

El riesgo de infarto de miocardio asociado al uso de nifedipina

Recientemente un amplio estudio ha sugerido que los bloqueadores de los canales del calcio se asocian a un riesgo especialmente elevado de infarto de miocardio, en comparación con otros antihipertensivos.¹ Este estudio se añade a algunas sospechas que ya insinuaban una posible relación causal entre algunos de estos fármacos y el infarto.^{2,3} Dado que los bloqueadores de los canales del calcio se utilizan ampliamente en el tratamiento de la hipertensión arterial, esta cuestión ha sido objeto de opiniones fuertemente contrapuestas.

Bloqueadores del calcio e hipertensión

Durante los años ochenta se publicaron algunos ensayos clínicos sobre el tratamiento de la hipertensión, que indicaban que los diuréticos a dosis elevadas tenían un efecto beneficioso menor de lo esperado, en cuanto a la reducción de la morbilidad y la mortalidad por enfermedad coronaria entre los adultos de edad mediana. Además, diversos estudios sugirieron que los diuréticos pueden modificar desfavorablemente el perfil lipídico. En 1988 la eficacia de los bloqueadores de los canales del calcio y de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) para disminuir la morbimortalidad por cardiopatía isquémica y por accidente vascular cerebral no había estado demostrada en ensayos clínicos controlados. A pesar de ello se publicaron algunas recomendaciones que incluían cuatro grupos terapéuticos como antihipertensivos de primera línea: diuréticos, bloqueadores α -adrenérgicos, IECA y bloqueadores de los canales del calcio. Apartir de ese momento, el consumo de bloqueadores del calcio experimentó un aumento notable; en Estados Unidos durante 1992 representaron aproximadamente una tercera parte de los fármacos prescritos a enfermos hipertensos que habían iniciado el tratamiento durante ese mismo período.⁴ En Cataluña su consumo aumentó en un 50% entre 1989 y 1991.⁵

La promoción del uso de bloqueadores de los canales del calcio en enfermos hipertensos no se basaba en los resultados de ensayos clínicos sobre la prevención secundaria del infarto de miocardio; estos ensayos no sugerían ninguna reducción de la morbilidad ni de la mortalidad⁶ y sus resultados desaconsejaban el uso de estos fármacos en esta indicación.^{2,7} Más bien, se basó en un supuesto efecto más favorable sobre el perfil lipídico y sobre la hipertrofia ventricular izquierda, así como en el análisis de subgrupos de algún ensayo clínico, un método no óptimo para evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas. Sin embargo, estas supuestas ventajas no han sido confirmadas en ensayos clínicos posteriores.⁸

Nifedipina y enfermedad coronaria

Se han realizado ensayos clínicos controlados para evaluar tanto la incidencia de complicaciones como la mortalidad en enfermos con angina inestable e infarto de miocardio tratados con bloqueadores de los canales del calcio. Dado que la mayoría de ensayos han incluido un número limitado de pacientes y no tienen suficiente poder estadístico para detectar efectos beneficiosos o perniciosos moderados, se han realizado diversos metanálisis con el fin de conocer su efecto global.

Uno de estos metanálisis concluye que los bloqueadores del calcio no aportan ningún efecto beneficioso sobre la aparición de infarto, su extensión, la incidencia de reinfarto ni la mortalidad.² Un metanálisis más reciente sugiere que la mortalidad, tiende a ser superior (aunque sin significación estadística) entre los enfermos tratados. Sin embargo, el análisis por subgrupos farmacológicos revela que el riesgo podría ser superior con los bloqueadores del calcio que aumentan la frecuencia cardíaca (como las dihidropiridinas, grupo

que incluye la nifedipina), y que también es superior entre los enfermos que han recibido dosis más elevadas de nifedipina de acción corta (>80 mg al día).⁹

Se han propuesto diversos mecanismos para explicar los efectos nocivos de la nifedipina, como su efecto proisquémico, el efecto inotrope negativo, el efecto arritmogénico secundario a la estimulación simpática o la hipotensión marcada.⁹

El estudio que levantó polvareda

Se trata de un estudio de casos y controles que se realizó entre los afiliados a una mutua de asistencia médica en Estados Unidos.¹ Con el objetivo de evaluar la asociación entre el tratamiento antihipertensivo y la incidencia de infarto de miocardio, se incluyeron 623 enfermos hipertensos sometidos a tratamiento farmacológico y con un diagnóstico de infarto agudo de miocardio. Se compararon los fármacos que tomaban estos pacientes con los consumidos por 2.032 controles hipertensos (sin infarto) elegidos al azar y apareados por edad y sexo. Se excluyeron los que habían iniciado el tratamiento menos de 30 días antes de la entrevista, con el fin de evitar la confusión que podrían producir los efectos iniciales observados al comienzo del tratamiento de la hipertensión.

