

Propiedades cardiometabólicas del manidipino: ¿más allá de la reducción de la presión arterial?

N. Buset Ríos¹, F. Rodríguez Esparragón¹, J.C. Rodríguez Pérez¹⁻³

¹ Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. ² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. ³ Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC)

Nefrología 2009;29(3):203-207.

RESUMEN

Desde su introducción en la década de los 70, la evolución de los calcioantagonistas ha permitido solventar la incertidumbre inicialmente generada por aquellos fármacos de primera generación. Éstos se caracterizan por una menor disponibilidad oral, una acción vasodilatadora rápida y corta acción. El manidipino surge como un derivado dihidropiridínico de tercera generación con ventajas adicionales reales frente a las generaciones anteriores, como son su alta lipofilia, su acción más prolongada y una vida media prolongada a nivel del receptor y, además, algunas ventajas teóricas entre otras, mejoras sobre la función renal reduciendo la presión intraglomerular y la microalbuminuria. Sin embargo, la evaluación clínica de estas últimas propiedades depende aún de los resultados que se deriven de la experiencia clínica. Además de ahondar en su papel en la reducción de la presión arterial, presentamos una breve revisión sobre nuevos aspectos cardiometabólicos de los calcioantagonistas dihidropiridínicos, centrándonos en el manidipino.

Palabras clave: Calcioantagonistas. Manidipino. Resistencia a la insulina.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión y la resistencia insulínica son dos de los factores de riesgo más importantes del daño cardiovascular.^{1,2} Una alternativa terapéutica antihipertensiva común incluye las combinaciones de Calcioantagonistas (CA) con Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angioten-

ABSTRACT

Abstract From its introduction in the decade of the 70's the evolution of the calcium channel blockers has allowed to resolve the uncertainty initially generated by those first generation drugs. These, are characterized by a smaller oral availability, a fast vasodilator action and a short duration of action. Manidipine arises as a dihydropyridine calcium antagonist of third generation with real additional advantages regarding to previous generations. They show high lipophilia, a more prolonged action and as well as a prolonged average life at the level of his receptor and, in addition, some theoretical advantages among others calcium antagonists, improvements on the renal function by reducing the intraglomerular pressure and microalbuminuria. Nevertheless, the clinical evaluation of these last properties still depends on the results derived from clinical trials. Besides to go deep in its role in their antihypertensive effect, we presented a brief review on new cardiometabolic aspects of these dihydropyridines calcium antagonists focusing in manidipine.

Key words: Calcium antagonists. Manidipine. Insulin resistance

sina (IECA) o con bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARA II),³ ya que el tratamiento monoterápico no es capaz, en la mayoría de los casos, de reducir la presión arterial.

Algunos estudios^{4,5} demuestran que tratamientos antihipertensivos en los que se incluyen calcioantagonistas mejoran la sensibilidad insulínica. En un ensayo realizado con 158 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, la combinación de manidipino y delapril mostró resultados parecidos a olmesartán e hidroclorotiazida en cuanto a la reducción de la presión arterial, pero evidenció menos cambios en la presión arterial en ortostatismo, así como

Correspondencia: José Carlos Rodríguez Pérez
Unidad de Investigación.

Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC).
Las Palmas de Gran Canaria.

jrodperd@gobiernodecanarias.org

ausencia de efectos metabólicos adversos. Estos datos resultan más interesantes en este grupo de pacientes, especialmente propensos a hipotensión ortostática, asociada a incrementos en morbimortalidad.⁵

Estudios preliminares en pacientes diabéticos con hipertensión no controlada y microalbuminuria sugieren que, a pesar de la terapia adecuada con IECA o ARA, manidipino puede ser un tratamiento adecuado en combinación con inhibidores del sistema renina-angiotensina para normalizar la presión arterial y la excreción urinaria de albúmina en pacientes con diabetes.⁶

Los calcioantagonistas constituyen una clase de moléculas altamente heterogénea, que pueden ser agrupadas en: derivados de la fenilalquilamina, como el verapamilo, derivados de benzodiazepinas, cuyo prototipo es el diltiazem, o derivados de 1,4-dihidropiridinas, como el manidipino.⁷

