

## FARMACOCINETICA CLINICA DE LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO

JORGE SESIN<sup>1</sup>, JUAN TAMARGO<sup>2</sup><sup>1</sup> Cátedra de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba; Servicio de Nefrología, Hospital Nacional de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba;<sup>2</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, 28040 Madrid, España

**Resumen** Los antagonistas del calcio (A Ca) constituyen un grupo heterogéneo de fármacos, siendo su mecanismo de acción el de inhibir el flujo de entrada de Ca a través de los canales voltaje-dependientes tipo L de las membranas de las células excitables. Son moléculas muy liposolubles que tras su administración por vía oral se absorben muy bien (90-100%) sufren un importante efecto de primer paso hepático. Se unen en una alta proporción a las proteínas plasmáticas, presentan una amplia distribución tisular, se biotransforman rápidamente en el hígado y sólo una mínima parte se elimina sin modificar por orina. La mayoría de las dihidropiridinas son liposolubles, presentando valores de  $pK_a < 4$ , por lo que en pH fisiológico (pH 7,4), hasta el 95% de la molécula se encuentra en forma neutra, no-ionizada, atravesando fácilmente las membranas celulares a través de vías lipo e hidrofílicas y como consecuencia, sus acciones van a aparecer y desaparecer rápidamente. La amlodipina es una dihidropiridina, cuyo perfil farmacocinético difiere de otros A Ca. Debido a sus propiedades fisicoquímicas que le confieren un carácter básico ( $pK_a = 8.6$ ) e hidrosoluble, a pH fisiológico casi el 95% del fármaco se encuentra en estado ionizado, atravesando las membranas biológicas a través de vías lipofílicas, teniendo una alta afinidad por los fosfolípidos de membrana, con los que interacciona formando un enlace iónico. El fármaco se acumula a este nivel y desde ahí se difunde muy lentamente hacia su receptor en el canal de Ca. Esta lenta velocidad de asociación explica por qué los efectos vasodilatadores de la Amlodipina aparecen en forma gradual alcanzando su efecto máximo al cabo de 6-10 horas.

**Palabras clave:** nifedipina, amlodipina, lacidipina, antagonistas del calcio, farmacocinética

Para que un fármaco produzca sus acciones, es necesario que alcance una concentración adecuada en el tejido sobre el que ejerce su acción biológica. Esta concentración es la resultante del equilibrio entre su capacidad para:

a) Penetrar en el organismo a partir del lugar de aplicación, utilizando diversos mecanismos de transporte (absorción).

b) Alcanzar el plasma y distribuirse en los tejidos (distribución).

c) Ser eliminado del organismo a través de procesos de biotransformación y excreción por vías naturales.

Aquella parte de la farmacología que estudia estos cuatro procesos (absorción, distribución, biotransformación y eliminación) y nos permite conocer la cantidad de fármaco presente en su lugar de acción se denomina Farmacocinética.

Los antagonistas del Ca (A Ca) constituyen un grupo muy heterogéneo de fármacos cuyas acciones farmacológicas son consecuencia directa de su capacidad para inhibir el flujo de entrada de Ca a través de los canales voltaje-dependientes tipo L de las membranas de las células excitables<sup>1-3</sup>.

Recibido: 12-VI-1996

Aceptado: 29-X-1996

**Dirección postal:** Dr. Jorge Sesin, Cátedra de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Jacinto Ríos 571, 5000 Córdoba, Argentina

De acuerdo a su estructura química los A Ca se clasifican en tres grupos (Tabla 1): tipo verapamil (Grupo I), tipo nifedipina (II) y tipo diltiazem (III). Las diferencias químicas entre estos grupos afectan su interacción con los receptores y las membranas celulares, lo cual resulta en propiedades farmacodinámicas diferentes.

La Tabla 2 muestra que las características farmacocinéticas de los A Ca de la primera generación (nifedipina, verapamil, galopamil y diltiazem) o de la segunda (nicardipina, nipodipina, nisoldipina, nitrendipina, isradipina, felodipina) son muy similares.

TABLA 1.- Clasificación de los A Ca selectivos

Grupo I (tipo - verapamil):			
verapamil	tiapamil	galopamil	
anipamil	ronipamil	falipamil	
Grupo II (tipo - nifedipina):			
nifedipina	nicardipina	nimodipina	
nitrendipina	amlodipina	felodipina	
lacidipina	manidipina	niludipina	
nisoldipina	darodipina	isradipina	
oxodipina	mesudipina	niguldipina	
riodipina	fiordipina	iodipina	
Grupo III (tipo - diltiazem):			
diltiazem			

## 1. Absorción y biodisponibilidad

Los A Ca son moléculas muy liposolubles que tras su administración por vía oral se absorben muy bien (90-100%) a través de la mucosa gastrointestinal y, en particular, a nivel del yeyuno<sup>2-10</sup>. Sin embargo, todos los A Ca sufren un importante efecto de primer paso hepático, por lo que sólo una pequeña proporción (6-50%) de la cantidad total de fármaco absorbido alcanza el plasma; es decir, que la biodisponibilidad oral de estos fármacos es, en general, muy baja (Tabla 2).

Existen marcadas diferencias interindividuales en el efecto de primer paso hepático, lo que explica las importantes variaciones en biodisponibilidad y concentraciones plasmáticas (Cp) de los A Ca tras la administración oral de una misma dosis de fármaco. Ello dificulta la posible correlación entre Cp y efectividad terapéutica y obliga a ajustar la dosis individualmente a fin de obtener la respuesta terapéutica deseada. El comienzo de su acción por vía oral se inicia al cabo de 15-45 minutos (2 min por vía intravenosa y 5 min para la nifedipina por vía sublingual) y las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) al cabo de 30-120 minutos.

La velocidad de absorción de la nifedipina depende de la formulación galénica utilizada,

TABLA 2.- Características farmacocinéticas de los A Ca

Fármaco	Biodisponibilidad (%)	Vida Media (h)	Vd (l/Kg)	Unión a pp (%)	CTP (ng/ml)	
Diltiazem	41	5,1	4,5	4	98	50 - 300
Nifedipina	50	1,8	1,3	2	97	30 - 120
Verapamil	25	4,1	4,4	5	93	80 - 400
Nicardipina	30	5,7	1,2	0	98	20 - 200
Nimodipina	8	2,7	1,9	1	98	80
Nisoldipina	8	11,3	3,5	0	99	1 - 4
Nitrendipina	65	6,3	5,4	0	98	4 - 40
Felodipina	16	11,4	9,7	1	99	5 - 40
Isradipina	20	8,0	4,0	4	96	10
Lacidipina	25	8,0	3	4	95	2 - 3
Amlodipina	65	40,0	20	0	95	2 - 12

Vd: volumen de distribución. Fr: fracción de fármaco sin biotransformar por vía renal. pp: proteínas plasmáticas. CTP: concentraciones terapéuticas plasmáticas

alcanzándose ( $C_{max}$ ) más tarde tras la administración de tabletas (1,6-4,2 hs), que tras la administración de cápsulas (0,5-2,17 hs) aunque la biodisponibilidad oral es similar en ambas formulaciones<sup>11, 12, 13</sup>. El comienzo de la acción de nicardipina y felodipina también depende de la forma galénica utilizada, alcanzando su  $C_{max}$  al cabo de 30 min cuando se administran en forma de soluciones orales, de 1 h si es en forma de cápsula (nicardipina) o en tabletas (felodipina) y de 3 hs en el caso de formulaciones retardadas<sup>14, 15, 16</sup>. Tras administrar una formulación de nicardipina de acción sostenida (50 mg) se pueden observar dos picos en la curva de niveles plasmáticos, uno se alcanza al cabo de 1-2 hs y el otro 4-5 hs después de la toma; lo que ha sido atribuido a la presencia en la formulación de microgránulos de liberación rápida (25%) y lenta (75%).

