

Tratamiento de la fibrilación auricular con un bloqueante de los canales de calcio

Tajiri K, Guichard JB, Qi X, Xiong F, Naud P, Tardif JC, et al. An N-/L-type calcium channel blocker, cilnidipine, suppresses autonomic, electrical, and structural remodelling associated with atrial fibrillation. **Cardiovascular Research** 2019;115:1975-85. <http://doi.org/dgp2>

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente y se asocia con complicaciones tales como los accidentes cerebrovasculares isquémicos y la descompensación de la insuficiencia cardíaca, los que generan morbilidad y mortalidad en los pacientes que la padecen. La fisiopatología de la FA es compleja y multifactorial, situación que se ve reflejada en los escasos avances en nuevas opciones de tratamiento efectivas para esta arritmia. Aunque la ablación nerviosa apareció en los últimos años como una opción efectiva para algunas formas de FA, como la paroxística, la terapéutica farmacológica sigue teniendo pocas alternativas y elevados efectos colaterales. La persistencia de la FA produce cambios miocárdicos agrupados bajo el nombre de remodelado estructural; de ellos, la fibrosis intersticial de las paredes auriculares es el más estudiado. Al mismo tiempo, se produce una modificación en la expresión de canales iónicos y uniones gap intercelulares que alteran la conducción eléctrica del miocardio, proceso conocido como remodelado eléctrico. Actualmente, se sabe que la hiperactividad simpática juega un rol importante en el inicio y el mantenimiento de la FA, y que es un factor común en la generación del remodelado eléctrico y estructural del corazón. Estudios en animales de experimentación y humanos demostraron hiperinnervaciones y aumento de la liberación de catecolaminas en las paredes auriculares de corazones con FA. Además de este remodelado neural, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona contribuye de manera significativa a la aparición de fibrosis.

Tajiri y col. se propusieron estudiar los efectos del bloqueo de los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo N y L sobre el remodelado miocárdico inducido por FA utilizando el bloqueante cilnidipina. A nivel cardiovascular, los canales de tipo N se encuentran en las terminales nerviosas simpáticas e inducen la liberación de noradrenalina por entrada de calcio y despolarización del botón presináptico.

En un modelo experimental en perros con FA inducida con un marcapaso externo de alta frecuencia, los autores estudiaron los efectos de la administración oral de cilnidipina durante 7 o 21 días sobre las paredes de las aurículas, comparándolos con los obtenidos por la administración del bloqueante selectivo de los canales de tipo L nifedipina. Observaron que el bloqueo de los canales cálcicos de tipo N inhibe las consecuencias electrofisiológicas, autonómicas y estructurales del remodelado asociado a la FA, y también, reduce la vulnerabilidad y la duración de las arritmias. La cilnidipina redujo la fibrosis y atenuó el descenso de la expresión de canales de sodio y conexina en muestras de aurícula derecha, lo cual se reflejó en una atenuación de la reducción de la velocidad de conducción eléctrica y el período refractario efectivo. Interesantemente, estos efectos protectores sobre el remodelado se asociaron a una inhibición en la liberación de catecolaminas en las terminales simpáticas, demostrada por menores niveles de noradrenalina y una mejoría en la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Ninguno de estos beneficios fue observado en el grupo que recibió nifedipina, lo cual refuerza el concepto de un beneficio mediado por la reducción del estrés simpático.

La cilnidipina es un inhibidor cálcico aprobado en algunos países asiáticos y europeos para el tratamiento de la hipertensión arterial, con escasos efectos colaterales. En este trabajo, Tajiri y col. estudiaron por primera vez el uso de un bloqueante de los canales de calcio de tipo N en el remodelado auricular causado por una arritmia, y demostraron efectos simpaticolíticos independientes del bloqueo de los receptores beta adrenérgicos. Si bien es un estudio preclínico, los resultados beneficiosos parecen sólidos y alentadores en vista de un potencial uso complementario para el tratamiento de la FA. Además, los datos de este trabajo refuerzan una vez más el rol central de la disautonomía en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares. De todos modos, otros estudios previos demostraron que la cilnidipina puede tener otros beneficios adicionales, como la reducción de los niveles de angiotensina II plasmática y la inhibición de la liberación de aldosterona en la médula suprarrenal. Son necesarios más estudios experimentales que profundicen en el conocimiento de los mecanismos de protección conferidos por el bloqueo cálcico y ensayos clínicos controlados que demuestren la seguridad y eficacia del uso de la cilnidipina en la prevención de las recurrencias y el remodelado asociado a la FA.