

# Nuevos fármacos: Amlodipino

M. Simón, E.G. Quetglas, J. Honorato

*Servicio de Farmacología Clínica.  
Clínica Universitaria. Facultad de Medicina.  
Universidad de Navarra.*

(Rev. Med. Univ. Navarra 1994; 39: 79-84).

## 1. Introducción

Los antagonistas del calcio constituyen un variado grupo de fármacos cuyas acciones a nivel del organismo se derivan de su capacidad para inhibir la entrada del ión calcio a través de los canales voltaje-dependientes tipo L de las membranas de las células excitables. Debido a sus diferencias tanto químicas como farmacodinámicas, los antagonistas del calcio han sido clasificados en tres subgrupos: fenilalquilaminas, dihidropiridinas y benzotiazepinas cuyos principales representantes son verapamilo, nifedipina y diltiazem respectivamente.

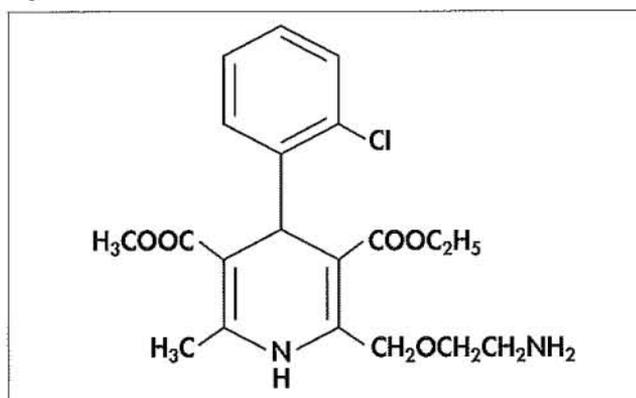
El amlodipino es una nueva dihidropiridina cuyas ventajas fundamentales frente al resto de antagonistas del calcio son una mayor disponibilidad, una  $T_{máx}$  más larga y una vida media más prolongada. Analizaremos más adelante las repercusiones clínicas que tienen estas características.

## 2. Estructura química

El amlodipino es el: [3-etil 5-metil 2-(2-aminoetoximetil) 4-(clorofenil) 1,4-dihidro 6-metil 3,5-piridina-dicarboxilato bencenosulfonado] (Figura 1), y pertenece al grupo de las dihidropiridinas.

Con respecto a otros fármacos del grupo de las dihidropiridinas, presenta como diferencia en su molécula un átomo de cloro que le confiere fotoestabilidad y en posición 2 del anillo dihidropiridínico presenta una cadena lateral aminoetoximetilo que le confiere a la molécula un carácter básico e hidrosoluble (1). Esta característica permite que a pH fisiológico la mayor parte del fármaco se encuentre ionizado por lo que atraviesa

Figura 1



las membranas biológicas solamente a través de vías lipofílicas, mientras que las otras dihidropiridinas son liposolubles con menor pKa por lo que a pH fisiológico se encuentran en forma neutra, no ionizada y con gran facilidad para atravesar las membranas biológicas, tanto por vías lipofílicas como hidrofílicas (2).

Su cadena lateral está cargada positivamente lo que le confiere una alta afinidad por las cabezas de fosfato de los fosfolípidos de membrana, por lo que se acumula a este nivel, y de ahí difunde lentamente hacia su receptor en el canal del calcio.

## 3. Propiedades farmacocinéticas

### 3.1. Absorción

Aunque la mayoría de los antagonistas del calcio poseen una absorción v.o. excelente (90-100%) su biodisponibilidad oral es baja, debido a que sufren un importante efecto de primer paso hepático. Sus concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 30-120 minutos.

El amlodipino se absorbe por v.o. de forma lenta pero completa. Su  $C_{m\acute{a}x}$  no se alcanza hasta las 6-9 horas, debido a que presenta una cinética de asociación-disociación con su receptor de dos a cuatro veces más lenta que las otras dihidropiridinas. Esto hace que los efectos vasodilatadores no aparezcan bruscamente y su efecto máximo no se produzca hasta las 6-9 horas. Sufre también un efecto de primer paso hepático más lento y menos intenso que otras dihidropiridinas. La alta biodisponibilidad oral de este fármaco, permite alcanzar concentraciones plasmáticas estables más rápidamente y con menores variaciones inter e intra individuales alcanzándose el equilibrio estacionario tras 7 dosis y sin evidencia de acumulación (3, 4, 5). Ensayos clínicos controlados parecen demostrar que la administración tras las comidas no altera su absorción, no produciéndose diferencias significativas en su biodisponibilidad,  $C_{m\acute{a}x}$  o el tiempo en alcanzarse ésta (6).