Algunos A Ca se utilizan por vía intravenosa (i.v.) en el tratamiento de emergencias hipertensivas (nifedipina, nicardipina) o de taquicardias supraventriculares (verapamil)<sup>1, 2, 9, 17</sup>. Puesto que la vía i.v. evita parcialmente el efecto del primer paso hepático, las dosis que se precisan por dicha vía para obtener efectos farmacológicos similares son 15-40 veces menores que por vía oral<sup>5, 10, 18</sup>. Otra forma de evitar el efecto del primer paso hepático sería la de administrar A Ca por vía sublingual. Esta vía ha sido utilizada con la nifedipina en el tratamiento de urgencias y emergencias hipertensivas. Por vía sublingual aparecen niveles plasmáticos detectables al cabo de 5-10 min y se alcanzan ( $C_{max}$ ) al cabo de 30 y 120 min. Sin embargo, los efectos observados por esta vía parecen ser debidos, no a la absorción sublingual, sino oral. Así lo demuestra el hecho de que si la cápsula de nifedipina se tritura con los dientes, se coloca bajo la lengua y se traga la saliva, las  $C_{max}$  son mucho más elevadas y se alcanzan más rápidamente y el área bajo la curva (AUC) de niveles plasmáticos es mucho mayor que si la cápsula se mantiene en la mucosa sublingual pero se impide que el paciente trague la saliva<sup>19</sup>.

Una vez absorbidos por la mucosa digestiva, tanto las  $C_{max}$  como los efectos farmacológicos máximos se alcanzan al cabo de 25-45 min (Tabla 3). Este intervalo es aún menor cuando se administra por vía sublingual o i.v.)<sup>12-20</sup>. Esta rápida acción es sin duda ventajosa, ya que nos

TABLA 3.- Efectos temporales y dosificación de los A Ca

Fármaco	Comienzo de acción (min)	Efecto máximo (h)	Vida Media (h)	Dosis* (mg) (tomadas/día)
Diltiazem	15 - 30	1 - 2	5,1	40 - 120 (3)
Nifedipina	15	1 - 2	3,4	20 (3)
Verapamil	30	1 - 2	4,1	80 - 120 (3)
Nicardipina	30	0,5 - 1,5	5 - 7	5 - 30 (3)
Nimodipina	20	1	2,8	20 - 40 (3)
Nitrendipina	60	2	5 - 7	10 - 20 (1-2)
Felodipina	15 - 45	1	11,4	5 - 10 (2)
Lacidipina	30	1 - 2	8	2 - 4 (1)
Amlodipina	60	6 - 10	35 - 45	2,5 - 10 (1)

\*Dosis habitualmente utilizadas en el tratamiento de la hipertensión arterial

permite controlar en pocos minutos, emergencias hipertensivas o taquicardias supraventriculares y nodales. Sin embargo, el objetivo del tratamiento hipertensivo, es producir una reducción paulatina y gradual, no brusca y rápida, de la presión arterial<sup>1, 17</sup>. Una reducción brusca de la presión arterial activa mecanismos compensadores neuroendocrinos (tono simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona) que pueden:

a) Contrarrestar el efecto antihipertensivo del fármaco y producir una taquicardia reflejo, un efecto siempre indeseable en pacientes con cardiopatía isquémica.

b) Aumentar la incidencia de reacciones adversas (cefaleas, mareos).

Hasta la fecha no se ha observado en el hombre, una velocidad de absorción suficiente tras la aplicación transcutánea de soluciones, geles o parches, de ningún A Ca.

### 1.1 Efecto de los alimentos

La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal puede modificar la velocidad de vaciamiento gástrico e influir de forma importante en la velocidad de absorción de algunas dihidropirinas. La administración de cápsulas de nifedipina con los alimentos reduce la velocidad de absorción, alcanzándose  $C_{max}$  inferiores 2-3 hs

más tarde que cuando se administran tras una noche de ayuno<sup>13, 21, 22</sup>. Así pues, cuando la nifedipina se administra con los alimentos, su efecto antihipertensivo aparece más tarde y es menos marcado, por lo que en situaciones agudas (crisis hipertensivas y/o anginosas) en las que se requiere un rápido aumento en las Cp de los A Ca, el comienzo de sus efectos puede ser excesivamente lento<sup>19</sup>.

Otra formulación de nifedipina cuyas propiedades farmacocinéticas pueden modificarse si se administra con los alimentos es la denominada "bifásica", en la que se conjugan 5 mg de fármaco de liberación inmediata y 15 mg de liberación sostenida. Los alimentos retrasan el tiempo necesario para alcanzar las  $C_{max}$  (pasa de 2,4 a 3,8 hs) y reducen la vida media del fármaco (de 4,1 a 3 hs), lo que ha sido atribuido a que los alimentos retrasan el vaciamiento gástrico e incrementan la disolución de la tableta de nifedipina en el estómago de primer paso que sufre la nicardipina, disminuyendo su biodisponibilidad, sus  $C_{max}$  y el AUC<sup>14</sup>.

### 1.2 Tratamiento agudo vs crónico

La administración crónica oral de verapamil<sup>9, 23</sup> y diltiazem<sup>24, 25</sup> aumenta la biodisponibilidad, Cp y la vida media de ambos fármacos. Estos cambios han sido atribuidos a que:

1) El tratamiento crónico satura los sistemas enzimáticos hepáticos encargados de su biotransformación<sup>26</sup>; a favor de esta hipótesis está el hallazgo de que la velocidad de aclaramiento disminuye al aumentar las concentraciones plasmáticas.

2) Por su acción cardiodepresora, verapamil y diltiazem podrían reducir el flujo sanguíneo hepático<sup>9, 24, 27</sup> y su propia biotransformación (ver más adelante). Por tanto, en tratamientos crónicos deberían reducirse la dosis de verapamil y diltiazem, y si ello no es posible, aumentar el intervalo interdosis (p. ej. administrar el verapamil cada 12 hs). No existen variaciones en la farmacocinética de las dihidropiridinas en tratamientos agudos o crónicos<sup>4, 8, 10</sup>.

