

## REGULACION DE LA PRESION ARTERIAL A TRAVES DE CANALES DE POTASIO

MARCELO ORIAS

*Servicio de Nefrología, Hospital Privado Córdoba, Córdoba*

**Resumen** Los canales de potasio son estructuras proteicas que permiten la difusión de este ion a través de la membrana plasmática. Participan en la génesis del potencial de reposo y a través del mismo regulan el nivel de calcio intracelular y el estado de contracción del músculo liso vascular. Hay dos grandes familias de canales de potasio descritas en el músculo liso vascular: canales regulados por voltaje y canales regulados por ATP. Las drogas que abren los canales regulados por ATP, minoxidilo y diazóxido, hiperpolarizan la membrana plasmática y son potentes vasodilatadores. En poco tiempo habrá nuevas drogas antihipertensivas que actúen por este mecanismo. Se ha sugerido que la vasodilatación hipóxica y del shock se debe a activación excesiva de estos canales. Se ha propuesto empíricamente que mutaciones en estos canales pueden producir hipertensión arterial.

**Abstract** *Blood pressure regulation by potassium channels.* Potassium channels are transmembrane proteins that allow this ion to diffuse through the plasma membrane. By participating in the generation of membrane potential they regulate intracellular calcium levels and vascular smooth muscle contraction. Voltage-gated and ATP-gated potassium channels have been described in vessel smooth muscle. Minoxidil and diazoxide vasodilate by opening ATP-gated potassium channels. Soon other K-ATP channel openers will be available. It has been suggested that hypoxic vasodilatation and shock are due to excessive activation of potassium channels. Mutations in potassium channels have been implied in the pathogenesis of essential hypertension.

**Key words:** potassium channels, calcium channels, hypertension

Los canales de potasio (canales K) son estructuras proteicas insertadas en la membrana plasmática celular que permiten el paso de K<sup>+</sup> a través de los mismos. La secuencia de aminoácidos a nivel del poro es muy similar en todas las especies estudiadas hasta el día de hoy. Esta cadena de aminoácidos conforma una estructura espacial que sólo facilita la difusión de K<sup>+</sup> y no de otros iones. Los canales K han sido descritos en todos los tejidos humanos. A su vez pueden existir varias clases de canales K en una misma célula.

Los canales K regulan funciones celulares vitales. Participan entre otras cosas en la secreción de insulina, activación linfocitaria, repolarización de la membrana plasmática (MP) cardíaca y nerviosa, como sensores de oxígeno y en la regulación del tono vascular arterial. En los últimos diez años, los conocimientos en esta área han experimentado una verdadera revolución debido al mejoramiento de técnicas de electrofisiología y de biología molecular. Una muestra de ello es que se han identificado tres enfermedades genéticas cuya etiología ha sido ligada a mutaciones de distintos canales K: la ataxia

episódica con miokimia<sup>1</sup>, una variante genética del síndrome de QT prolongado<sup>2</sup> y una variante genética del síndrome de Bartter<sup>3</sup>.

El potencial de reposo (PR) de la membrana plasmática está generado por la electrodifusión de los iones a ambos lados de la misma. El PR del músculo liso vascular (MLV), medido in vitro e in vivo, es de -40 a -55 milivolts<sup>4</sup>. El PR es negativo prioritariamente por la difusión de potasio hacia afuera de la célula. Como el K<sup>+</sup> es un catión, al atravesar la membrana plasmática agrega cargas positivas al exterior de la célula. Esto polariza la membrana plasmática y genera una diferencia de potencial a través de la misma (por convención decimos que el PR es negativo cuando el interior de la célula es negativo con respecto al exterior). Por lo tanto, el estado de permeabilidad de los canales K participa en la regulación del PR de la membrana celular. Como algunos canales K están abiertos en estado basal, si éstos se cierran se despolariza la membrana. Al contrario, si los canales K se abren, se hiperpolariza la membrana plasmática (torna el interior más negativo con respecto al exterior).

Cómo es entonces, que los canales K producen variaciones en el tono del MLV y por lo tanto de la presión arterial?

El PR del MLV regula el estado de contracción o relajación arterial a través del nivel de Ca<sup>2+</sup> intracelular<sup>5</sup>.

Recibido: 4-VI-1997

Aceptado: 13-V-1998

Dirección postal: Dr. Marcelo Orias, Hospital Privado Córdoba, Naciones Unidas 346, 5016 Córdoba, Argentina  
Fax: 54-051-68-8271; E-mail: tuty@si.cordoba.com.ar

Cuando se despolariza la MP se abren canales de calcio regulados por voltaje que se encuentran en la misma<sup>5</sup>. Esto permite la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a la célula y favorece la interacción entre miosina y actina generando la fuerza contráctil (Fig. 1b). Tanto la despolarización de la membrana como el incremento de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular abren canales K y limitan la caída del PR (Fig. 1a). Clínicamente conocemos la importancia del influjo de  $\text{Ca}^{2+}$  en el proceso de la contracción vascular por la potencia con que los bloqueantes cálcicos (verapamilo, diltiazem y nifedipina, etc.) producen relajación vascular.

