

# Edema farmacológico asociado a los fármacos antagonistas del calcio

L. Gómez-Ganda<sup>1</sup>, V. Pujol-Blaya<sup>2</sup>, J.C. Juárez-Giménez<sup>1</sup>, A. Gómez Garrido<sup>2</sup>, M.Q. Gorgas-Torner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>2</sup>Unidad de Linfedema. Departamento de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

## RESUMEN

Los antagonistas del calcio (AC) constituyen un grupo farmacológico utilizado habitualmente en el tratamiento de la hipertensión arterial, en monoterapia o bien en combinación con otros fármacos antihipertensivos. Uno de sus efectos adversos más comunes es la producción de edema periférico maleolar por un aumento del filtrado transcápilar. En ocasiones, la aparición de este edema puede conllevar discontinuación o falta de adherencia al tratamiento.

Se presentan 4 casos clínicos de pacientes con antecedentes de patología vascular periférica crónica en tratamiento con AC, que fueron visitados en la unidad de linfedema del hospital y presentaron una agravación del edema de base con posible causa farmacológica. En todos ellos se observó una reducción del edema tras la retirada del fármaco, con o sin la aplicación de medidas descongestivas.

Como conclusión, destacamos la importancia de considerar este efecto adverso en esta población de pacientes y conocer las diferentes estrategias para disminuir la gravedad, como son: disminuir la dosis del AC por su efecto dosis-dependiente, combinar el tratamiento con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o fármacos antagonistas de los receptores de angiotensina II, o sustituirlo por otro AC con menor incidencia de edema periférico, como el lercanidipino.

**Palabras clave:** Edema, antagonista del calcio, dihidropiridinas, amlodipino.

## ABSTRACT

Calcium antagonists (CA) are a pharmacological group commonly used in the treatment of high blood pressure, in monotherapy or in combination with other antihypertensive drugs. One of their most common adverse effects is the production of peripheral maleolar oedema due to an increase in transcapillary filtrate. Occasionally, the appearance of this oedema may lead to discontinuation or lack of adherence to treatment.

There are 4 clinical cases of patients with a history of chronic peripheral vascular pathology under treatment with CA who were visited in the lymphoedema unit of the hospital and who presented an aggravation of the base oedema with possible pharmacological cause. In all of them, a reduction in oedema was observed after drug withdrawal, with or without the application of decongestive measures.

As a conclusion, we can highlight the importance of considering this adverse effect in this patient population, as well as the importance of knowing the different strategies to reduce severity, such as: reducing the dose of CA due to the dose-dependent effect, combining treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor antagonist drugs, and replacing it with another CA with lower incidence of peripheral oedema, such as lercanidipine.

**Keywords:** Oedema, calcium antagonists, dihydropyridines, amlodipine.

## Introducción

Los fármacos antagonistas del calcio (AC), principalmente las dihidropiridinas, se emplean en el trata-

miento de la hipertensión arterial (HTA), tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos antihipertensivos<sup>1-6</sup>.

Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de los canales de calcio dependientes de voltaje. Al impedir la entrada de calcio en las células del músculo liso

### Correspondencia:

Laura Gómez Ganda. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. P.º de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona  
Correo electrónico: [laura\\_gomez@vhebron.net](mailto:laura_gomez@vhebron.net)

vascular, se produce vasodilatación y, por tanto, una disminución de la presión arterial<sup>4</sup>.

Uno de los efectos adversos más comunes de los AC es la producción de edema periférico (EP) en las extremidades inferiores (EEII), destacando el que tiene lugar en el maléolo<sup>1-7</sup>. La formación del EP se debe a una dilatación arteriolar precapilar, que origina un incremento de la presión intracapilar y, consecuentemente, una extravasación de fluido intravascular<sup>1-3,5-7</sup>.

El riesgo de EP depende fundamentalmente de la dosis y el tiempo, aunque también se relaciona con la edad y el sexo, y es más común en las mujeres que en los hombres<sup>1-7</sup>. Uno de los métodos empleados para estudiar la evolución del EP en las EEII es la medida de la perimetría maleolar derecha (PMD) e izquierda (PMI)<sup>4</sup>.

Cabe destacar que se han empleado fármacos diuréticos de asa para el tratamiento del edema asociado a dihidropiridinas, pero actualmente no se recomiendan, ya que el EP causado no se debe a una hipervolemia<sup>1,3,6</sup>. En ocasiones, la aparición del EP puede llegar a ser motivo de retirada del fármaco o de falta de adherencia al tratamiento<sup>2,4,6</sup>.