*Interacciones farmacocinéticas a nivel de la absorción digestiva.* Algunos fármacos antitumorales (adriamicina, cisplatino, ciclofosfamida, prednisona) reducen la absorción intestinal y las

Cp del verapamil, por lo que en enfermos tratados con estos antitumorales deberá incrementarse la dosis de éste último<sup>28, 29</sup>. El alcohol y el dipiridamol aumentan la absorción digestiva del diltiazem<sup>10, 28, 29</sup>.

## 2. Distribución

Los A Ca se unen en una alta proporción (85-99%) a proteínas plasmáticas (Tabla 2), preferentemente a la  $\alpha_1$ -glucoproteína ácida, y en menor grado albúmina y a diversas lipoproteínas<sup>3, 8, 10, 28</sup>. Por ello, la concentración de A Ca libre-activo dependerá de las concentraciones plasmáticas de  $\alpha_1$ -glucoproteína ácida<sup>12, 30</sup>. Diltiazem y dihidropiridinas no desplazan de su unión a proteínas plasmáticas a otros fármacos, tales como ácido acetilsalicílico, digoxina o anticoagulantes orales<sup>8, 10</sup>; sin embargo, el diltiazem puede desplazar al propranolol aumentando las Cp de fármaco libre. Lidocaína, disopiramida, propranolol y diazepam desplazan al verapamil de su unión a proteínas, aumentando sus Cp y sus efectos cardiodepresores.

El volumen de distribución de los A Ca oscila entre 1,8-6,8 l/kg (Tabla 2), lo que indica, teniendo presente que se unen a proteínas plasmáticas en un 95-99%, que estos fármacos presentan una amplia distribución tisular<sup>3, 8, 10, 28</sup>. Las máximas concentraciones se alcanzan en el hígado, riñón, pulmones y las mínimas en sistema nervioso central, testículos y músculo esquelético. Todos atraviesan las barreras hematoencefálica y placentaria. El paso del fármaco a través de la barrera placentaria puede producir un efecto cardiodepresor en el feto, por lo que se administrará con precaución en embarazadas<sup>9</sup>; el verapamil atraviesa la placenta, por lo que ha sido utilizado en el tratamiento de taquicardias fetales<sup>9</sup>. La alta unión a proteínas plasmáticas y el gran volumen de distribución de los A Ca explican porqué la hemodiálisis y la diálisis peritoneal no modifican sus características farmacocinéticas<sup>31, 32</sup>.

## 3. Biotransformación

La casi totalidad de la dosis de A Ca se biotransforma rápidamente en el hígado y sólo una mínima parte (1-4%) de fármaco se elimina

sin modificar por la orina<sup>5, 6, 8, 10, 28</sup>. Esta intensa biotransformación hepática no sólo es responsable de su pobre biodisponibilidad oral, sino también de su corta vida media. Como puede verse en la Tabla 2, nifedipina, verapamil, nimodipina y diltiazem presentan una vida media que no alcanza las 6 hs, siendo preciso administrarlos repetidamente (2-4 veces) a lo largo del día. Tan sólo nisoldipina y felodipina tienen una vida media que supera las 10 hs<sup>16, 33</sup>.

El *verapamil* se biotransforma en el hígado en norverapamil (que aún presenta un 22% de la potencia vasodilatadora del verapamil) y en un metabolito O-desmetilado de éste, que posteriormente es glucoconjugado<sup>6, 9, 20, 34</sup>. El *diltiazem* se biotransforma fundamentalmente por O-deacetilación, N-demetilación, sufriendo estos metabolitos posteriormente procesos de sulfo y glucoconjugación<sup>5, 23, 24, 25</sup>. El desacetildiltiazem, principal metabolito del diltiazem en el hombre, presenta un 40% de la potencia vasodilatadora y antiarrítmica del diltiazem. Algunos de estos metabolitos además son los responsables de las acciones antiagregantes plaquetarias del diltiazem<sup>19</sup>.

Las dihidropiridinas se transforman en más de un 95% en el hígado, donde se deshidrogenan en un análogo piridina inactivo, que posteriormente sufre procesos de hidrólisis u oxidación en sus grupos éster y se armoniza en la estructura dihidropiridina<sup>4, 7, 10, 28</sup>. Todos estos metabolitos son inactivos y se eliminan, fundamentalmente, por vía renal. La excepción es la nimodipina, que se biotransforma en metabolitos activos, por lo que su vida media aumenta de 2 hasta 20 hs en pacientes con insuficiencia renal grave<sup>35</sup>.

Se han descrito dos tipos de metabolizadores de la nifedipina, rápidos y lentos, asociados a un polimorfismo oxidativo de base genética<sup>36, 37</sup>. Los rápidos presentan una menor AUC (<500 µg/l) y una mayor excreción urinaria (25-70%) del metabolito hidroxicarboxilado que los lentos. Datos epidemiológicos indican que en Europa existe un 17% de metabolizadores rápidos<sup>37</sup>, mientras que en México predominan los lentos<sup>36</sup>. La nifedipina y algunas otras dihidropiridinas son muy fotolábiles y se oxidan a la luz del día, por radiaciones ultravioletas o por la luz de tubos fluorescentes; la degradación se evita usando fluorescentes de luz dorada o luz de yoduro sódico<sup>38</sup>.

### Factores que modifican las Cp y la vida media de los A Ca

Puesto que se biotransforman casi en su totalidad a nivel hepático, todos aquellos procesos fisiopatológicos o fármacos (cimetidina) que inhiban la actividad del sistema microsomal (citocromo P<sub>450</sub>) y/o reduzcan el flujo sanguíneo hepático aumentarán la biodisponibilidad, Cp, vida media y efectividad, así como la incidencia de reacciones adversas de los A Ca. La vida media de eliminación de verapamil, diltiazem y nifedipina aumenta hasta 12-16 hs cuando disminuye de forma importante la capacidad de biotransformación hepática, bien de manera fisiológica (ancianos) o patológica (cirrosis, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio)<sup>4, 5, 8, 10, 28, 36</sup>. En todas estas circunstancias se debe reducir la dosis de A Ca administrada o incrementar el intervalo interdosis<sup>9, 12, 18, 19</sup>. En presencia de insuficiencia hepática grave, existe además una reducción de los niveles de α1-glucoproteína ácida, lo que aumenta la fracción libre-activa de A Ca en sangre circulante y, por tanto, su efectividad terapéutica y la incidencia de reacciones adversas. La vida media del verapamil también se prolonga en pacientes con fibrilación auricular crónica, quizás como consecuencia de la disminución del volumen minuto y del flujo sanguíneo hepático que la taquiarritmia produce<sup>40</sup>.