### 3.2. Farmacocinética

Las dihidropiridinas se unen en alta proporción a las proteínas plasmáticas (85-99%), presentando un volumen de distribución entre 1.8-6.8 l/Kg con lo que presentan una gran distribución tisular además de atravesar las barreras hematoencefálica y placentaria.

El amlodipino además de presentar una unión a proteínas del 98% presenta un volumen de distribución de 21 l/Kg explicado por la potente interacción electrostática entre el fármaco y los fosfolípidos de la membrana. Esto, unido a su lento aclaramiento hepático, explica su prolongada vida media (40 h) (4, 7).

### 3.3. Eliminación

Parece existir un metabolismo presistémico para otros antagonistas del calcio que no ha sido comprobado para el amlodipino (5).

La principal vía de transformación, como para el resto de dihidropiridinas, es la oxidación de la molécula de dihidropiridina en piridina y posteriormente oxidación de la cadena lateral e hidrólisis. Esta oxidación es lenta en el caso del amlodipino lo que explica que su biodisponibilidad sea mayor que para el resto de las dihidropiridinas.

La excreción, fundamentalmente en forma de metabolitos inactivos, se produce tanto por vía renal como por heces suponiendo el 70 y el 20% respectivamente (8).

El aclaramiento es lento 4-8 ml/min/Kg.

Tabla I

PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE LOS PRINCIPALES ANTAGONISTAS DEL CALCIO, COMPARADOS CON AMLODIPINO						
	BIODISPO- NIBILIDAD (%)	COMIENZO acción (min)	$T_{m\acute{a}x}$ (h)	t 1/2 1/Kg	Vd 1/Kg/h	DI total
Diltiazem	41	15-30	1-2	5.1	4.52	0.92
Verapamil	25	30	1-2	1.8-3.4	4.4	0.73
Nifedipino	50	15	1-2	5.1	4.5	0.53
Amlodipino	65	60	6-10	35-45	20	0.42

### 3.4. Factores que influyen en sus características farmacocinéticas

a) *Edad*: La eliminación de amlodipino es más lenta en ancianos debido fundamentalmente a una disminución en el aclaramiento (9). No hay estudios suficientes para establecer la significación clínica de este dato pero parece prudente iniciar el tratamiento en este tipo de pacientes con las dosis más bajas recomendadas (2.5 mg) para ir aumentando posteriormente, si fuese necesario, hasta alcanzar la eficacia terapéutica deseada.

b) *Crónicos*: Hemos visto con anterioridad cómo el amlodipino sufre un metabolismo hepático importante antes de su eliminación, por lo que cabe esperar que las enfermedades hepáticas puedan aumentar su vida media de eliminación y producir acumulación del fármaco. Es recomendable en estos pacientes reducir la dosis o aumentar el intervalo posológico. Además en estos pacientes al existir un menor grado de unión del fármaco a proteínas plasmáticas aumenta la fracción libre.

c) *Insuficiencia renal*: Esta situación no parece afectar a la farmacocinética del amlodipino debido a que su eliminación por vía renal se realiza en forma de metabolitos inactivos.

### 4. Propiedades farmacodinámicas

El amlodipino, como el resto de los antagonistas del calcio, inhibe la penetración del calcio por los canales lentos, tanto en tejido cardíaco como vascular. Su principal lugar de acción es la musculatura vascular periférica aunque también actúa a nivel coronario. Se ha demostrado «in vitro» que inhibe la contracción inducida por potasio en arterias coronarias.

a) *Efectos hemodinámicos*: La administración de amlodipino produce una clara disminución de la presión

arterial. El efecto hipotensor es gradual y sostenido. Algunos autores han comprobado que el efecto antihipertensivo persiste durante 24 h tras dosis orales de 5-10 mg una vez al día (11, 12).

