocinética, para establecer que las formulaciones con nifedipina de liberación rápida y de liberación prolongada no pueden considerarse terapéuticamente análogas, ya que esta última ofrece una mayor seguridad y mejor eficacia terapéutica que la de acción corta.

Características farmacocinéticas e implicaciones clínicas de la nifedipina en mexicanos

Un aspecto que permite establecer precauciones adicionales sobre el uso de la nifedipina, es el hecho de la publicación de importantes observaciones en la farmacocinética de este calcio-antagonista en sujetos mexicanos.^{4,5}

Se han documentado variaciones interétnicas de la nifedipina, se encontró que las concentraciones plasmáticas de este medicamento después de su administración oral en sujetos caucásicos son más bajas que aquéllas observadas en mexicanos⁵ y en sudasiáticos.⁶ De hecho, se ha sugerido que tal variabilidad interétnica tiene relación con un polimorfismo genético del metabolismo de la nifedipina. También se ha propuesto que los hábitos nutricionales están involucrados en las diferencias poblacionales encontradas en la farmacocinética de la nifedipina, ya que ciertos comestibles, como el jugo de toronja, incrementan la biodisponibilidad oral del medicamento.

Existe evidencia de que las diferencias étnicas en la farmacocinética son debidas a variaciones en la depuración sistémica de la nifedipina, vía metabolismo hepático (citocromo P-450, CYP 3A4). Se observó que después de la administración intravenosa de nifedipina, el valor del área bajo la curva de concentración-tiempo fue más bajo en caucásicos que en sudasiáticos, después de la administración oral de nifedipina.^{5,6} La existencia de un metabolismo reducido de la nifedipina en sujetos mexicanos, implica que su uso clínico en los pacientes debe ser cauteloso, incluso es recomendable considerar un ajuste en la dosis al prescribir su administración.

La importancia de la relación "pico/valle".

La estimación de la efectividad acorde a la relación "pico/valle", por ejemplo la evaluación del efecto farmacológico al momento final del periodo de dosificación (predosis) comparado con el efecto que se presenta durante su pico máximo, resulta de mucha utilidad. De hecho, es

aconsejable en la práctica clínica del tratamiento de la hipertensión arterial la determinación de la tensión arterial al momento final del periodo de dosificación, más que durante el pico de efectividad del medicamento, como frecuentemente es practicado. Los medicamentos de liberación prolongada y/o con vida media larga son particularmente útiles.⁷

El efecto antihipertensivo de los antagonistas de calcio del grupo de las dihidropiridinas está altamente correlacionado con la concentración plasmática del medicamento. Estos agentes reducen la tensión arterial primariamente por medio de vasodilatación arteriolar. Las formulaciones que se absorben más rápido como la cápsula de nifedipina, prontamente producen una marcada caída de la presión sanguínea, lo cual tiende a producir un incremento reflejo en la actividad simpática nerviosa a través de los barorreceptores. Estas formulaciones de liberación rápida están más asociadas con efectos adversos vasodilatadores como enrojecimiento, palpitaciones, edema maleolar, cefaleas y mareos, que las formulaciones de acción prolongada. El vínculo entre farmacocinética, farmacodinamia y efectos adversos se convierte en un aspecto más evidente cuando se estudian los agentes de acción prolongada como la tableta de amlodipina y las formulaciones GITS o CC de la nifedipina. Estos antihipertensivos tienen una relación "pico/valle" que se aproxima a 1, con lo cual se ejerce un efecto antihipertensivo uniforme en los intervalos de dosificación. Además, están asociados con pocos efectos adversos como consecuencia de una menor estimulación refleja de los barorreceptores. El resultado neto se observa como una mejor eficacia terapéutica y una mayor tolerabilidad a estos compuestos por parte del paciente,⁷ aspecto que resulta de gran utilidad en la población mexicana, tal como ya fue descrito.

Conclusiones

1. Debe evitarse la nifedipina de acción corta (cápsula) en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica, y restringirse su uso exclusivamente al manejo de la angina variante de Prinzmetal y de la angina crónica estable. Su uso debe ser cauteloso en la población mexicana, donde los niveles plasmáticos son más altos que en sujetos caucásicos, debido a una reducción en la depuración del medicamento.
2. El uso de la nifedipina de acción prolongada en el manejo de la hipertensión arterial sistémica queda reservado exclusivamente para aquellos pacientes que no responden adecuadamente o no toleran el tratamiento antihipertensivo o antianginoso de primera línea (diurético o bloqueadores

- beta adrenérgicos, y nitritos orgánicos, respectivamente), o cuando existan indicaciones especiales de su uso.
3. Hasta el momento no existe suficiente evidencia clínica que permita considerar riesgoso el uso de la nifedipina de liberación prolongada en el manejo terapéutico alternativo de la hipertensión arterial moderada a severa, ya que esta formulación posee un perfil farmacodinámico totalmente diferente al de la nifedipina de liberación rápida.

Referencias

1. **Palma-Aguirre JA, Castañeda-Hernández G, Chávez-Negrete A, Ponce-Monter H.** Nifedipina. Farmacocinética e indicaciones terapéuticas. *Rev Med IMSS* 1999;37:47-58.
2. American Hospital Formulary Service. Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists, Inc. Maryland. 2001. p. 1637-1643.
3. **Palma-Aguirre JA, Montoya-Cabrera MA, du Souich P, et al.** Discrepancy between bioavailability and hypotensive effect of oral and sublingual nifedipine. *Am J Ther* 1995;2:3-9.
4. **Castañeda-Hernández G, Hoyo-Vadillo C, Palma-Aguirre JA, Flores-Murrieta F.** Pharmacokinetics of oral nifedipine in different populations. *J Clin Pharmacol* 1993;33:140-145.
5. **Castañeda-Hernández G, Palma-Aguirre JA, Montoya-Cabrera MA, Flores Murrieta F.** Interethnic variability in nifedipine disposition: reduced systemic plasma clearance in Mexican subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41:433-434.
6. **Ahsan CH, Renwick AG, Waller DG, et al.** The influences of dose and ethnic origins on the pharmacokinetics of nifedipine. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54:329-338.
7. **Myers MG.** Dihydropyridine calcium antagonists and the trough: peak ratio; focus on adverse effects. *J Hypertens Suppl* 1994;12(8):S73-S77.