Las características farmacocinéticas de los A Ca sufren importantes cambios en el anciano. Comparando la farmacocinética en pacientes jóvenes (26-46 años) y en ancianos (65 a 78 años), se observa que en estos últimos aumentan la biodisponibilidad oral, el AUC, las  $\dot{C}_{max}$  y la vida media de eliminación. Así, la vida media de la nifedipina aumenta de 4-6 hs en pacientes jóvenes, a 7-9 hs en ancianos<sup>12, 13, 23, 28</sup>. Ello es debido a que en el anciano disminuye el efecto de primer paso hepático como consecuencia de la reducción de la actividad del sistema de biotransformación hepático, del flujo sanguíneo hepático y de la absorción a través de la mucosa gastrointestinal. Si añadimos que el anciano tiene disminuidos los reflejos barorreceptores y que los mecanismos de compensación neuroendocrina, activados por la vasodilatación y la reducción de la presión arterial están parcialmente inhibidos, es evidente que la respuesta vasodilatadora de los

A Ca estará potenciada, apareciendo con mayor facilidad cuadros de hipotensión postu-ral<sup>39</sup>. Por tanto, en ancianos se realizará un estricto control de la pauta de administración, iniciando el tratamiento con la mínima dosis, que se irá incrementando de forma individual a la vista de la respuesta terapéutica.

Las Cp y la vida media de los A Ca disminuyen en pacientes tratados con fármacos inductores del sistema microsomal hepático: barbitúricos, sulfonamidas, etambutol, rifampicina, carbamazepina, difenilhidantoína, estradiol, corticoides y alcohol. Todas estas sustancias aumentan el efecto de primer paso y reducen las Cp y la intensidad/duración de los efectos de los A Ca, lo que obliga a duplicar la dosis a fin de mantener su efectividad clínica<sup>5, 6, 10, 29</sup>. Los inductores enzimáticos reducen menos la efectividad de verapamil y diltiazem, que presentan metabolitos activos, que la de las dihidropiridinas, que se biotransforman en metabolitos inactivos.

En fumadores disminuye la efectividad antianginosa de nifedipina y diltiazem<sup>6, 20, 28</sup>, a pesar de que las Cp de ambos fármacos son similares a las observadas en no fumadores. Esta menor efectividad podría explicarse porque el tabaco:

1. aumenta los niveles de  $\alpha$ 1-gluco proteina ácida, lo que reduce la fracción libre-activa del fármaco y agrava la cardiopatía isquémica.

2. es vasoconstrictor coronario y aumenta la frecuencia cardíaca y las demandas miocárdicas de O<sub>2</sub>. Por ello, es necesario incrementar la dosis de nifedipina y diltiazem si el paciente anginoso desea seguir fumando, si bien ello conllevará un aumento en la incidencia de reacciones adversas.

## Eliminación

Los metabolitos activos de verapamil y diltiazem se excretan principalmente por vía renal, pudiendo acumularse en tratamientos crónicos o en pacientes con insuficiencia renal grave<sup>5, 9, 28</sup>; en ambas situaciones deberá reducirse la dosis administrada o espaciar el intervalo entre las mismas. La formación de metabolitos activos es mayor cuando verapamil o diltiazem se administran por vía oral que por vía i.v., ello explica que la efectividad de estos fármacos varía según la vía de administración utilizada. Los metabolitos

inactivos de las dihidropiridinas se excretan también por vía renal, pero no existe correlación entre aclaramiento de creatinina y de dihidropiridinas, lo que indica que su excreción renal no se ve afectada por cambios en la velocidad de filtración glomerular<sup>31</sup>. Por tanto, no es necesario reajustar la dosis y/o la pauta de administración de las dihidropiridinas en pacientes con insuficiencia renal<sup>32</sup>.

La vida media de eliminación de las dihidropiridinas depende de la dosis, la forma galénica y la vía de administración utilizada. Así, cuando se comparan las curvas de niveles plasmáticos obtenidas tras la administración de nifedipina en tabletas y en cápsulas, se observa que ésta es más plana y de mayor duración tras la administración de cápsulas, alcanzándose C<sub>max</sub> menores (70 vs 175 ng/ml) y más tardías (al cabo de 2 hs) tras la administración de tabletas<sup>4, 12, 13</sup>. También existen diferencias en la vida media de eliminación, según que la nifedipina se administre en forma de cápsulas (3 hs), tabletas (5-11 hs) o por vía i.v. (1,5 hs)<sup>4, 11</sup>.

Cuando se administra en forma de cápsulas, la absorción de isradipina es más lenta, se alcanzan C<sub>p</sub> inferiores y la vida media es más corta (3,5 hs) que cuando se administra en forma de solución (6,7-7,5)<sup>14, 30</sup>.

## Desventajas de los A Ca clásicos

De todo lo expuesto se desprende que los A Ca de primera y segunda generación presentan, desde el punto de vista de sus propiedades farmacocinéticas, importantes desventajas:

1. Pobre biodisponibilidad oral lo que conlleva la aparición de marcadas variaciones interindividuales en las C<sub>p</sub> y en la efectividad del fármaco.

2. Por vía oral las C<sub>max</sub> se alcanzan muy rápidamente (entre 15-45 min), produciendo una respuesta vasodilatadora rápida y potente; sin embargo, el objetivo del tratamiento antihipertensivo no es producir una reducción brusca y rápida de la presión arterial, sino paulatina y gradual, a fin de reducir tanto la activación refleja de mecanismos neurohumorales compensadores (tono simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona) como la aparición de diversas reacciones adversas por exceso de vasodilatación (cefaleas, enrojecimiento cutáneo, taquicardia). Una vasodila-

tación excesiva puede además reducir la presión de perfusión coronaria y el flujo sanguíneo coronario, facilitar fenómenos de robo coronario y producir una excesiva activación neurohumoral.

3. Su vida media es muy corta (< 6 hs), por lo que deben administrarse 2-3 veces al día, lo que dificulta el seguimiento del tratamiento por el paciente hipertenso o anginoso. Tan solo nisoldipina, lacidipina y felodipina tienen una vida media que puede superar las 10 hs.

4. Carecen de selectividad vascular, siendo muchas veces imposible separar su acción vasodilatadora de la cardiodepresora.

5. Muchas dihidropiridinas son fotolábiles y poco hidrosolubles, lo que explica por qué hasta la fecha no se han obtenido formulaciones útiles para su administración por vía parenteral.

### Características ideales de los nuevos A Ca

De todo lo anterior se deduce que desde un punto de vista teórico se debería disponer de nuevos A Ca que presenten las siguientes características:

1. Mayor biodisponibilidad oral que permita alcanzar  $C_p$  estables más rápidamente y con mínimas variaciones interindividuales.

2. Aparición más gradual de su acción vasodilatadora, a fin de evitar reacciones adversas (cefealeas, rubor) y la activación de los mecanismos neurohormonales (taquicardia refleja).