A nivel cardíaco, y a diferencia de otros vasodilatadores de acción más rápida, no parece producir taquicardia refleja, posiblemente debido a su acción gradual y sostenida.

Tanto «in vitro» como «in vivo», en modelos animales, altas concentraciones de este fármaco tienen un ligero efecto inotrópico negativo aunque más débil del observado con nifedipino. Sin embargo con dosis i.v. de 20 mg de amlodipino no hay evidencia de que se produzca este efecto inotrópico negativo en pacientes con daño coronario (13, 14, 15).

En modelos animales el amlodipino produce reducción de las resistencias vasculares coronarias.

b) *Efecto cardioprotector*: Son varios los factores que contribuyen al efecto protector cardíaco de la amlodipino. En primer lugar produce un aumento del flujo sanguíneo colateral coronario durante la oclusión y una disminución en las demandas cardíacas de oxígeno. En segundo término, da lugar a una estabilización de las membranas de los miocitos mediante su acción a nivel del flujo de calcio. Produce también liberación intracelular de calcio desde el retículo endoplasmático y modificaciones en la función metabólica mitocondrial (16, 17, 18).

c) *Efectos renales*: Aumenta tanto el flujo renal como la filtración glomerular, al tiempo que disminuye las resistencias renovasculares. Además antagoniza los efectos vasculares en la arteriola aferente producidos por noradrenalina, angiotensina II y tromboxano A<sub>2</sub>.

Posee además un efecto natriurético comprobado en modelos animales aunque no definitivamente en ensayos clínicos con voluntarios sanos (19).

d) *Otros efectos*: Se han observado otra serie de acciones que requieren más estudios, tales como efecto antiaterogénico debido a su inhibición «in vitro» de la síntesis de colágeno y a la disminución de la acumulación intraarterial de colesterol por estimulación de los receptores de LDL (20).

Parece también reducir la agregación plaquetaria y la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con HTA esencial (21).

## 5. Eficacia terapéutica

a) *Angina*: Los antagonistas del calcio son eficaces en pacientes con angor estable ya que disminuyen las demandas cardíacas de oxígeno.

Lo mismo ocurre en la angina vasoespástica donde producen un potente efecto vasodilatador a nivel coronario.

Se han realizado estudios (22, 23, 24, 25) en los que se observa que la administración de una dosis única diaria de amlodipino reduce el número de los ataques de angina y el consumo de nitroglicerina. Al mismo tiempo al poseer el amlodipino un perfil farmacocinético diferente respecto a otros antagonistas del calcio, permite atenuar el ritmo circadiano de los ataques de angor.

La eficacia terapéutica del amlodipino en el tratamiento del angor se debe fundamentalmente a que al igual que otros antagonistas del calcio, reduce el tono constrictor basal, antagoniza el vasoespasmismo inducido por diversos factores y redistribuye el flujo coronario hacia áreas isquémicas. También la vasodilatación que se produce a nivel de la circulación general, reduce la postcarga y repercute favorablemente sobre el trabajo miocárdico (26).

Comparado con placebo, todas las dosis de amlodipino producen un aumento en la resistencia al ejercicio 24 h después de la primera dosis. La eficacia mayor se ha demostrado en dosis de 10 mg/24 h.

La mayoría de los estudios han demostrado también que el amlodipino, como otros antagonistas del calcio, reduce significativamente las alteraciones electrocardiográficas del angor que se producen durante la prueba de esfuerzo (26).

Comparado con otros fármacos eficaces en este tipo de patología, la eficacia terapéutica de amlodipino es similar a la del diltiazem a dosis de 60-120 mg tres veces al día o a la de betabloqueantes como el nadolol (26). El amlodipino puede administrarse concomitantemente con los betabloqueantes.

Se requieren más estudios para establecer de forma precisa la eficacia del amlodipino en el tratamiento de angor vasoespástico, en isquemia miocárdica silente y en general para cuantificar su efecto protector en isquemia miocárdica.

b) *HTA esencial*: El aumento del tono vasoconstrictor y consecuentemente de la resistencia periférica que se produce en la HTA tiene una etiología multifactorial pero entre todos los factores el ión Calcio contribuye a la mayor respuesta constrictora de los vasos. Los antagonistas del calcio reducen la influencia constrictora de este factor. La consecuencia inmediata es la vasodilatación arteriolar que produce una reducción de las resistencias periféricas y consecuentemente la disminución de la presión arterial.

