

**REAL ACADEMIA DE FARMACIA
DE BARCELONA**

**SESION INAUGURAL DEL CURSO
1986**

Artículo 47 del Reglamento

La Academia no se hace solidaria de las opiniones científicas expuestas en sus publicaciones, especificándose esta norma en la contraportada de las mismas.

DISCURSO INAUGURAL

por el Muy Ilre. Dr. Don

JOSE ANTONIO SALVÁ MIQUEL

Académico Numerario

Calci i Antagonistes del Calci.
Una nova perspectiva terapèutica

Excm. Sr. President
Excms. i Ilms. Srs.
Molt Ilustres Srs. Acadèmics
Sres. i Srs.:

Em plau dirigir-me a tots vostès per encàrrec estatutari d'aquesta Acadèmia per fer i transmetre el discurs de la Sesió inaugural del curs 1986.

Amb el permís de tots vostès em permetré doncs exposar el tema següent:

CALCI I ANTAGONISTES DEL CALCI. UNA NOVA PERSPECTIVA TERAPÈUTICA.

El calci és, com és ben sapigut, un element indispensable per a la vida. Aquest catió es troba a totes les cèl·lules vives i, en proporció relativa molt semblant, amb els altres cations fonamentals: sodi i potasi. Si comparem les proporcions de ClNa , ClK i Cl_2Ca a l'aigua de mar, el plasma sanguini de granota i el plasma sanguini de l'home veurem que la relació de les concentracions, roman essencialment constant.

Relació concentracions NaCl : KCl : CaCl_2

Aigua de mar	100: 2,2: 2,3
plasma de granota	100: 2,4: 1,6
plasma humà	100: 1,7: 1,1

naturalment, les concentracions absolutes son molt diferents, però les relacions ens fan veure que les cèl·lules recorden el seu origen en un medi marí. Des del principi de la fisiologia moderna es veié que els teixits no podien sobreviure en un mitjà carent de calci (sol·lucions de Ringer, Krebs, etc.) i que la disminució del calci en el líquid de perfusió, disminuïa la contractibilitat de la fibra muscular isolada. Això trobà aplicació en el Ringer hipocàlcic de Jalón.

Les funcions del calci son múltiples. Hi ha, en primer lloc, un *calci estructural*, que dona rigidesa a l'esquelet i que el troben ja amb aquesta funció en els cucs marins i els molusques. Aquest calci estructural serveix ensems com a dipòsit del catió, ja que pot haver-hi un intercanvi entre el calci estructural i el calci del líquid extracel·lular. Això explica la osteomalàcia de la gestant que no reb prou calci alimentici. L'esquelet conté vora el 90% del calci de l'organisme.

Les importants accions del *calci funcional* depenen de l'existència d'unes concentracions definides de calci extra i intracel·lulars. La concentració en els líquids extracel·lulars es manté mitjançant un complicat sistema hormonal-vitaminic que regula l'absorció, l'eliminació i la movilització o amagatzament del calci contingut en els reservoris. D'això s'encarreguen dues hormones, la

parathormona i la tirocalcitonina, i una vitamina, la D que, pot ésser, podríem considerar una hormona més, doncs en la majoria dels animals no té caracter exògen. La concentració citoplasmàtica es regulada per un sistema d'entrada i sortida de calci, regulat per diversos mecanismes. L'entrada es fa mitjançant l'activació de canals de calci-estructures especials de la membrana— que poden ésser voltaje dependents o lligats a un receptor; també és important l'intercanvi sodi-calci. Dintre de la cel·lula, el calci, segons les necessitats, es fixat o alliberat per organel·les intracel·lulars —mitocondries, reticul sarcoplàsmic—. Finalment, la sortida depen de mecanismes actius com la bomba de Ca que en treu dues molècules, consumintne una de ATP i l'intercanvi calci-sodi.

Les funcions del calci son tan importants, que no hi ha cel·lula en quin funcionament no intervingui. Destaquen entre les seves funcions l'acoplament excitació-contracció en la fibra muscular i l'acoplament estimulació-secreció en la majoria de les glandules exocrines i endocrines. També la alliberació de mitjadors neurovegetatius i autocoïds depenen de la presència de calci. Ben conegut és el paper del calci en la coagulació sanguínia i en agregació plaquetària. En gran nombre de sistemes bioquímics, el calci es comporta o com un activador de sistemes enzimàtics, o com inhibidor de inhibidors-unió calci-tropoina que permet l'unió actinamiosina— o, molt generalment, com a un “segón missatger”, que transporta l'ordre dada per la estimulació de un receptor.

