



Nuevos bloqueadores de los canales de calcio en el tratamiento de la hipertensión arterial

J. Tamargo

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Presión arterial;
Bloqueadores de los canales de calcio;
Células musculares lisas vasculares

KEYWORDS

Blood pressure;
Calcium channel blockers;
Vascular smooth muscle cells

Resumen

Los canales de calcio dependientes del voltaje tipo L tienen un papel clave en la regulación del tono vascular y en el control de la presión arterial, y los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) de este tipo (BCC-L) se utilizan ampliamente como antihipertensivos. Los canales tipo T regulan el tono vascular de las arteriolas de resistencia y la secreción de renina y aldosterona, y los canales tipo N, expresados en los terminales nerviosos simpáticos, regulan la liberación de catecolaminas. Comparados con los BCC-L, los BCC de los canales L/N y L/T disminuyen la presión intraglomerular, mejoran la hemodinámica renal y producen una mayor reducción de la proteinuria, incluso en pacientes ya tratados con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por tanto, los BCC de los canales L/T y L/N podrían presentar una nueva alternativa en pacientes hipertensos con insuficiencia renal, aunque son necesarios estudios comparativos a largo plazo para confirmar que estas diferencias se traducen en una mejora de los resultados clínicos.

© 2017 SEHLELHA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

New calcium channel blockers for the treatment of hypertension

Abstract

L-type voltage-gated calcium channels play a key role in the regulation of arterial vascular smooth muscle tone and blood pressure levels and L-type calcium channel blockers (CCBs) are widely used antihypertensive drugs. Additionally, T-type channels regulate vascular tone in small-resistance vessels and renin and aldosterone secretion, and N-type channels, expressed in sympathetic nerve terminals, regulate the release of neurotransmitters. As compared with L-type CCBs, L/N- and L/T-type CCBs decreased intraglomerular pressure, improved renal hemodynamics and provided a greater decrease in proteinuria even in patients already treated with renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. Thus, dual L/N- and L/T-type CCBs may exhibit therapeutic advantages over L-type blockers in hypertensive patients with chronic kidney disease. However, further large-scale, long-term comparative trials are needed to confirm that these differences translate into an improvement in clinical outcomes.

© 2017 SEHLELHA. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los iones calcio (Ca^{2+}) representan la principal vía de transducción celular (tabla 1)¹. El aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) en las células musculares lisas vasculares (CMLV) incrementa el tono vascular, las resistencias vasculares periféricas (RVP) y la presión arterial (PA). Este aumento de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ es el resultado de la entrada de Ca^{2+} desde el medio extracelular a través de diversos tipos de canales iónicos localizados en el sarcolema y/o su liberación desde los depósitos intracelulares (en particular, el retículo endoplásmico).

Canales de calcio activados por los cambios de voltaje

Estos canales tienen un importante papel en la regulación del tono vascular^{1,2} y — atendiendo a la subunidad $\alpha 1$ que forma el poro iónico— se agrupan en 3 familias cuya localización y funciones se resumen en la tabla 1.

Tabla 1 Canales de calcio dependientes del voltaje (CCDV): funciones, tipos y fármacos que los bloquean

Papel fisiológico de la entrada de Ca^{2+} a través de los CCDV

- Acoplamiento excitación-contracción en las células musculares lisas vasculares y cardíacas
- Actividad automática de las células del nódulo sinoauricular cardíaco
- Conducción a través del nódulo auriculoventricular
- Duración del potencial de acción cardíaco
- Liberación de neurotransmisores y hormonas
- Modulación de enzimas y canales iónicos
- Expresión génica (hipertrofia/hiperplasia)
- Osteogénesis
- Necrosis y apoptosis

Clasificación de los CCDV atendiendo a su subunidad alfa y localización

- Canales tipo L (Cav1.1-1.4): en casi todos los tejidos, en particular, corazón, células musculares lisas vasculares, células endocrinas, riñón
- Canales tipo P/Q (Cav2.1): cerebro, neuronas (presináptico); hipófisis; riñón
- Canales tipo N (Cav2.2): neuronas, terminales simpáticos (presináptico); células endocrinas
- Canales tipo R (Cav2.3): neuronas
- Canales tipo T (Cav3.1-3.3): neuronas, corazón; células musculares lisas vasculares, riñón

Generaciones de los bloqueadores del calcio tipo L

- Primera generación: diltiazem, nifedipino, verapamilo
- Segunda generación: felodipino, isradipino, nicardipino, nisoldipino, nitrendipino
- Tercera generación: amlodipino, lacidipino, lercanidipino
- Bloqueadores de canales L y T: aranidipino, azelnidipino, benidipino, efonidipino, manidipino, nilvadipino
- Bloqueadores de canales L y N: cilnidipino

Canales tipo L

Son la principal vía de entrada de Ca^{2+} en las CMLV, donde regulan el tono arteriolar y las RVP, y los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) específicos de estos canales (BCC-L) se utilizan ampliamente como antihipertensivos³ (fig. 1). En el corazón, los canales L regulan el acoplamiento excitación-contracción, la duración del potencial de acción, el automatismo del nódulo sinoauricular y la conducción auriculoventricular.

Atendiendo a su estructura química, los BCC-L se clasifican en dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamilo). Estos fármacos estabilizan el canal de Ca^{2+} en el estado inactivo (no conductor) reduciendo el flujo de entrada de Ca^{2+} , la $[\text{Ca}^{2+}]_i$, las PVR y la PA. Sin embargo, los BCC-L producen una mayor inhibición de la entrada de Ca^{2+} en las CMLV que en el músculo cardíaco (selectividad vascular)³. Esta selectividad es la base para su utilización clínica.

La primera generación de BCC-L producía una rápida y potente acción vasodilatadora y presentaba una corta semivida que obligaba a administrar estos fármacos 2-3 veces al día. Estos inconvenientes se redujeron con la introducción de: *a)* dihidropiridinas de segunda generación y formulaciones de liberación retardada que producen una acción vasodilatadora más lenta y gradual; *b)* dihidropiridinas de tercera generación muy lipófilas que presentan una larga semivida o que se disocian lentamente de los canales L, lo que prolonga su efecto antihipertensivo independientemente de la semivida del fármaco, y *c)* fármacos que bloquean de forma simultánea los canales L y T (BCC-L/T) o L y N (BCC-L/N).

Canales tipo T

En las CMLV, participan en el mantenimiento del tono miogénico, la proliferación neointimal y el remodelado vascular; inhiben la liberación de aldosterona y de renina, es decir, inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), y son insensibles a los BCC-L^{4,6}. Aunque durante años se ha cuestionado la función de los canales T en la regulación del tono vascular, se ha demostrado su importante papel en la regulación del tono miogénico de las arteriolas de resistencia cuando las presiones intravasculares son bajas y las CMLV presentan un potencial de membrana hiperpolarizado, mientras que el papel de los canales tipo L predomina cuando las presiones intraluminales son más altas y las CMLV se encuentran más despolarizadas (aproximadamente -35 mV)⁵. La expresión de los canales T aumenta cuando la biodisponibilidad de óxido nítrico disminuye y el estrés oxidativo aumenta, así como en el miocardio hipertrofiado/remodelado^{4,5}.

Bloqueadores de los canales T

Los canales T se pueden bloquear también de forma selectiva por los enantiómeros de algunas dihidropiridinas como, por ejemplo, R(-)-efonidipino y S(+)-niguldipino. Sin embargo, los BCC-T no se están desarrollando como fármacos antihipertensivos, sino para el tratamiento de otras patologías para las que se dispone de pocas alternativas terapéuticas (tabla 1).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8661126>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8661126>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)