En un primer análisis se comparó el riesgo de infarto de miocardio entre los usuarios de bloquea-

dores de los canales del calcio con el riesgo entre los usuarios de diuréticos solos. El uso de bloqueadores de los canales del calcio con o sin diuréticos se asocia a un aumento de entre un 58 y un 70% del riesgo de sufrir un infarto de miocardio, si se compara con el uso de diuréticos.

En un segundo análisis se compararon los casos con los controles que estaban tomando o bien un bloqueador de los canales del calcio o bien un bloqueador β -adrenérgico. Después de ajustar según diversos factores de riesgo, se observó que el uso de un bloqueador del calcio se asociaba a un aumento del riesgo de infarto de miocardio tanto en enfermos con patología cardiovascular (riesgo incrementado en un 61%) como en enfermos sin esta patología (riesgo incrementado en un 60%).

Es particularmente significativo que con los bloqueadores β -adrenérgicos el riesgo tiende a disminuir al incrementar la dosis, pero con los bloqueadores del calcio se incrementa a medida que aumenta la dosis. (véase la figura 1).

Aunque la población de casos era comparable a la de controles en la mayoría de las variables analizadas, es preciso destacar que había algunas diferencias entre los dos grupos en la frecuencia de algunos factores de riesgo. De todos modos, los autores ajustaron los riesgos por estas variables cuando hicieron los distintos cálculos y observaron que los resultados no se modificaban sensiblemente.