Es pot comprendre que l'importància fisiològica del calci fes pensar en importants aplicacions terapèutiques i que durant molts anys, el calci fos un medicament d'ús freqüent. La realitat és que res queda de les indicacions clàssiques dels “calcis” i que, salvant casos concrets que ja veurem, una alimentació normal ens te que donar tot el calci que necessitem.

Les terapèutiques clàssiques del calci

Fa quaranta anys, hi havien a les farmàcies nombrosos preparats de calci. Injectables, comprimits, granulats i, fins i tot, supositoris. Quin objecte tenien?

Calci reconstituent. A tot el que estava feble o convalescent, l'ajudaven amb xarops de glicerofosfat de calci. Pot ésser que això beneficiés alguna osteoporosi o accelerés la curació d'una fractura ossia, però no gaire més.

Calci antituberculós. Veient que la curació natural de les lesions tuberculososes era la calcificació, es cregué que el calci seria bó per els tuberculosos. Vana il·lusió que contribuí a la mort resignada dels tuberculosos pre-antibiotics.

Calci hemostàtic. Abans d'una intervenció sagnant, o si hi havia un temps de coagulació allargat, es donava calci. Certament el calci -es necessari per a la coagulació normal, però abans de que una hipocalcèmia afectés la coagulació, hi havien ja greus trastorns neuro-musculars. Demés l'administració de calci, generalment en injecció, no modifica la calcèmia més que breus moments, en raó de la homeostasi fisiològica.

Calci antialèrgic. El calci té un cert efecte antiexudatiu el que feu s'utilitzés amplament en urticaries, eczemes i d'altres estats alèrgics. L'aparició dels antihistamínics primer i dels corticoïdes després, acabà amb l'ús del calci com antialèrgic i antiexudatiu específic. Encara s'utilitza amb aquesta finalitat com a medicació complementària.

Indicacions actuals del calci

El calci troba encara usos terapèutics racionals, malgrat que lo lògic és

rebre'l en l'alimentació normal. Però hi ha casos en que cal recórrer al calci farmacèutic.

Tetania hipocalcémica: El tractament immediat és l'administració de calci e.v. seguit de calci per via oral i vit. D.

Osteoporosi: En la prevenció de la osteoporosi senil, de l'embaràs ó de l'ús prolongat de corticoïds, el calci, generalment amb vit. D, troba indicació. També junt amb la vit. D en el raquitisme i per accelerar la curació de fractures ossias.

Dues intoxicacions per cations, troben en el calci el seu tractament específic. Son la hiperkalemia, deguda al abús de diuretics estalviadors de potassi, a la ingestió accidental de sals potàssiques ó a lesions cel·lulars amb un ronyo insuficient. La hiperмагниesiemia, més rara, i que pot produir-se per un consum excésiu de antiàcids magnésics, també es tracta per l'injecció de calci. En els dos casos s'utilitzen sals solubles per via venosa.

És poca, com veiem, la importància terapèutica del calci, en front de la seva decisiva importància fisiològica. En canvi, curiosament, els antagonistes de la seva entrada a la cel·lula han obert un important camp farmacològic. Però aquesta és una historia diferent que mereix ser comentada.

Antagonistes del calci

Fa més de cent anys que Sidney Ringer demostrà el paper vital del calci per a mantenir la contractibilitat del cor. Poc es pensava aleshores, que dificultar l'accés del calci a les cel·lules oferís tantes possibilitats terapèutiques. La historia dels antagonistes del calci comença en 1962, amb la introducció a Alemanya d'una substància, el *verapamil*, químicament relacionat amb la papaverina, i que semblava farmacològicament ésser un bon dilatador coronari. Fou un fisiòleg de Friburg, Albrecht Fleckenstein, qui, en 1964, mostrà que certes substàncies —com el ja citat verapamil, i un altre dilatador coronari, la prenilamina—, actuaven sobre el cor de mamífer aïllat e “in situ” de manera semblant al que feia la reducció del calci en el líquid de perfusió. Aquestes substàncies es caracteritzaven per:

- Disminuir la força contràctil sense canvis majors en el potencial d'acció.
- Reduir l'utilització de fosfat d'alta energia.
- Disminuir el consum d'oxigen.
- Ser neutralitzades fàcilment per l'administració adicional de calci, beta-adrenérgics o glicòsids cardiotònics. És a dir, substàncies que restauraven el suministre de calci al sistema contràctil.

Aquestes observacions feren creure a Fleckenstein, que l'acció inotrópica negativa d'aquestes substàncies devía interferir amb la funció acopladora excitació-contracció del calci, naixent així el concepte d'*antagonistes del calci* com a un nou principi farmacològic.