La primera generación de bloqueadores de canales de calcio dihidropiridínicos, como el nifedipino, se caracteriza por ser liberados de manera instantánea, tener vida media corta y absorción rápida. A pesar de tener un perfil metabólico favorable, presentan algunos efectos adversos como caída brusca de la presión arterial, taquicardia o activación simpática. Es en la segunda generación en la que se incluye al felodipino o isradipino, entre otros, donde se observa que la liberación de la molécula es más lenta.⁸

La última generación de calcioantagonistas de vida media larga y acción prolongada ha mostrado una disminución clara de la presión arterial, reduciendo notablemente los efectos secundarios. En este sentido, un ensayo con 30 pacientes hipertensos obesos, a los que se sometió a tratamiento con amlodipino, manidipino y cilnidipino, reveló que estos calcioantagonistas de larga duración disminuyen la presión arterial y, además, reducen la resistencia insulínica, sugiriendo propiedades cardiometabólicas de interés.⁴

CANALES DE CALCIO DEPENDIENTES DE VOLTAJE

Los canales de calcio dependientes de voltaje se clasifican según sus propiedades farmacológicas y electrofisiológicas en L, P/Q, N, R y T.⁹ Están compuestos por múltiples subunidades heteroméricas: α , β , γ δ . La subunidad α_1 parece ser la responsable de las principales características de estos canales.¹⁰⁻¹²

A diferencia de los primeros calcioantagonistas, que sólo bloquean los canales tipo L, los de tercera generación, como manidipino, lercadipino, amlodipino, nivaldipino o efonidipino, son capaces de bloquear tanto a los canales tipo L como a los de tipo T, estos últimos activos sólo durante proliferación celular.

Los canales de tipo L se activan por despolarizaciones intensas, mediando el flujo prolongado de calcio al interior de una

gran variedad de tipos celulares. De esta manera, desempeñan un papel central en la contracción de músculo cardíaco y liso (Cav1.2[α_{1C}]), son responsables del tono del músculo liso arterial y se han convertido en dianas farmacológicas para tratar la hipertensión y la angina. En el riñón (Cav1.2[α_{1C}] y Cav1.3[α_{1D}]) promueven la dilatación de las arteriolas pregglomerulares o aferentes, incrementando de manera ostensible la hipertensión glomerular. Además, encontramos otros canales tipo L en músculo esquelético Cav1.1(α_{1S}), cerebro y riñón (Cav1.2[α_{1C}], Cav1.3[α_{1D}]), páncreas (Cav1.3[α_{1D}]) y retina (Cav1.4[α_{1E}]).⁹

Los canales T se expresan en sistema nervioso (Cav3.1[α_{1G}]), cerebro (Cav3.1[α_{1G}], Cav3.2[α_{1H}] y Cav3.3[α_{1D}]), corazón (Cav3.2[α_{1H}]), riñón (Cav3.1[α_{1G}], Cav3.2[α_{1H}]) e hígado (Cav3.2[α_{1H}]).⁹ Su influencia en la secreción de hormonas como renina, aldosterona, péptido natriurético atrial e insulina se ha postulado en múltiples ocasiones. Los canales de tipo T se activan por despolarizaciones cortas, provocando un flujo transitorio de calcio. En las arteriolas posglomerulares o eferentes únicamente aparecen canales de tipo T, no L, por lo que su tono deberá estar controlado por los canales T y los receptores AT1 de la angiotensina II. Manidipino y lercanidipino bloquean los T de las arteriolas eferentes, por lo que disminuye la presión intraglomerular y, con ello, la excreción de albúmina, pero a la vez bloquean los canales tipo L favoreciendo la dilatación de la arteriola aferente. De esta manera, los antagonistas de los canales tipo T influyen en la hemodinámica mediante su acción antihipertensiva.^{9,13-15} Por lo tanto, podemos considerar su efecto como protector ante el daño renal, ya que el riñón es uno de los órganos diana en pacientes hipertensos y diabéticos.