3. Que su acción vasodilatadora aparezca a concentraciones a las que no depriman la contractilidad cardíaca (vasculoselectividad) e incluso que ésta aparezca en ciertos territorios vasculares (renal, coronario o cerebral) a concentraciones a las que no se modifique la presión arterial.

4. Vida media prolongada, que permita su administración una sola vez al día y su mejor aceptación por el paciente. Este último objetivo ha sido obtenido de 2 formas: una, modificando la formulación galénica de los A Ca (formulaciones de acción sostenida de nifedipina, verapamil o diltiazem), y otra, desarrollando nuevos A Ca que presenten vida media prolongada.

### Formulaciones de acción sostenida

En un intento de reducir la frecuencia de administración de los A Ca clásicos y de mantener  $C_p$  más constantes se han desarrollado preparaciones retardadas de verapamil, diltiazem y nifedipina. Como era de esperar la velocidad de absorción y las  $C_{max}$  se alcanzan más tarde (al cabo de 1,2-4 hs) que con las formulaciones rápidas (0,5-1,9 hs).

Las preparaciones retardadas de diltiazem se absorben más lentamente, por lo que la curva de absorción está más aplanada, la  $C_{max}$  es menor y el momento en que éstas se alcanzan pasa de 2 a 4-5 hs<sup>25</sup>. Sin embargo no se observan diferencias en el AUC, lo que sugiere que la cantidad de diltiazem que se absorbe es la misma.

La curva de niveles plasmáticos de las tabletas de nifedipina es mucho más plana y dura más que cuando se administra en forma de cápsulas<sup>13</sup>. Cuando se administra en forma de tabletas de acción retardada la velocidad de absorción de la nifedipina es muy lenta, habiéndose observado que incluso al cabo de 24-32 hs queda fármaco precipitado sobre la mucosa digestiva que aún no se ha absorbido<sup>4, 11</sup>. La vida media de las formulaciones de acción sostenida de nifedipina es muy variable (entre 3,8 y 16,9 hs), por lo que la bioequivalencia de las distintas formulaciones debe ser validada en cada caso<sup>12, 13, 36, 41</sup>.

Recientemente, se han introducido dos nuevas formulaciones de nifedipina. Una es la "bifásica" en la que se han asociado formas de liberación rápida ("fast") y de liberación mantenida ("slow") del fármaco. Con esta formulación se consigue, manteniendo la rápida aparición de sus efectos farmacológicos, prolongar la vida media de la nifedipina a fin de permitir 1-2 administraciones diarias<sup>41</sup>. La segunda formulación denominada GITS ("Gastrointestinal Therapeutic System") permite liberar a una velocidad controlada una suspensión de nifedipina al lumen gastrointestinal durante 24 hs. Esta liberación continuada se basa en un proceso de "push-pull" controlado osmóticamente<sup>42-43</sup>. En el intestino delgado el agua penetra a través de la membrana semipermeable que rodea la tableta, lo que expande ("pull") osmóticamente los polímeros activos y empuja ("push")

al fármaco que sale hacia el tracto gastrointestinal. La absorción de esta formulación es independiente del pH digestivo y permite alcanzar una biodisponibilidad del 55-65% al comienzo del tratamiento y entre un 75-85% una vez que el fármaco ha alcanzado valores estables, lo cual sucede al cabo de tres dosis<sup>43,44,45</sup>. La hidratación de la GITS tarda unas 2 horas en producirse, lo que explica por qué es a partir de ese momento cuando aumentan las  $C_p$  del fármaco; el efecto máximo se alcanza a las 6 hs y se mantiene durante 24 hs. Los alimentos aumentan la velocidad de absorción de nifedipina GITS, pero no modifican su biodisponibilidad<sup>43</sup>.

### Nuevos A Ca de larga duración

La amlodipina es una dihidropirina protonada que no es fotolábil y cuyo perfil farmacocinético difiere claramente de los restantes A Ca<sup>4, 5</sup>. Ello es debido a que la amlodipina presenta una cadena lateral en posición 2 del anillo dihidropiridínico, una cadena lateral aminoetoximetilo que le confiere un carácter básico ( $pK_a = 8,6$ ) e hidrosoluble<sup>47,48</sup>. Como consecuencia, a pH fisiológico ( $pH = 7,4$ ), casi el 95% del fármaco se encuentra en estado ionizado, por lo que la amlodipina sólo atraviesa las membranas biológicas a través de vías lipofílicas<sup>1</sup>. La cadena lateral de la amlodipina está cargada positivamente y exhibe una alta afinidad por las cabezas fosfato de los fosfolípidos de la membrana con las que interacciona formando un enlace iónico<sup>47</sup>. El fármaco se acumula a este nivel y desde ahí difunde muy lentamente hacia su receptor en el canal de Ca. Esta lenta velocidad de asociación explica por qué, a diferencia de otros A Ca, sus efectos vasodilatadores aparecen de forma gradual y alcanzan su efecto máximo al cabo de 6-10 hs (Tabla 3). Por el contrario, la mayoría de las dihidropirinas son liposolubles y presentan valores de  $pK_a < 4$ , por lo que a pH fisiológico, hasta el 95% de la molécula se encuentra en forma neutra, no-ionizada, y fácilmente dispuesta para atravesar las membranas celulares, tanto a través de vías lipofílicas como hidrofílicas; como consecuencia, sus acciones aparecen y desaparecen rápidamente.

1. *Absorción.* Por vía oral la amlodipina se absorbe de forma completa, pero sufre un efec-

to de primer paso hepático que parece ser menos intenso y más lento que con otras dihidropirinas. Ello explica por qué: a) su biodisponibilidad oral es superior a la de otro A Ca (52-88%)<sup>7,47,49</sup> y presenta menos variaciones interindividuales en las  $C_{max}$ ,  $C_p$  y una buena correlación entre la administración oral de la amlodipina (2,5, 5 y 10 mg) y las (1: 2,3: 5,1) o el AUC (1: 2,2: 4,6)<sup>7,50,51</sup>. Estas características no se modifican en la presencia de alimentos, ni cuando se administra en forma de cápsulas o en solución<sup>46</sup>.

2. *Distribución.* La amlodipina se une en un 95% a proteínas plasmáticas<sup>7</sup>, y se distribuye ampliamente por el organismo (Tabla 2). La interacción fármaco-fosfolípidos de la membrana explica el gran volumen de distribución, que es muy superior al de otra A Ca, 20 L/Kg.