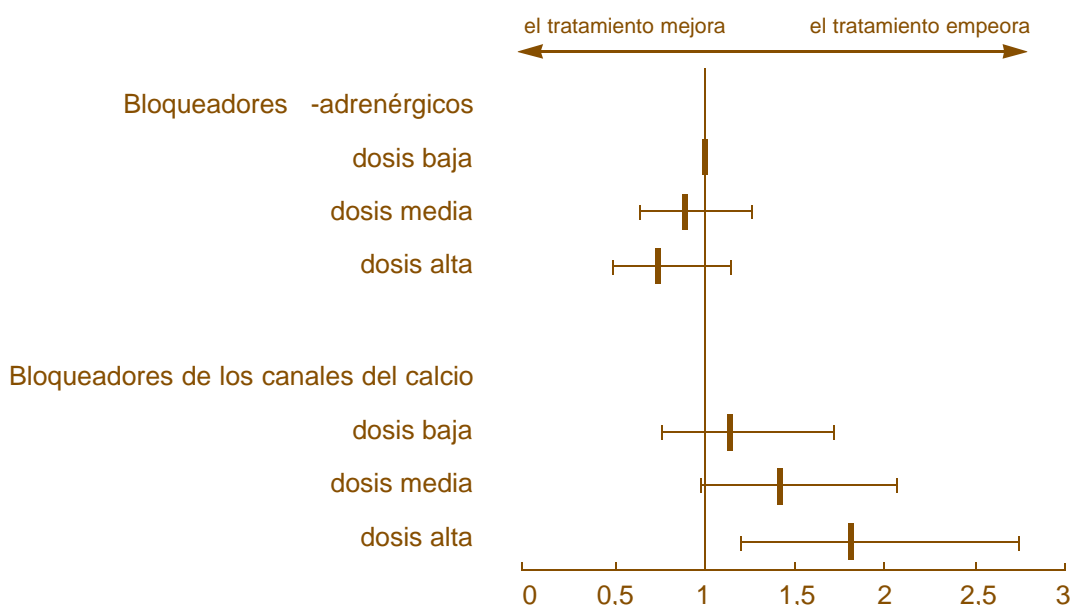


Figura 1.- Asociación entre infarto de miocardio y uso de bloqueadores de los canales del calcio en comparación con el uso de bloqueadores β -adrenérgicos. El valor del OR está ajustado por edad, sexo, hábito tabáquico, diabetes, nivel de hipertensión anterior al tratamiento, duración de la hipertensión, sedentarismo, angina, accidente vascular cerebral, claudicación, angioplastia coronaria, cirugía cardíaca de derivación coronaria, cirugía vascular periférica, endarterectomía carotídea y uso reciente de nitroglicerina. Un OR de 2 significaría que el riesgo de infarto es del doble; un OR de 1,5 significa que es un 50% más alto. En este análisis los bloqueadores β -adrenérgicos a dosis baja son la categoría de referencia (por tanto, con OR=1, y sin intervalo de confianza al 95%).

La farmacovigilancia y las cotizaciones en bolsa

Tal como decía un comentario sobre este estudio,¹⁰ sus resultados constituyen una mala noticia para el personal sanitario y para los enfermos hipertensos. De hecho, no se pueden hacer recomendaciones definidas a partir de un estudio observacional de casos y controles cuando el riesgo asociado al uso de un fármaco es pequeño o moderado (hay que tener en cuenta, no obstante, que en este caso la diferencia es del 60%). Sin embargo, hay que recordar que los únicos fármacos con los que se ha demostrado una reducción de la morbilidad cardiovascular (en términos de incidencia de infarto de miocardio y de accidente vascular cerebral) en pacientes hipertensos son los diuréticos tiazídicos y los bloqueadores α -adrenérgicos. En consecuencia, si no hay una prueba clara de eficacia y existe una fuerte duda sobre su seguridad, de momento hay que evitar el uso de bloqueadores de los canales del calcio en el tratamiento de primera línea de la hipertensión. En el *Butlletí d'Informació Terapèutica del SCS* se han publicado recientemente recomendaciones acerca de la selección del tratamiento antihipertensivo.¹¹

Poner en práctica esta recomendación no será fácil, porque los bloqueadores de los canales del calcio se prescriben ampliamente para el tratamiento de la hipertensión, y mueven unos 8.000 millones de dólares anuales.¹² De momento, cuando se presentaron los resultados preliminares del estudio de casos y controles en un congreso en Estados Unidos durante el mes de marzo, se produjo una caída del precio de las cotizaciones en bolsa de los principales laboratorios fabricantes de bloqueadores de los canales del calcio.¹³

La reacción de Bayer

El autor del metanálisis que indica que los bloqueadores de los canales del calcio, y en particular la nifedipina de acción corta, se asocian a un incremento de la mortalidad, que había presentado los resultados en el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, no fue convocado a la rueda de prensa posterior hasta poco antes de que ésta se iniciara. La revista *The Lancet* explicó que un directivo de Bayer AG de Alemania presionó a los organizadores para manipular el contenido de la rueda de prensa, haciendo comparecer a un médico norteamericano que se limitó a rechazar los resultados del metanálisis, pero sin aportar nuevos datos.¹² Además, Bayer pidió a otro especialista que redactara una carta favorable al uso de nifedipina en el tratamiento de la hipertensión, dirigida a los médicos

norteamericanos, pero esta carta fue impresa con papel de su departamento universitario y en ningún sitio figuraba el nombre de Bayer ("por error", según comentó la compañía más adelante).¹⁴

Para acabar de enturbiar esta cuestión, también según la revista *The Lancet*, recientemente se ha sabido que el Departamento de Sanidad norteamericano está investigando Miles, una compañía propiedad de Bayer, acusada de haber promovido un programa en 1993 en el que los farmacéuticos participantes recibían 35\$ por cada nueva prescripción de Adalat CC®.¹⁴



...Y otro estudio lo confirma

En noviembre de 1995 se publicó un tercer estudio, con métodos diferentes a los de los anteriores, que confirma básicamente los resultados y sugiere que el riesgo está relacionado sobretodo con la nifedipina. Se trata de un estudio prospectivo de cohortes, de cuatro años de duración, con 906 pacientes hipertensos de más de 70 años. La mortalidad fue más elevada con nifedipina (en un 70%) que con IECA, verapamil, o diltiazem, y era tanto más elevada cuanto más alta era la dosis de nifedipina.¹⁵