Estudis subsegüents del mateix grup d'investigadors demostraren que un gran nombre de substàncies com la nifedipina, fendilina, perhexilina, uns betabloquejadors i, fins i tot, barbitúrics, tenien en diferent grau acció antagonista del calci en l'acoplament excitació-contracció. Però entre aquestes substàncies n'hi havien d'una gran especificitat, mentre que d'altres poseien més o menys activitat antagonista del calci, però amb altres propietats, o sols eren antagonistes del calci de forma accessoria. Per exemple: la dosi de propanolol necessària per produir bloqueig dels canals lents de calci, es deu vegades superior a la necessària per el bloqueig beta, i l'adició de calci restaura la contractili-

tat sense afectar el bloqueig dels receptors beta-adrenèrgics. Demés, hi han bloquejadors beta molt actius, com el pindolol y el exprenolol que, pràcticament, no tenen acció antagonista del calci.

Partint d'aquestes diferències, Fleckenstein, i després altres, han classificat els antagonistes del calci en diferents grups. Fleckenstein els classifica en:

Antagonistes de gran especificitat, que inhibeixen del 90 al 100% de les corrents lentes de calci sense influir en la conductivitat al sodi. Són el *verapamil*, *diltiazem*, *nifedipina* i els seus derivats. Aquests són els propiament dits antagonistes del calci.

Antagonistes d'especificitat satisfactoria, que inhibeixen al 50 al 70% dels fluxes lents de calci, abans d'afectar els fluxes de sodi. Són la *prenilamina*, *fendilina*, *perhexilina* i altres. La seva utilització és gairebé exclusiva com a tractament de la insuficiència coronària.

Altres autors, com Speding, divideixen els antagonistes del calci en tres subgrups. El de gran especificitat de Fleckenstein el divideix en dues classes: 1) que compren les dihidropiridines, com la nifedipina i derivats; 2) que compren verapamil, diltiazem i semblants; 3) que conté els inhibidors de la calmodulina, proteïna citoplasmàtica que fixa calci, activant així la miosin-kinasa i permeten la contracció. A aquest grup pertanyen la cinnarizina, la fendilina, la pimozida i alguns neuroleptics com la clorpromazina.

El mecanisme d'acció dels antagonistes del calci, és bloquejar els canals lents de calci voltatge-dependents. Això condueix a una disminució de la contractibilitat de les fibres musculars cardíques i a una lentificació de l'activitat del nòdul sinusal, quina excitació es calcidependent. La nifedipina, a concentracions terapèutiques, no més té acció sobre la fibra llisa vascular, però no sobre el cor. Això, com veurem, estableix una certa diferència entre les indicacions preferents d'uns i altres antagonistes del calci.

És curiosa la evolució de les indicacions terapèutiques dels antagonistes del calci. Sorgeixen, com ja hem dit, amb la indicació de dilatadors coronaris, creient-se que el verapamil era un similar de la papaverina, i la prenilamina un adrenolític. Inicialment, verapamil i nifedipina —els dos més característics—, s'introduïren al mercat farmacèutic seguint la moda, exclusivament com a tractament de fons de la estenocardia. El verapamil conegué un cert èxit, però la nifedipina assolí poc camp. Calgué descobrir les propietats sobre els fluxes de calci per a que aquests fàrmacs despertessin interès. El verapamil es revelà un antiarrítmic important, especialment per a les arrítmies supraventriculars, i la nifedipina un excel·lent vasodilatador. A partir dels anys 70, els antagonistes del calci adquireixen importància i això motiva l'estudi de nous compostos i l'aparició al mercat farmacèutic de noves especialitats. Al mateix temps, l'experiència clínica augmenta i les indicacions dels antagonistes del calci creixen i, inclús, es preveuen possibles usos futurs.

Utilitat terapèutica dels antagonistes del calci

Hi ha indicacions ben establertes i altres que poden en el futur ser més o menys importants. Però solament les actuals ja justifiquen la importància dels antagonistes del calci com a terapèutica de primer ordre. Veïem, doncs, les aplicacions d'aquests fàrmacs.

Angina de pit. Junt amb els bloquejadors beta, els nitrats orgànics i els antagonistes del calci, constitueixen el tríode bàsic del tractament de l'angina de pit. Per al tractament de l'angina d'esforç els bloquejadors dels fluxes de

calci, amb acció predominantment cardíaca, com el verapamil o diltiazem, són d'elecció. El seu mecanisme d'acció és fonamentalment disminuir el treball cardíac, el que redueix les necessitats d'oxigen. Constitueixen una bona alternativa als beta bloquejadors, sobretot en pacients respiratoris, doncs no disminueixen la ventilació. En l'angina variant o per espasme, que pot apareixer en repòs, són preferibles els antagonistes de calci com la nifedipina, de poca acció cardíaca i molta acció vasodilatadora.