A continuación, se presentan 4 casos clínicos de pacientes con antecedentes de patología venolinfática crónica visitados en la unidad de linfedema (UL) del hospital, que presentaron sospecha de EP en las EEII secundario al tratamiento con AC.

Con el objetivo de estudiar la posible relación entre el EP y el AC de los pacientes, se calculó en cada uno de los casos el algoritmo de causalidad sobre efectos adversos farmacológicos de Karch-Lasagna modificado (KL). Se trata de un algoritmo que clasifica la relación causal entre la reacción adversa y el fármaco como definitiva (KL  $\geq 8$ ), probable (KL = 6-7), posible (KL = 4-5), condicional (KL = 1-3) o improbable (KL  $\leq 0$ ).

## Descripción de casos clínicos

### Caso clínico 1

Varón de 62 años de edad, con obesidad de grado I. Como antecedentes patológicos presentaba un síndrome posflebítico secundario a una trombosis venosa poplítea izquierda, de 20 años de evolución, e HTA de diagnóstico reciente en tratamiento oral con amlodipi-

no 10 mg/día, hidroclorotiazida 50 mg/día y losartán 50 mg/día.

A finales de 2014 fue remitido a la UL, donde se le diagnosticó un edema maleolar bilateral de predominio izquierdo con posible empeoramiento por el tratamiento con el AC. En esta primera visita, se realizaron las PMD y PMI, y se decidió la retirada de amlodipino, sin aplicación de medidas descongestivas.

En febrero de 2015 el paciente volvió a la consulta y se repitieron las PMD y PMI, observándose una reducción de las perimetrías maleolares en ambas EEII (tabla 1).

### Caso clínico 2

Mujer de 77 años de edad, con antecedentes de cáncer de endometrio, intervenida quirúrgicamente y en tratamiento con radioterapia, remitida en octubre de 2017 a la UL del hospital por un linfedema en la extremidad inferior derecha (EID) asociado a un edema bilateral. Tras revisar el tratamiento farmacológico habitual de la paciente, se comprobó que seguía una pauta de amlodipino 5 mg/día v.o., con indicación de HTA esencial. En la primera visita se realizaron las PMD y PMI, se inició tratamiento con presoterapia en la EID y se suspendió el tratamiento con amlodipino.

En abril de 2018 se realizaron de nuevo las PMD y PMI, que pusieron de manifiesto una reducción de las perimetrías en ambas extremidades (tabla 1).

### Caso clínico 3

Varón de 62 años de edad, con antecedentes de espina bífida congénita, malformación de Chiari tipo II, hidrocefalia supratentorial obstructiva, hepatitis B y litiasis renal. En mayo de 2012 sufrió un episodio de insuficiencia cardiaca, diagnosticándose finalmente una miocarditis con disfunción biventricular. Por dicho motivo, el paciente comenzó tratamiento v.o. con amlodipino 5 mg/día, enalapril 20 mg/día e hidroclorotiazida 50 mg/día.

En enero de 2018, el paciente acudió a la UL al presentar un edema bilateral distal secundario a un fallo de la bomba periférica por inmovilización debida a un mielomeningocele. Tras la visita, se decidió iniciar medidas de contención y la suspensión del tratamiento con amlodipino.

**Tabla 1**

**Perimetrías maleolares derecha e izquierda y valores del algoritmo de causalidad sobre efectos adversos farmacológicos de Karch-Lasagna (KL) modificado**

	Caso clínico 1	Caso clínico 2	Caso clínico 3	Caso clínico 4
PMD previa (cm)	29,5	28	28,2	29,2
PMI previa (cm)	32,5	25,1	27	29
PMD posterior (cm)	27	26,2	26,8	28,5
PMI posterior (cm)	28	23,4	26	28,1
Valor de KL	6	5	5	5

PMD: perimetría maleolar derecha; PMI: perimetría maleolar izquierda.

En abril de 2018 el paciente volvió a la consulta y se realizaron las medidas de PMD y PMI, que demostraron una reducción del EP en las dos EEII (tabla 1).

**Caso clínico 4**

Varón de 73 años de edad, con antecedentes de meningocele a la altura del sacro, hiperuricemia e HTA en tratamiento con manidipino 10 mg/24 h v.o.

En enero de 2018 el paciente fue remitido a la UL desde la unidad de espina bífida para descartar un linfedema tras el aumento de volumen en ambas extremidades. Finalmente, se diagnosticó una insuficiencia venosa en los sistemas de retorno venolinfático debida a un fallo de la bomba periférica por meningocele. Se recomendó la suspensión del tratamiento con el AC y se pautó tratamiento descongestivo.