La acción no hemodinámica de los antagonistas de canales tipo T podría tener múltiples efectos beneficiosos al inhibir procesos inflamatorios (inhibición de Rho quinasas, NFkB, adhesión leucocitaria), bloquear el sistema renina-angiotensina o el sistema nervioso simpático.¹³

Además de los canales L y T, existen canales P/Q en cerebro, riñón y glándula pituitaria ([Cav2.1(α_{1A})], canales N en cerebro y sistema nervioso (Cav2.2[α_{1B}]) y canales R en cerebro, corazón y glándula pituitaria (Cav2.3[α_{1E}]).⁹

MANIDIPINO, ADIPOGÉNESIS Y SENSIBILIDAD INSULÍNICA

La «hipótesis de lipotoxicidad» relaciona la diabetes tipo 2 con una pérdida de capacidad del tejido adiposo para acomodar el exceso de calorías. La pérdida de diferenciación adipocitaria hace que el exceso de calorías se acumule principalmente en hígado, páncreas y músculo, contribuyendo al desarrollo de resistencia insulínica.¹⁶ Los adipocitos pequeños son sensibles a la insulina, al contrario que los maduros, que se hipertrofian y se vuelven resistentes a la hormona. Por

ello, favorecer la adipogénesis contribuiría a disminuir la resistencia insulínica en diabéticos tipo 2.

La mejora de la sensibilidad insulínica con calcioantagonistas dihidropiridínicos es casi imperceptible. En el caso del nifedipino, que bloquea sólo canales de tipo L, incluso la empeora e inhibe la liberación de glucosa.⁴ Sin embargo, los estudios con manidipino muestran resultados sorprendentes en este sentido. Si bien algunos de estos estudios ya se han introducido, en un ensayo clínico realizado en 64 pacientes hipertensos con síndrome metabólico evaluados según criterios NCEP/ATPIII y aleatorizados a manidipino o amlodipino durante 12 semanas, se observan reducciones similares de la presión arterial entre ambos tratamientos y una reducción significativa de la resistencia a la insulina en los pacientes tratados con manidipino.¹⁷ En el mismo sentido, el análisis más reciente de la combinación delaprilol/manidipino frente a olmesartán/hidroclorotiazida sobre la sensibilidad a la insulina y el fibrinógeno plasmático en pacientes obesos hipertensos mostró que la primera combinación redujo significativamente la resistencia a la insulina y los niveles plasmáticos de fibrinógeno, a pesar de que la reducción de los valores de presión arterial mostrara similar eficacia entre ambas combinaciones.¹⁸

Experimentalmente, se ha observado que el manidipino, pero no el amlodipino ni el lercadipino, activa PPAR γ en adipocitos 3T3-L1 de rata.^{19,20} En nuestros estudios en células NIH-

3T3 tratadas con manidipino, se observa un aumento tanto de la expresión PPAR γ (receptor activado por proliferadores de peroxisomas) como de la expresión del gen de diferenciación adipocitaria 2 (aP2), indicador de la diferenciación adipocitaria y que puede considerarse testigo de la expresión del primero (figura 1). Estos resultados sugieren que el manidipino aumenta la sensibilidad insulínica en pacientes hipertensos diabéticos estimulando la formación de nuevos adipocitos (observaciones no publicadas). En este sentido, se ha observado que el aumento del nivel de calcio celular inhibe la diferenciación de preadipocitos.²¹ Este hecho contrasta con el papel habitual del calcio en procesos más rápidos, como la neurosecreción, la excitación o la contracción.

La adipogénesis, como otros procesos de diferenciación, depende de factores de transcripción promotores, como PPAR γ , o inhibidores, como la familia GATA, que a su vez son activados por señales extracelulares. La homeostasis del calcio se ha estudiado poniendo especial interés en la calreticulina, principal proteína de unión al calcio en el lumen del retículo endoplasmático, y responsable en gran medida del intercambio rápido de calcio. Un estudio realizado en células madre y preadipocitos 3T3-L1 muestra que la calreticulina podría modular la adipogénesis mediante un mecanismo de *feedback* negativo. PPAR γ es un potente activador transcripcional de calreticulina, ya que se une a su promotor. De esta manera, aumenta la expresión de calreticulina, pero una vez está sobreexpresada la calreticulina inhibe la unión cis del heterodí-