3. *Eliminación.* Más de un 95% de la amlodipina se biotransforma lentamente en el hígado. El fármaco y sus mebolitos inactivos, se eliminan por vía renal; un 20-25% de la amlodipina se elimina por heces, lo que sugiere que en parte se elimina por vía biliar<sup>7,49</sup>. La alta fijación de amlodipina a proteínas plasmáticas y a los fosfolípidos de la membrana, unido a su lenta velocidad de aclaramiento (4-8 ml/min/kg), explica por qué su vida media de eliminación alcanza valores muy superiores a los otros A Ca (35-45 hs en voluntarios sanos. Tabla 3)<sup>7,33,46,52</sup>. Las  $C_p$  alcanzan valores estables al cabo de 7-9 días de la administración repetida de 10 mg diarios de amlodipina, sin que exista evidencia de posterior acumulación<sup>7,46,52</sup>; ello concuerda con una vida media de eliminación de unas 40 hs. De hecho, las  $C_p$  en estado de equilibrio son 3,2 veces superiores a las alcanzadas tras una dosis única, valor muy similar al teórico predicho<sup>3,12</sup> para un fármaco con una vida media tan prolongada<sup>51</sup>.

*Farmacocinética de la amlodipina en situaciones especiales.* Dada su gran biotransformación hepática, en ancianos y pacientes cirróticos, es necesario reducir la dosis administrada o incrementar el intervalo interdosis. Las alteraciones de la función renal no tienen una importante repercusión en su farmacocinética.

En pacientes de  $\geq 65$  años aumentan la biodisponibilidad oral, las  $C_{max}$  (5,8 vs 4,2 mg/l), la vida media de eliminación (desde 35-45 h hasta 65-72 h) y el AUC (desde  $238 \pm 58$  hasta  $321 \pm 111 \mu\text{g/l.h}$ ), lo que se ha atribuido a una reducción en el aclaramiento hepático del fármaco



(18,5 vs 24,6 l/h) y/o del menor efecto de primer paso hepático observados en el anciano<sup>7, 50, 53</sup>. Aunque se desconoce la posible importancia clínica de estos resultados, en estos pacientes se recomienda iniciar el tratamiento con la mínima dosis posible e ir incrementándola de forma individual a la vista de la respuesta terapéutica.

En pacientes con *cirrosis hepática* aumenta marcadamente la biodisponibilidad (hasta un 80%), la vida media (desde 34 hasta 60 h) y el AUC (166 vs 118 µg/lh): mientras que disminuye el tiempo para alcanzar la C<sub>max</sub> (de 6,75 a 4,17 h). Como consecuencia aumentan su efectividad terapéutica y la incidencia de reacciones adversas. Por ello, se recomienda, al igual que con otros A Ca, reducir a la mitad su dosis en pacientes con hepatopatías importantes.

*Otras patologías.* La vida media de eliminación de la amlodipina, no se modifica en pacientes con hipertensión, angina, vasculopatías periféricas o insuficiencia renal<sup>7, 50, 54, 55</sup>.

### Interacciones farmacocinéticas con otros fármacos cardioactivos

Los A Ca se utilizan en enfermedades cardiovasculares que requieren un tratamiento farmacológico múltiple, por lo que no es de extrañar la aparición de interacciones farmacocinéticas importantes con otros fármacos cardioactivos.

1. *Digitálicos.* Algunos A Ca (y en particular el verapamil) incrementan de forma dosis-dependiente la digoxinemia<sup>29</sup>. El aumento de la digoxinemia ha sido atribuido a una reducción del aclaramiento renal y extrarrenal de la digoxina<sup>56</sup> y a una reducción en su volumen de distribución<sup>57</sup>. La digoxina se elimina a nivel renal por filtración glomerular y por secreción tubular, siendo este último proceso inhibido por el verapamil. En pacientes con insuficiencia renal este aumento de la digoxinemia puede acompañarse de arritmias graves<sup>58</sup>. Por ello, se recomienda<sup>9, 10, 29</sup>.

a) no asociar verapamil y digoxina, y si ello fuera necesario (ancianos, pacientes con fibrilación auricular o con insuficiencia renal), se debería reducir en un 30-50% la dosis de digoxina y controlar periódicamente la digoxinemia

b) sustituir el verapamil por amlodipina, que no modifica la digoxinemia<sup>59, 33</sup>.

2. *Quinidina.* La administración conjunta de nifedipina y quinidina produce una disminución en

las C<sub>p</sub> y en la efectividad clínica de esta última<sup>58, 60</sup>. Desconocemos la causa de esta interacción, aunque posiblemente esté relacionada con cambios en la excreción renal o en el volumen de distribución de la quinidina. En pacientes que reciben ambos fármacos la supresión de la nifedipina va seguida de un aumento en las C<sub>p</sub> de quinidina y de una prolongación en el intervalo QT del ECG.

3. *Cimetidina.* La cimetidina reduce el flujo sanguíneo hepático e inhibe la actividad del citocromo P<sub>450</sub>, deprimiendo el metabolismo de los A Ca que son sustratos de las oxidasas hepáticas de función mixta. Como consecuencia, aumenta la biodisponibilidad, las C<sub>p</sub> y la vida media de los A Ca<sup>61</sup>. Por ello, en pacientes que reciben cimetidina la dosis de A Ca debe reducirse en un 30-50%. Las excepciones son amlodipina y nitrendipina, cuya farmacocinética no se modifica por la cimetidina<sup>47, 59, 62</sup>.

4. *Bloqueantes β-adrenérgicos.* A Ca y bloqueantes β-adrenérgicos se asocian frecuentemente en el paciente anginoso, por lo que es importante recordar las posibles interacciones farmacocinéticas entre ambos grupos de fármacos. Verapamil, nifedipina, diltiazem, felodipina, nisoldipina y nimodipina pueden aumentar las C<sub>p</sub> de los β-bloqueantes lipofílicos (metoprolol y propranolol), tanto por reducir el efecto de primer paso hepático que los β-bloqueantes sufren, como por desplazarlos de su unión a proteínas plasmáticas; el resultado es un aumento de la C<sub>p</sub> del β-bloqueante libre-activo en sangre circulante<sup>63, 64</sup>. El atenolol, un β-bloqueante hidrofílico que se elimina fundamentalmente por vía renal y que apenas sufre biotransformación hepática, no presenta esta interacción<sup>16, 64</sup>. A su vez, los β-bloqueantes reducen el flujo sanguíneo hepático, por lo que aumentan las C<sub>p</sub>, prolongan la vida media y potencian las acciones terapéuticas (efecto antihipertensivo y antianginoso) y las reacciones adversas (bradicardia, bloqueo A-V, depresión de la contractilidad ventricular) de los A Ca<sup>2, 3</sup>.

5. *Psicofármacos.* Verapamil y diltiazem disminuyen la eliminación e incrementan las C<sub>p</sub> de la carbamazepina, aumentando la incidencia de diplopia, cefaleas y vértigos; por tanto, se recomienda no utilizar estos A Ca en epilépticos que reciban carbamazepina y si fuera necesaria esta asociación, debería reducirse en un 50% la dosis de carbamazepina<sup>29, 65</sup>. Verapamil y diltiazem

disminuyen las  $C_p$  de litio, tanto por aumentar su eliminación, como por favorecer su acumulo intracelular<sup>29</sup>. La nifedipina desplaza la difenilhidantoína de su unión a proteínas plasmáticas e inhibe su biotransformación hepática, por lo que incrementa las  $C_p$  y la incidencia de los efectos indeseables de este antiepiléptico<sup>29</sup>.