En abril de ese mismo año, el paciente acudió a la UL y se le realizaron de nuevo las PMD y PMI, observándose una disminución del EP en ambas EEII (figura 1).

**Discusión y conclusiones**

En todos los casos clínicos presentados se observó una reducción del EP en ambas EEII tras la retirada del fármaco AC, combinada o no con tratamiento descongestivo. Además, en tres de los casos se obtuvo una relación de causalidad posible (KL= 5) y en uno una causalidad probable (KL= 6), lo que confirma que el EP causado por las patologías de base se incrementaba por la administración de fármacos AC.

Cabe destacar que con el objetivo de reducir la incidencia de EP en las EEII o su gravedad, pueden llevar-



**Figura 1.** A) Estado inicial del paciente del caso 4. B) Estado del paciente del caso 4 tras la suspensión de manidipino y la aplicación de tratamiento descongestivo

se a cabo diferentes estrategias. Así, se ha demostrado que las dihidropiridinas de tercera generación, manidipino y lercanidipino, se asocian a una menor incidencia de EP, por lo que una de las estrategias po-

dría ser la prescripción de estos principios activos en los casos en que el EP no esté causado por uno de ellos<sup>2,6,7</sup>.

Una segunda estrategia podría ser reducir la dosis de AC en los casos en que sea posible, ya que este efecto adverso es dosis-dependiente.

Se ha demostrado que la combinación del AC con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) podría reducir la aparición de EP, ya que disminuyen la resistencia poscapilar<sup>2-6</sup>. Asimismo, la combinación con antagonistas de los receptores de la angiotensina II también podría reducir la incidencia de EP, pero el grado de evidencia sobre ello es menor<sup>2,3,6</sup>.

Así, en el estudio publicado por Jamerson et al.<sup>4</sup> se concluyó que la incidencia de EP fue significativamente mayor en los pacientes que recibían AC (amlodipino) en monoterapia que en los que recibían el AC en combinación con un IECA (amlodipino/benazepril). En cambio, aunque el edema fue menor, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la variación de la perimetría maleolar. Igualmente, en el estudio realizado por Weir et al.<sup>5</sup> se obtuvo una menor incidencia de EP cuando el AC (amlodipino) se administraba concomitantemente con un IECA (amlodipino/benazepril).

Los resultados mostrados en los casos clínicos de la bibliografía y la revisión de los estudios publicados indican la importancia de considerar el EP farmacológico como un efecto adverso relevante. Así, es necesario que en los pacientes con patologías venolinfáticas de

base tratados con AC que manifiesten EP se realice un estudio exhaustivo de su pauta farmacológica, utilizando tratamientos físicos, como la presoterapia, y valorando la retirada o la sustitución de AC, o bien de su combinación, por otros fármacos antihipertensivos, como los IECA. Se requieren estudios prospectivos con un mayor número de pacientes que corroboren estos datos. ■

### Bibliografía

1. Vouri SM, Van Tuyl JS, Olsen MA, Xian H, Schootman M. An evaluation of a potential calcium channel blocker-lower-extremity edema-loop diuretic prescribing cascade. *J Am Pharm Assoc.* 2003; 58(5): 534-539.
2. Makani H, Bangalore S, Romero J, Htyle N, Berrios RS, Makwana H, et al. Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate: a meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2011; 29(7): 1.270-1.280.
3. Messerli FH. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Curr Cardiol Rep.* 2002; 4(6): 479-482.
4. Jamerson KA, Nwose O, Jean-Louis L, Schofield L, Purkayastha D, Baron M. Initial angiotensin-converting enzyme inhibitor/calcium channel blocker combination therapy achieves superior blood pressure control compared with calcium channel blocker monotherapy in patients with stage 2 hypertension. *Am J Hypertens.* 2004; 17(6): 495-501.
5. Weir MR, Rosenberger C, Fink JC. Pilot study to evaluate a water displacement technique to compare effects of diuretics and ACE inhibitors to alleviate lower extremity edema due to dihydropyridine calcium antagonists. *Am J Hypertens.* 2001; 14(9 Pt 1): 963-968.
6. Weir MR. Incidence of pedal edema formation with dihydropyridine calcium channel blockers: issues and practical significance. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2003; 5(5): 330-335.
7. Fogari R. Ankle oedema and sympathetic activation. *Drugs.* 2005; 65 Supl 2: 21-7.