Comparado con otros fármacos eficaces en el tratamiento de la HTA, el amlodipino administrada una vez al día tiene la misma eficacia terapéutica que atenolol, hidroclorotiacida o captopril (27, 28, 29, 30).

Mediante estudios en los que se ha utilizado la monitorización ambulatoria continua de tensión arterial, se ha comprobado que una dosis diaria de amlodipino reduce la presión sanguínea durante 24 h (31).

### 6. Tolerancia

La mayoría de los antagonistas del calcio son por lo general bien tolerados y sus efectos adversos están en relación con sus propiedades farmacodinámicas.

El efecto vasodilatador periférico del amlodipino es probablemente el responsable de la mayor parte de estas reacciones adversas, como son: rubor, cefalea, edema, mareo y taquicardia refleja.

Las características farmacocinéticas especiales que presenta el amlodipino frente a otros antagonistas del calcio parece disminuir la incidencia de reacciones adversas.

Las reacciones adversas más frecuentes que produce el amlodipino se recogen en la Tabla II (32).

De estos estudios cabe destacar que el efecto adverso más frecuente es la producción de edemas, aunque menos del 1% de estos pacientes abandonaron el tratamiento con amlodipino debido a esta reacción adversa. Otros efectos adversos que aparecen de forma significativamente más frecuente que en los pacientes tratados con placebo son rubor y sensación de fatiga. El resto de las reacciones adversas aparecen con una frecuencia similar a lo que sucede en los grupos tratados con placebo. Respecto a otros antihipertensivos, el amlodipino tiene la ventaja de no alterar la creatinina, glu-

cosa, triglicéridos y colesterol. Respecto a las otras familias de antagonistas del calcio, no afecta la contractibilidad cardíaca ni la conducción aurículo-ventricular.

Otros efectos secundarios que han aparecido con amlodipino en escasa frecuencia son calambres musculares, nicturia, tos, impotencia, asma, epistaxis y conjuntivitis.

### 7. Interacciones farmacológicas

La administración conjunta de antagonistas del calcio y digoxina no suele ser infrecuente en pacientes con arritmias supraventriculares o fallo cardíaco congestivo. Algunos fármacos del grupo de las dihidropiridinas, entre ellos el nifedipino pueden producir un aumento en la concentración plasmática de digoxina, por lo que al poseer una estructura análoga a la del nifedipino, cabría esperar también una interacción del amlodipino con la digoxina. Sin embargo, no se ha demostrado que el amlodipino altere las concentraciones plasmáticas de la digoxina o su aclaramiento renal (33).

Parece ser que tampoco existe una alteración de los parámetros farmacocinéticos del amlodipino con la administración conjunta de cimetidina como pudiera ocurrir con otros antagonistas del calcio.

Su alta unión a proteínas parece ser que no desplaza a otras drogas como warfina, fenitoína o indometacina.

Los antagonistas del calcio en general, pueden inhibir el metabolismo dependiente del citocromo P450 de fármacos como la ciclosporina, teofilina y ergotamina por lo que, aunque no existen estudios «in vitro» ni «in vivo» sobre posibles interacciones con estos fármacos, es recomendable la monitorización de los fármacos citados si se administran conjuntamente con amlodipino.

### 8. Dosis y presentación

Las dosis de amlodipino utilizadas en clínica oscilan entre los 2.5-10 mg. Estudios realizados indican que la dosis mínima eficaz antihipertensiva es de 2.5 mg, sin embargo, se recomienda iniciar con 5 mg para aumentar posteriormente a los 10 mg si no se ha conseguido la eficacia terapéutica deseada en dos semanas.

La presentación clínica se realiza en forma de comprimidos que contiene amlodipino en forma de besilato y como excipiente celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico anhidro, almidón glicolato sódico y estearato magnésico.