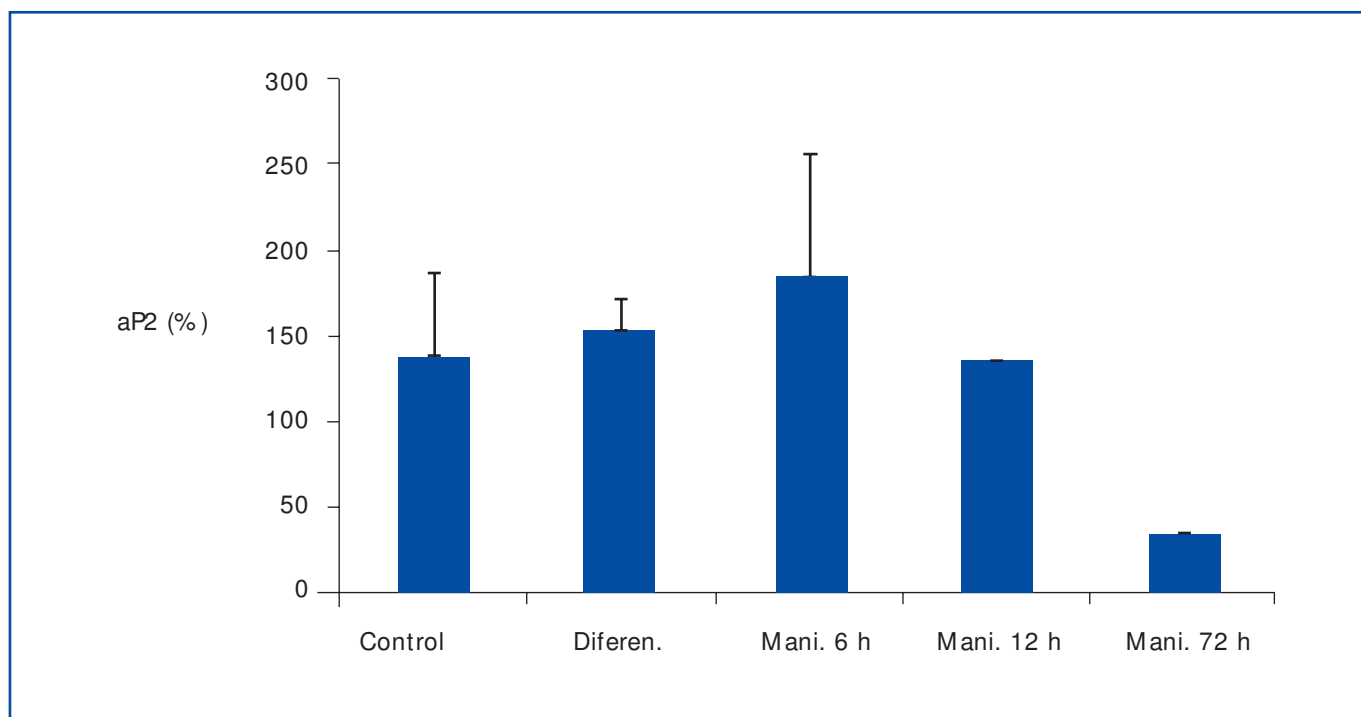


Figura 1. La exposición a manidipino de células preadipocitarias NIH-3T3 activa la expresión del gen AP2 de forma tiempo-dependiente.

CONCEPTOS CLAVE

1. Los canales de calcio dependientes de voltaje se clasifican según sus propiedades farmacológicas y electrofisiológicas en L, P/Q, N, R y T. Están compuestos por múltiples subunidades heteroméricas: α , β , γ y δ . La subunidad α_1 parece ser la responsable de las principales características de estos canales.
2. Los canales de tipo L se activan por despolarizaciones intensas responsables del tono del músculo liso arterial. Los canales de tipo T se activan por despolarizaciones cortas, provocando un flujo transitorio de calcio.
3. Si bien la mejora de la sensibilidad insulínica con calcioantagonistas dihidropiridínicos es casi imperceptible, hemos observado en células NIH-3T3 tratadas con manidipino un incremento de la expresión relativa de PPAR γ (receptor activado por proliferadores de peroxisomas) y de la expresión relativa del gen de diferenciación adipocitaria 2 (aP2). Estos resultados preliminares podrían indicar que el manidipino aumenta la sensibilidad insulínica en pacientes hipertensos diabéticos estimulando la formación de nuevos adipocitos preservando la actividad PPAR γ .