Conclusión

Los resultados de diversos metanálisis y de dos estudios observacionales, uno de casos y controles y uno de cohortes, sugieren que el uso de bloqueadores de los canales del calcio se puede asociar a un incremento del riesgo de infarto de miocardio en pacientes hipertensos o en pacientes con cardiopatía isquémica. Este riesgo parece superior para las dihidropiridinas —como la nifedipina— y parece aumentar a medida que aumenta la dosis. Mientras se esperan los resultados de los ensayos clínicos actualmente en curso y que presumiblemente aportarán más información sobre la seguridad a largo plazo de estos fármacos en esta indicación, hay que continuar considerando los diuréticos y los bloqueadores α -adrenérgicos como los antihipertensivos de primera línea.

Bibliografia

1. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, *et al.* *JAMA* 1995;274:620-5.
2. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. *Br Med J* 1989;299:1187-92.
3. Glasser SP, Clark PI, Lipicky RJ, Hubbard JM, Yusuf S. *JAMA* 1991;265:1550-4.
4. Psaty BM, Koepsell TD, David N, *et al.* *JAMA* 1995;273:1436-8.
5. Divisió d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries, Servei Català de la Salut. Anàlisi de la situació del Pla de Salut de Catalunya: utilització de medicaments. Barcelona, 1992.
6. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. *JAMA* 1988; 260:2088-93.
7. Anónimo. *Lancet* 1991;337:885-6.
8. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ, *et al.* *JAMA* 1993;270:713-24.
9. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. *Circulation* 1995;92:1326-31.
10. Buring JE, Glynn RJ, Hennekens CH. *JAMA* 1995;274:654-5.
11. Anónimo. *Bull Inf Ter SCS* 1995;9:29-34.
12. Horton R. *Lancet* 1995;346:586-7.
13. Anónimo. *Scrip* 1995;2008:24.
14. Horton R. *Lancet* 1995;346:891-2.
15. Pahor M, Guralnik JM, Corti MCh, Foley DJ, Carbonin P, Havlik RJ. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:1191-7.

Especialidades que contienen nifedipina: Adalat®, Cordilan®, Dari®, Dilcor®, Nifedipino Ratiopharm®, Pertensal®.

Comentamos otras dihidropiridinas comercializadas en España, sobre las que no hay datos sobre riesgo de infarto de miocardio, aunque es muy probable que este efecto adverso sea de grupo farmacológico, y por tanto se asocie a todas ellas:

Amlodipina: Astudal®, Norvas®. **Felodipina:** Fensel®, Perfudal®, Plendil®, Preslow®. **Isradipina:** Lomir®, Vaslan®.

Lacidipina: Lacimen®, Lacipil®, Motens®. **Nicardipina:** Dagan®, Flusemide®, Lecibral®, Lincil®, Lucenfal®, Nerdipina®, Nicardipino Ratiopharm®, Nicardipino Seid®, Vasonase®, Vatrassin®. **Nimodipina:** Admon®, Brinal®, Calnit®, Kenesil®, Modus®, Nimotop®, Remontal®. **Nisoldipina:** Cornel®, Syscor®. **Nitrendipina:** Baypresol®, Gericin®, Monopress®, Niprina®, Nitrendipino Ratiopharm®, Sub Tensin®, Tensogradal®, Trendinol®, Vastensium®.

Si no tiene tarjetas a mano

Si no tiene tiempo para rellenarlas

Si no tiene un buzón cerca...

Ahora también puede notificar por teléfono

También puede notificar las sospechas de reacciones adversas que diagnostique llamando al teléfono **(93) 427.46.46**. También puede utilizar este número si desea hacer cualquier consulta relacionada con cuestiones de terapéutica.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redacción y coordinación** Montserrat Bosch.

Comité editorial Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Xavier Carné, Eduard Diogene, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron 119-129, 08035-Barcelona. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y persigue la promoción de un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones: España, 2.000 ptas; extranjero 16 \$.

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Esta publicación se realiza con la ayuda del



Servei Català
de la Salut



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a l'Institut Català de Farmacologia.