## Summary

### *Clinical pharmacokinetics of the calcium antagonists*

Calcium antagonists (C.A.T.S.) represent a heterogeneous group of pharmacons, being its mechanism of action the inhibition of the flow of entrance of calcium through type L depending-voltage channels of the membranes of the excitable cells. They are very liposoluble molecules which are well absorbed after oral prescription (90-100%); they show an important effect in their first step, they join the serum proteins in a high proportion, present a wide tissue distribution, they are quickly biotransformed in the liver and only a minimum proportion is discharged by urine without any modification.

Most of the dihydropyridines are liposoluble showing pka values < 4, so that in a physiologic ph of 7.4, up to 95% of the molecule is found in a nonionized neuter form, passing easily the cell membranes through lipidic and hydrophilic routes and as a consequence their actions will appear and disappear rapidly.

Amlodipine is a dihydropyridine with a pharmacologic profile different from other C.A.T.S. Due to its physical and chemical properties which confer basic and hydrosoluble features (pka = 8.6), with a physiologic ph, almost 95% of the pharmacon is found in an ionized condition, passing the biological membranes through the lipophylic routes, showing a high affinity for membrane phospholipids where they interact forming an ionic binding. The pharmacon accumulates at this level and from there it spreads very slowly towards its receptors in the calcium channel; this slow association speed explains why the vasodilator effects of amlodipine appear in a gradual manner reaching their maximum effect after 6-10 hours.

## Bibliografía

1. Tamargo J, Delpon E. Dihydropyridines and vascular disease. *Z. Kardiol.* 1991; 80 (Suppl. 7) 106-12.
2. Tamargo J, Delpon C. Bloqueantes de los canales de calcio. *En: Farmacología humana.* Florez, J., Armijo J, Mediavilla A (eds) 2ª Ed., Barcelona; Salvat-Masson 1992; 555-65.
3. Tamargo J, López-Sendon J. Antagonistas del calcio en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. *En: Insuficiencia cardíaca crónica.* M. Iriarte, J. Sagastagoitia. (Eds), Bilbao MCR, 1989; 351-81.
4. Raemisch KD, Sommer J. Pharmacokinetics and metabolism of nifedipine. *Hypertension* 1983; 5 (Suppl II): 18-24.
5. Kates R. Calcium antagonists. Pharmacokinetics properties. *Drugs.* 183; 25: 113-24.
6. Echizen H, Eichelbaum M. Clinical pharmacokinetics of verapamil, nifedipine and diltiazem. *Clin Pharmacokin* 1986; 11: 425-49.
7. Reid JL, Meredith PA, Donnelly R, Elliott HL. Pharmacokinetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (Suppl 7): S22-S26.
8. Opie L. Calcium channel antagonists: Part VI: Clinical pharmacokinetics of first and second-generation agents. *Cardiovasc Drugs Ther* 1989; 3: 482-97.
9. McTavish D, Sorkin EM. Verapamil. *Drugs* 1989; 38: 19-76.
10. Delpon E, Valenzuela C, Delgado C, Tamargo J. Farmacocinética, efectos indeseables e interacciones farmacológicas de los antagonistas del calcio. *Medicine* 1990; Número extraordinario, pp 58-63.
11. Kleinbloesem CH, Van Brummelen P, Van de Linde JA, Voogds PJ, Breimer DD. Nifedipine kinetics and dynamics in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35: 742-9.
12. Sorkin EM, Clissold SP, Brogden RN. Nifedipine. *Drugs* 1985; 30: 182-274.
13. Murdoch D, Brogden RN. Sustained release nifedipine formulations. *Drugs* 1991; 41: 737-79.
14. Dow RJ, Graham DJ. A review of the human metabolism and pharmacokinetics of nifedipine hydrochloride. *Clin Pharmacokin.* 1986; 11: 425-49.
15. Tamargo J, Delpon E. Farmacología de la nifedipina. *En: Calcioantagonistas en la Clínica diaria.* Madrid IDEPSA: 1990; 5-22.
16. Saltiel E, Gray A, Monk JP, Langley MS. Felodipine. *Drugs* 1988; 36: 387-428.
17. Tejerina T, Tamargo J. Criterios para la selección de un hipotensor. *En: Lecciones sobre hipertensión.* Vol. 4. J. Rodríguez, López-Vidriero F. (eds) Madrid: Saned 1988; 171-86.
18. Follath F, Taeschner W. Clinical pharmacology of calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (suppl. 6): S98-S100.
19. Wood AJ. Calcium antagonists. *Circulation* 1989; 80 (Suppl IV): 184-8.
20. Eichelbaum M, Birkel P, Grube E, Gutgemann U, Somogyi A. Effects of verapamil on P-R intervals in relation to verapamil plasma levels following single i.v. and oral administration and during chronic treatment. *Klin Wochenschr.* 1980; 58: 919-25.
21. Challenor V, Waller DG, Gruchy BS, Renwick AG, George CF, et al. The effects of food and posture on the pharmacokinetics of a biphasic release preparation of nifedipine. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 565-70.