mero PPAR γ -RxR a elementos de respuesta a PPAR γ (PPRE), anulando la activación transcripcional de PPAR γ por ácidos grasos. Mediante este mecanismo, la calreticulina regula negativamente la expresión tanto de PPAR γ como de otros factores de transcripción proadipogénicos críticos como C/EBP α .²²

La acción del manidipino como bloqueador de canales de calcio podría evitar la entrada de calcio al interior celular, disminuyendo la concentración de calcio en el retículo endoplasmático y, por tanto, la de calreticulina, favoreciendo de esta manera la diferenciación adipocitaria.

MANIDIPINO, EFECTO ANTIINFLAMATORIO, VASOPROTECTOR Y ANTIOXIDANTE

El estrés oxidativo juega un papel fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis. Varios estudios muestran la acción beneficiosa de los antagonistas dihidropiridínicos del calcio ante las lesiones ateroscleróticas.²³ Los efectos beneficiosos de los bloqueadores de calcio en células del endotelio macrovascular deben demostrarse y justificarse mediante mecanismos que no incluyan a los canales de calcio, ya que éstos no se expresan en células endoteliales.²⁴ Así pues, algunos autores han postulado que la acción de las dihidropiridinas en este tejido estaba relacionada con su lipofiliidad.²⁵ Toba et al. señalan un efecto antioxidante y antiinflamatorio del manidipino u otros calcioantagonistas de tercera generación como el amlodipino, mediado por el aumento de la expresión de la Sintetasa de Óxido Nítrico endotelial (eNOS) y la inhibición de la expresión de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA), no así por su posible acción sobre la disminución de la presión arterial. En este estudio, se observa que manidipino normaliza la disminución tanto del gen como de la proteí-

na de eNOS y atenúa la sobreexpresión de NAPDH oxidasa, VCAM y MCP-1 en aorta de ratas hipertensas.²⁶ Además, manidipino muestra otro efecto beneficioso en aterogénesis, ya que inhibe la expresión de LOX-1, receptor de lipoproteínas de baja densidad inducido por la angiotensina II.²⁷

Sun X et al.²⁸ demuestran recientemente que, tanto en adipocitos maduros diferenciados como en 3T3-L1 o en cocultivos de ambos tipos celulares, el calcitriol aumenta la expresión de moléculas inflamatorias como MCP-1, MIF, M-CSF, MIP, IL-6, TNF o CD14. El tratamiento con nifedipino o dinitrofenol inhibe la acción del calcitriol, por lo que se revela un mecanismo dependiente del calcio y del desacoplamiento mitocondrial. Por tanto, cabría esperar que el bloqueo de canales de calcio con manidipino, al disminuir el nivel de calcio intracelular, mostrara un efecto antioxidativo y antiinflamatorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mathew B, Francis L, Kayalar A, Cone J. Obesity: effects on cardiovascular disease and its diagnosis. *J Am Board Fam Med* 2008;21:562-8.
2. Yoshinaga M, Sameshima K, Tanaka Y, et al. Association between the number of cardiovascular risk factors and each risk factor level in elementary school children. *Circ J* 2008;72:1594-7.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
4. Ueshiba H, Miyachi Y. Effects of the long-acting calcium channel blockers, amlodipine, manidipine and cilnidipine on steroid hormones and insulin resistance in hypertensive obese patients. *Intern Med* 2004;43:561-5.