Arritmies. Les cèl·lules del nòdul sinusal i del nòdul auricular, depenen per a la seva despolarització de l'entrada de calci. Els inhibidors de calci tenen per aquest motiu, efecte en les arrítmies supraventriculars. Sols serveixen els inhibidors del calci que a dosis terapèutiques tinguin acció cardíaca, com el verapamil, el diltiazem i similars. A més de les taquicardies supraventriculars, els inhibidors de calci serveixen per a controlar la freqüència ventricular al disminuir la conducció auriculo-ventricular en l'aletèix i la fibril·lació auriculars. Per via venosa, el verapamil és d'una eficàcia extraordinària, retornant una taquicardia supraventricular a ritme normal en un o dos minuts.

Hipertensió arterial. Tots els inhibidors del calci són hipotensors, encara que hi han diferències en la intensitat de l'acció i el tipus de resposta. Actualment es creu que els inhibidors del calci, tenen un lloc en el tractament de tots els tipus de hipertensió, encara que, en principi, no ofereixen avantatges destacades enfront de terapèutiques més clàssiques com diurètics, betabloquejadors, alfa metil-DOPA, etc. El que és evident es que en el tractament de les emergències hipertensives, la nifedipina es el fàrmac d'elecció, conseguint per via sublingual efectes en pocs minuts. En els vells particularment, en els que els betabloquejadors poden tenir inconvenients greus, els inhibidors de calci poder ésser la medicació d'elecció. Es presten molt bé a tractaments de combinació amb betabloquejadors i/o diurètics.

Angina de pit, arrítmies supraventriculars i hipertensió, són les tres indicacions fonamentals dels inhibidors del calci, però n'hi han d'altres que mereixen considerar-se.

Altres indicacions dels inhibidors del calci. La multiplicat d'efectes dels inhibidors del calci sobre diferents sistemes fisiològics, explica que s'hagin observat respostes de possible utilitat terapèutica, tant a l'àrea cardiovascular, com a altres. Però la majoria d'aquestes indicacions necessiten encara estudis més aprofundits per veure si aventatjen el que ja es disposa.

Hipertensió pulmonar. Sembla que la nifedipina és útil per via sublingual en el tractament inicial, però no és massa segur que el tractament a llarg termini sigui sempre satisfactoria. Semblen haver-se obtingut bons resultats en hipertensió pulmonar primària associada a síndrome de Raynaud.

Insuficiència cardíaca. Com tots els vasodilatadors, els inhibidors de calci, sense acció cardíaca com la nifedipina, poden disminuir precàrrega i postcàrrega millorant així el treball del miocardi. La nifedipina augmenta així l'índex cardíac. Evidentment no es poden utilitzar els inhibidors de calci amb efecte inotrópic negatiu.

Insuficiència aòrtica. L'efecte de la nifedipina en els vasos de resistència disminueix la regurgitació en la insuficiència aòrtica i augmenta l'índex cardíac. Cal veure si l'efecte es manté en el tractament a llarg terme.

Malaltia de Raynaud. Era d'esperar que els inhibidors del calci amb més efecte vasodilatador, poguessin millorar l'estat circulatori a la malaltia de Raynaud, reduint els atacs d'isquèmia a les cames i millorant la perfusió san-

guinia. Els resultats inicials ho fan creure així. En tot cas, poden ésser uns altres agents útils en aquesta malaltia, junt als restants vasodilatadors.

Cirurgia de revascularització coronària (Bypass). L'utilització d'una solució cardioplègia, contenint nifedipina, sembla protegir el cor i evitar l'espasme que es produeix amb la revascularització.

Miscel·lània. Entre moltes altres indicacions, s'ha suggerit el possible ús dels antagonistes del calci en l'asma d'esforç, amb caracter preventiu; en la dismenorrea i el part prematur, en la migranya i en diversos espasmes de fibra llisa. Veiem doncs que aquests fàrmacs tenen gran quantitat d'accions i que, pot ésser, en introduir-se'n de nous, amb selectivitats tisulars diferents el camp s'agrandirà.

Els antagonistes de calci a que ens hem referit no tenen, a dosis terapèutiques, acció sobre el múscul esquelètic. Hem de mencionar però una substància, el dantrolé, que és un antagonista de la lliberació intracel·lular del calci i que té com principal indicació la relaxació muscular en estats espàstics i, sobretot, el tractament de la hipertermia maligna, alteració d'origen genètic que condueix en resposta a diferents estímuls —stress, anestèsia— a un augment de l'activitat del múscul amb hipertermia i mort.

El calci, el nostre vell conegut dels reconstituents de fa cinquanta anys, ha vist reconegut el seu gran paper a totes les activitats cel·lulars, però, curiosament, no han sigut els pro-calcificants sino els antagonistes del calci, els que han proporcionat un dels més importants progressos farmacoterapèutics d'aquests moments.

Moltes gràcies.