22. Hirasawa K, Shen WF, Kelley DT, Roubin G, Tateda K, et al. Effect of food ingestion on nifedipine absorption and haemodynamic response. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 105-7.
23. Eichelbaum M, Somogyi A. Inter- and intra- subject variations in the first pass elimination of highly cleared drugs during chronic dosing. Studies with deuterated verapamil. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 47-53.
24. Smith MS, Verghese CP, Shand DG, Prichett EL. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effect of diltiazem. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1369-74.
25. Morselli PL, Rovei V, Mitchard M, Durand A, Gomeni R, Larriband J. Pharmacokinetics and metabolism of diltiazem in man (observations on healthy volunteers and angina pectoris patients). In: *New Drug Therapy with a Calcium Antagonists: Diltiazem Hakone Symposium*. 1978. Bing, RJ (ed). Amsterdam, Excerpta Medica, 1978, 152-67.
26. Shand DG, Hammill SC, Aanonsen L, Prichett FL. Reduced verapamil clearance during long-term administration. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 701-3.
27. Meredith PA, Elliot HL, Pasarini F, Kelman AW, Summer DJ, Reid JL. Verapamil pharmacokinetics and hepatic and renal blood flow. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 101-6.
28. Krebs R. Treatment of cardiovascular diseases by adalat (nifedipine). Stuttgart De Schattner; 1986.
29. Piepho R, Culbertson VL, Rhodes RS. Drug interactions with the calcium entry blockers. *Circulation*. 1987; 75 (Suppl. V): V-181, V-194.
30. Fitton A, Benfield P. Isradipine. *Drugs* 1990; 40: 31-74.
31. Bogaert MG, Rosseel MT, Joos R, Boelaert J. Plasma concentrations of nifedipine in patients with renal failure. *Arzneim-Forsch* 1984; 34: 307-8.
32. Singlas E, Martre H, Taburet AM, Jacobs C, Sari R. Effect de l'emodialyse sur les taux plasmatiques de nifedipine. *Presse Med* 1984; 13: 943-4.
33. Tamargo J. Perfil farmacocinético de los calcioantagonistas. En: *Amlodipino*. Madrid Saned; 1993; p 20-38.
34. McAllister RG, Jr, Kirsten EB. The pharmacology of verapamil. IV. Pharmacokinetics and drug effects after single intravenous and oral doses in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 418-26.
35. Meyer H, Wehinger E, Bossert F, Scherling D. Nimodipine: Synthesis and metabolic pathway. *Arzneim-Forsch* 1983; 33: 106-12.
36. Hoyo-Vadillo C, Castañeda-Hernández G, Herrera JE, Vidal H, et al. Pharmacokinetics of nifedipine slow release tablet in Mexican subjects: further evidence for an oxidation polymorphism. *J Clin Pharmacol Ther* 1989; 29: 816-20.
37. Kleinbloesem CH, Van Brummelen P, Faber H, Danhof M, Vermeulen NP, Breimer DD. Variability in kinetics of nifedipine—a new oxidation polymorphism in man. *Biochem Pharmacol* 1984b; 33: 3721-4.
38. Haman SR, McAllister RG Jr. Measurement of nifedipine in plasma by gas-liquid chromatography and electron-capture detections. *Clinical Chemistry* 1983; 29: 158-60.
39. Robertson DRC, Waller DG, Renwick AG, George CF. Age-related changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25: 297-305.
40. Kates RE, Keefe DL, Schwartz J, Harapat S, Kirsten EB, Harrison DC. Verapamil disposition kinetics in chronic atrial fibrillation. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 44-51.
41. Leucuta SE. The kinetics of nifedipine release from porous hydrophilic matrices and the pharmacokinetics in man. *Pharmazie* 1988; 43: 845-8.
42. Frishman WH, Garofalo JL, Rothschild A, et al. The nifedipine gastrointestinal therapeutic system in the treatment of hypertension. *Am J Cardiol* 1989; 64: 65F-69F.
43. Chung M, Reitberg DP, Gaffney M, Singleton W. Clinical pharmacokinetics of nifedipine gastrointestinal therapeutic system. A controlled-release formulation of nifedipine. *Am J Med* 1987; 83: (Suppl 6B): 10-4.
44. Bittar N. Usefulness of nifedipine for myocardial ischemia and the nifedipine gastrointestinal therapeutic system. *Am J Cardiol* 1989; 64: 31F-34F.
45. Swanson DR, Barclay BL, Wong PS, Theeuwes F. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system *Am J Med* 1987; 83 (Suppl 6B): 3-9.
46. Murdoch D, Heel RC. Amlodipine. *Drugs*. 1991; 41: 478-505.
47. Burges RA, Dodd MG, Gardiner DG. Pharmacologic profile of amlodipine. *Am J Cardiol* 1989; 64: 101-201.
48. Kass RS, Arena JP, Chin S. Cellular electrophysiology of amlodipine: probing the cardiac L-type calcium channel. *Am J Cardiol* 1989; 64: 351-421.
49. Stopher DA, Beresford AP, Macrae PV, Humphrey MJ. The metabolism and pharmacokinetics of amlodipine in humans and animals. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (Suppl. 7): S55-S59.
50. Abernethy DR. The pharmacokinetic profile of amlodipine. *Am Heart* 1989; 118: 1110-3.
51. Williams DM, Cubbedu LX. Amlodipine pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 990-4.
52. Meredith PA, Elliot HL. Clinical pharmacokinetics of amlodipine. *Clin Pharmacokinetics* 1992; 22: 22-31.
53. Elliot HL, Meredith PA, Reid JL, Faulkner JK. A comparison of the disposition of single oral doses of amlodipine in young and elderly subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (Suppl 7): S64-S66.
54. Laher MS, Kelly JG, Doyle GD, et al. Pharmacokinetics of amlodipine in renal impairment. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (Suppl 7): S60-S63.
55. Abernethy DR, Gutkowska J, Winterbottom LM. Effects of amlodipine, a long-acting dihydropyridine calcium antagonist in aging hypertension: Pharmacodynamics in relation to disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 76-86.
56. Pedersen KE, Dorph-Pedersen A, Hvidt S, Klitgaard NA, Pedersen KK. The long-term effect of verapamil on plasma digoxin concentration and renal digoxin clearance in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 22: 123-7.
57. Klein HO, Kaplinsky E. Verapamil and digoxin: their respective effects on atrial fibrillation and their interaction. *Am J Cardiol* 1982; 50: 894-902.
58. Belz G, Doering W, Munkes R, Mattews J. Interaction

- between digoxin and calcium antagonist and antiarrhythmic drugs. *Clin Pharmacol. Ther* 1983; 33: 410-7.
59. Burges RA, Dodd MG. Amlodipine. *Cardiovas. Drug Rev* 1990; 8: 25-44.
  60. Farringer JA, Green JA, O'Roueke RA, Linn WA, Clementi WA. Nifedipine-induced alterations in serum quinidine concentrations. *Am Heart J* 1984; 108: 1570-2.
  61. Kirch W, Janisch HD, Heidemanh, Ramsch K, Ohnhaus EE. Einfluß von cimetidin und ranitidin auf pharmakokinetik und antihypertensiven effekt von nifedipin. *Deutsche Medizin. Wochensh.* 1983; 108: 1757-61.
  62. Goa KL, Sorkin EM. Nitrendipine. *Drugs* 1983; 33: 123-55.
  63. Gangji D, Juvent M, Niset G. et al. Study of the influence of nifedipine on the pharmacokinetics and pharmacodynamic of propranolol, metoprolol and atenolol. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 29S-35S.
  64. Maclean AJ, Knight R, Harrison PM, Harper RW. Clearance based oral drug interaction between verapamil and metaprolol and comparison with atenolol. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1628-9.
  65. Macphee GJ, McInnes GT, Thompson GG, Brodie MJ. Verapamil potentiates carbamazepine neurotoxicity: a clinically important inhibiting interaction. *Lancet* 1986; 1: 700-3.

*Los detalles de una vida tan prolongada como la mía llegan a ser esquivos. La dimensión temporal cobra un carácter fluido. El pasado, el presente y el futuro se fusionan unos con otros como las corrientes de agua que observo todos los días desde la ventana de mi estudio. Cada vez que trato de registrarlas con la pluma o con el pincel, han cambiado antes de que pueda realizar el primer intento.*

Morris West (1916- )

*Desde la cumbre. La visión de un cristiano del siglo XX.*  
 Buenos Aires: Javier Vergara Editor S.A., 1996, p 22  
 Traducción de Aníbal Leal de *A view from the ridge*, 1996