La presentación del envase de 30 comprimidos de 5 mg tienen un precio de 3.551 pts, mientras que los en-

Tabla II

EVALUABLES	AMLODIPINO		PLACEBO		p
	n	%	n	%	
	1775		1213		
Edemas	174	9.8	28	2.3	<0.001
Cefaleas	143	8.1	98	8.1	NS
Mareos	54	3	41	3.4	NS
Rubor	42	2.4	6	0.5	<0.001
Náuseas	49	2.8	23	1.9	NS
Fatiga	81	4.6	35	2.9	<0.05
Retirada por efectos adversos	19	1.1	8	0.7	NS

vases de 30 comprimidos de 10 mg tienen un precio de 5.054 pts.

### 9. Conclusiones

El amlodipino, es un nuevo antagonista del calcio del grupo de las dihidropiridinas cuyas ventajas en clínica están estrictamente vinculadas a sus diferentes propiedades farmacocinéticas. Tiene una absorción lenta pero completa que retrasa la  $C_{m\acute{a}x}$  de 6-9 h lo que hace disminuir el porcentaje de reacciones adversas al no producirse una vasodilatación tan rápida, como ocurre con otros fármacos de este grupo.

Por otra parte posee una larga vida media de eliminación (40 h) debido a su gran volumen de distribu-

ción y al lento aclaramiento hepático. Esta característica permite la administración única diaria con la ventaja que ello supone para lograr un mayor cumplimiento terapéutico por parte del enfermo.

Posee además, como el resto de antagonistas del calcio un efecto de primer paso hepático pero más lento y menor, con lo que mejora su biodisponibilidad oral y se alcanzan concentraciones plasmáticas estables y con menor variación inter e intraindividuales.

Todas estas propiedades confieren a el amlodipino una serie de características diferenciales significativas con respecto a otros antagonistas del calcio que conviene tener muy en cuenta a la hora de sentar una indicación terapéutica concreta.

### BIBLIOGRAFIA

1. Burges R.A., Dodd M.G., Gardiner D.G. Pharmacologic profile of amlodipine. *Am J Cardiol* 1989; 64: 101-201.

2. Tamargo J., Delpon C. Dihydropyridines and vascular disease. *Z Kardiol* 1991; 80 (Supl 7): 106-112.

3. Reid J.L., Meredith P.A., Donnelly R., Elliott H.L. Pharmacokinetics of calcium antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (Suppl 7): S22-S26.

4. Murdoch D., Heel R.C. Amlodipine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs* 1991; 41 (3): 478-505.

5. Faulkner J.K., McGibney D., Chasseaud L.F. et al. The pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers after single intravenous and oral doses and after 14 repeated oral doses given once daily. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 21-25.

6. Faulkner J.K., Hayden M.L., Chasseaud L.F., Taylor T. Absorption of amlodipine unaffected by food. Solid dose equivalent to solution dose. *Arzneimittel-Forschung/Drug research* 1989; 39: 799-801.

7. Tamargo J.L. Amlodipino. Una nueva dihidropiridina antagonista del

calcio de vida media prolongada. *Farmacoterapia* 1993; 10 (4): 176-183.

8. Stopher D.A., Beresford A.P., Macrae P.V., Humphrey H.J. The metabolism and pharmacokinetics of amlodipine in humans and animals. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (Suppl 7): S55-S59.

9. Elliot H.L., Meredith P.A., Reid J.L., Faulkner J.K. 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.

10. Abernethy D.R., Gutkowske J., Lambert M.D. Amlodipine in elderly hypertensive patients: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (Suppl 7): S67-S71.

11. Mroczek W.J., Burris J.F., Allenby K.S. A double-blind evaluation of the effect of amlodipine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (Suppl 7): S79-S84.

12. Raftery E.B., Heber M.E., Bridgen G., Al Khawajc I. 24 hour control of blood pressure with the new once-daily calcium antagonist amlodipine. Symposium: 'Topics in cardiovascular medicine. 24 hours protection and control: a

new era of calcium antagonist'. *Nice* 1989; 14-15 Sept.

13. Fraix M.A., Silke B., Verma S.P. et al. A haemodynamic dose finding study with a new slow-calcium channel blocker (amlodipine) in coronary artery disease. *Hearz* 1986; 11: 351-358.