5. Fogari R, Derosa G, Zoppi A et al. Effects of manidipine/delapril versus olmesartan/hydrochlorothiazide combination therapy in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertens Res* 2008;31:43-50.
6. Wenzel RR. Renal protection in hypertensive patients: selection of antihypertensive therapy. *Drugs* 2005;65(2):29-39.
7. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999;341:1447-57.
8. Gojanovic B, Feihl F, Liaudet L, Waeber B. Concomitant calcium entry blockade and inhibition of the renin-angiotensin system: a rational and effective means for treating hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008;9:1-9.
9. Hayashi K, Wakino S, Sugano N et al. Ca²⁺ channel subtypes and pharmacology in the kidney. *Circ Res* 2007;100:342-53.
10. Tiwari S, Zhang Y, Heller J, Abernethy DR, Soldatov NM. Atherosclerosis-related molecular alteration of the human CaV1.2 calcium channel alpha1C subunit. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:17024-9.
11. Abernethy DR, Soldatov NM. Structure-functional diversity of human L-type Ca²⁺ channel: perspectives for new pharmacological targets. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:724-8.
12. Bergh JJ, Shao Y, Puente E, Duncan RL, Farach-Carson MC. Osteoblast Ca(2+) permeability and voltage-sensitive Ca(2+) channel expression is temporally regulated by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;290:C822-C831.
13. Hayashi K, Wakino S, Homma K, Sugano N, Saruta T. Pathophysiological significance of T-type Ca²⁺ channels: role of T-type Ca²⁺ channels in renal microcirculation. *J Pharmacol Sci* 2005;99:221-7.
14. Martínez Martín FJ. Calcium channel-blockers for managing metabolic syndrome-associated hypertension. *Trials with manidipine. Nefrología* 2007;27(6):26-35.
15. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, Vitaioli L, Amenta F. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000;35:775-9.
16. Sharma AM, Janke J, Gorzelnik K, Engeli S, Luft FC. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 2002;40:609-11.
17. Martínez Martín FJ. Manidipine (but not amlodipine), increases insulin sensitivity and rises plasma adiponectin concentrations in hypertensive non-diabetic patients with metabolic syndrome and impaired fasting glucose. *Diabetologia* 2005;48(1):A374.
18. Fogari R, Derosa G, Zoppi A et al. Effect of delapril/manidipine vs olmesartan/ hydrochlorothiazide combination on insulin sensitivity and fibrinogen in obese hypertensive patients. *Intern Med* 2008;47:361-6.
19. Nakami T, Martínez MFJ. Manidipine prevents hepatic C-reactive protein production and reactive oxygen species generation by down-regulation of the age receptor expression, dependent on PPAR-gamma activation. *Journal of Hypertension* 2007;25:S119-S120.
20. Oshimura H, Nakami T, Javier MF. Manidipine has a marked non-haemodynamic nephroprotective action; Partly dependent on PPAR-gamma activation, and synergistic with angiotensin receptor blockade. *Journal of Hypertension* 2007;25:S8.
21. Meldolesi J. Inhibition of adipogenesis: a new job for the ER Ca²⁺ pool. *J Cell Biol* 2008;182:11-3.
22. Szabo E, Qiu Y, Baksh S, Michalak M, Opas M. Calreticulin inhibits commitment to adipocyte differentiation. *J Cell Biol* 2008;182:103-16.
23. Simon A, Levenson J. Effects of calcium channel blockers on atherosclerosis: new insights. *Acta Cardiol* 2002;57:249-55.
24. Adams DJ, Barakeh J, Laskey R, Van Breemen C. Ion channels and regulation of intracellular calcium in vascular endothelial cells. *FASEB J* 1989;3:2389-400.
25. Berkels R, Breitenbach T, Bartels H, et al. Different antioxidative potencies of dihydropyridine calcium channel modulators in various models. *Vascul Pharmacol* 2005;42:145-52.
26. Toba H, Nakagawa Y, Miki S, et al. Calcium channel blockades exhibit anti-inflammatory and antioxidative effects by augmentation of endothelial nitric oxide synthase and the inhibition of angiotensin converting enzyme in the N(G)-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertensive rat aorta: vasoprotective effects beyond the blood pressure-lowering effects of amlodipine and manidipine. *Hypertens Res* 2005;28:689-700.
27. Toba H, Shimizu T, Miki S et al. Calcium [corrected] channel blockers reduce angiotensin II-induced superoxide generation and inhibit lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 expression in endothelial cells. *Hypertens Res* 2006;29:105-16.
28. Sun X, Zemel MB. Calcitriol and calcium regulate cytokine production and adipocyte-macrophage cross-talk. *J Nutr Biochem* 2008;19:392-9.