14. Silke B., Fraix M.A., Midtbo K.A. et al. Comparative hemodynamic dose response effects of five slow calcium channel-blocking agents in coronary artery disease. *Clin Pharmacol and Therapeutics* 1987; 42: 381-387.

15. Vetronec G., Deiley S., Kay G.N. et al. Hemodynamic and electrophysiologic effects of amlodipine, a new long-acting calcium antagonist: preliminary observations. *Am Heart J* 1989; 118: 1104-1105.

16. Dunlar E.A., Matlib M.A., Millard R.W. Protections of regional mechanics and mitochondrial oxidative phosphorylation by amlodipine in transiently ischemic myocardium. *Am J Cardiol* 1989; 64: 841-931.

17. Hoff P.T., Tamara Y., Lucchesi B.R. Cardioprotective effects of amlodipine in the ischemic reperfused heart. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1011-1061.

18. Ischaemia-reperfusion injury in dogs. *Am J Cardiol* 1989; 64: 941-1001.

19. Burgues R.A., Gardiner D.G., Carter A.J., McKay F.F. Amlodipine. Long-term natriuretic and antihypertensive activity in spontaneously hypertensive rats with developing and established hypertension. *Annals New York Academy of Sciences* 1988; 522: 516-518.

20. Bernini F, Catapano A.L., Corsini A. et al. Effects of calcium antagonist on lipids and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1291-1341.

21. Hernández R., Carvajal A.R., Armas de Hernández M.J. et al. The effects of once-daily amlodipine on platelet aggregation and blood pressure in patients with essential hypertension. Symposium: «Topics in cardiovascular medicine. 24 hours protection and control: a new era of calcium antagonist». *Nice* 1989; 14-15 Sept.

22. Kinnard D.R., Harris M., Hossack K.F. Endurance testing for evaluation of antianginal therapy with amlodipine, a calcium channel blocking agent. *J Am Collegue of Cardiol* 1988; 12: 791-796.

23. Mitronic V., Neuss H., Cocco G. et al. A 6-week double-blind comparison of amlodipine and placebo in patients

with stable exertional angina pectoris receiving concomitant B-blocker therapy. Symposium: «Topics in cardiovascular medicine. 24 hours protection and control: a new era of calcium antagonist». *Nice* 1989; 14-14 Sept.

24. Taylor S.M., Lee P., Jackson N., Cocco G. A four-week double-blind, placebo-controlled, parallel dose-response study of amlodipine in patients with stable exertional angina pectoris. *Am Heart J* 1989; 118: 1133-1134.

25. Thadani U. and the amlodipine study group. Amlodipine: a once-daily calcium antagonist in the treatment of angina pectoris a parallel dose-response, placebo-controlled study. *Am Heart J* 1989; 118: 1135.

26. Taylor S.H. The efficacy of amlodipine in myocardial ischemia. *Am Heart J* 1989; 118: 1123.

27. Frishman W.H., Brobyn R., Brown R.A., Johnson B.F., Reeves R.L. et al. A randomized placebo-controlled comparison of amlodipine and atenolol in mild to moderate systemic hypertension. *J Cardiovasc Pharm* 1988; 12 (Suppl 7): S103-S106.

28. Lorimer A.R., Smedsrud T., Walker P., Tyler H.M. A comparison of am-

lodipine, verapamil and placebo in the treatment of mild to moderate hypertension. *J Human Hypertension* 1989; 3: 191-196.

29. Rofman B.A. Long-term open evaluation of amlodipine versus hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (Suppl 7): S94-S97.

30. Velasco M. Hernández R., Guevara J. A double-blind, parallel, comparative evaluation of amlodipine versus captopril in the monotherapeutic treatment of mild and moderate essential hypertension: interim results. Symposium: «Topics in cardiovascular medicine. 24 hours protection and control: a new era of calcium antagonist». *Nice* 1989; 14-15 Sept.

31. Heber M.E., Brigden G., Al-Khawaga I., Raftery E.B. 24 h blood pressure control with the once daily calcium antagonist, amlodipine. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 359-365.

32. Osterloh I. The safety of amlodipine. *Am Heart J* 1989; 118: 1194.

33. Schwartz J.B. Effects of amlodipine on steady-state digoxin concentrations and renal digoxin clearance. *J Cardiovasc Pharm* 1988; 12: 1-5.