Se cree que las sustancias vasoconstrictoras despolarizan la MP cerrando canales K, aunque esto no ha sido demostrado en forma irrefutable todavía<sup>5</sup>. Mediante un mecanismo opuesto los vasodilatadores relajan el MLV hiperpolarizando la MP. El vasodilatador arterial más potente que se conoce es el óxido nítrico producido por la célula endotelial de la arteria<sup>6</sup>. Hay estudios que demuestran que el óxido nítrico produce hiperpolarización abriendo canales K y que la hiperpolarización producida se puede bloquear con inhibidores de estos canales<sup>7, 8</sup>.

Los canales K descritos en el MLV se pueden dividir en dos grandes familias: canales K regulados por voltaje (Kv) y canales K regulados por ATP (K-ATP). A su vez los canales Kv se subdividen en tres tipos:

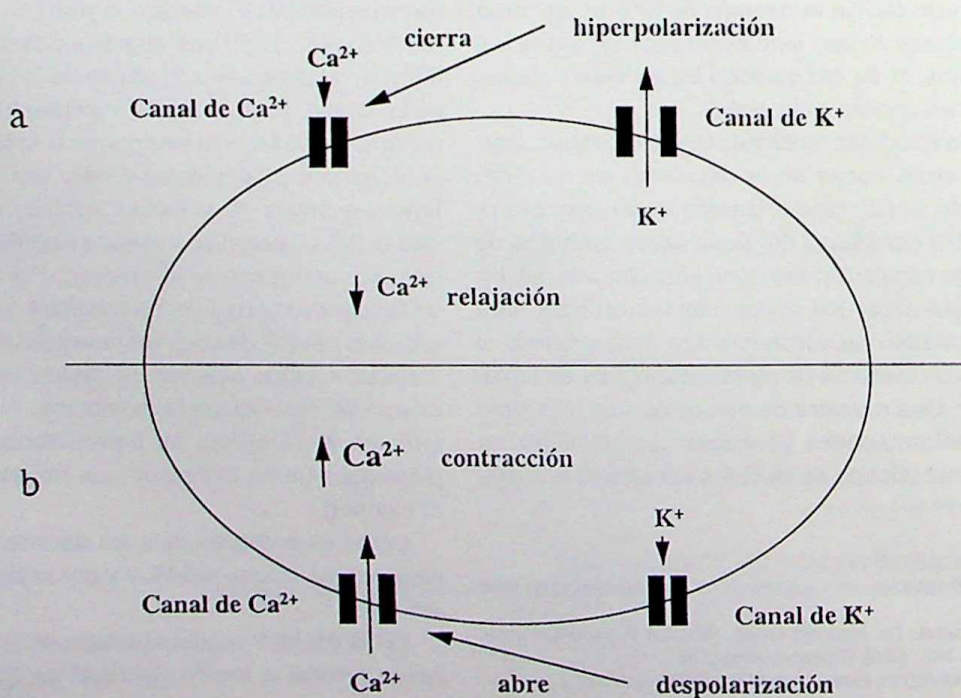
- Canales K regulados solamente por voltaje (Kv)
- Canales K regulados por voltaje y  $\text{Ca}^{2+}$  (K- $\text{Ca}^{2+}$ )
- Canales K regulados por voltaje y GMPc (K-GMPc)

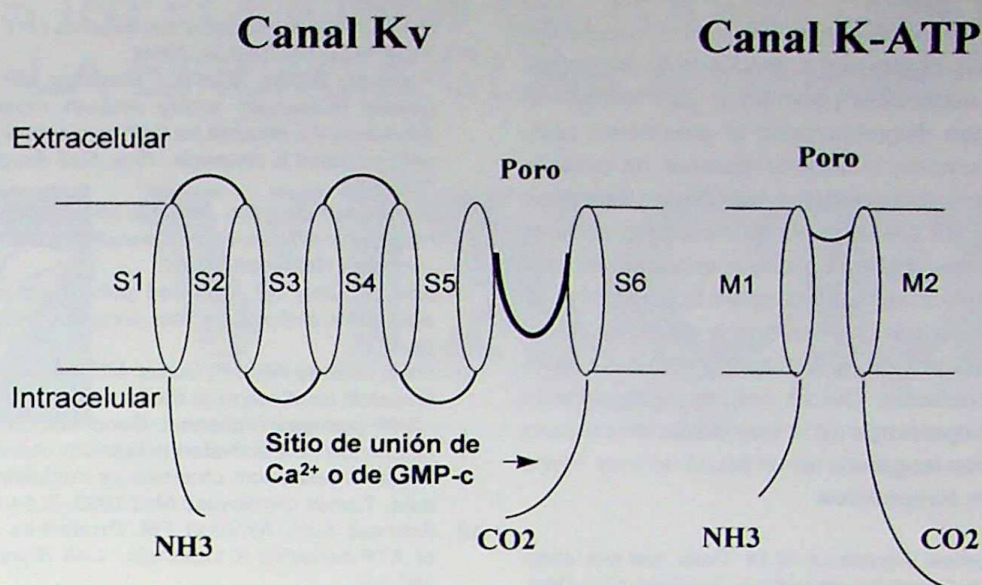
La estructura básica es la misma para todos los canales Kv y está dada por cuatro subunidades alfa y cuatro subunidades beta<sup>9</sup>. Cada subunidad alfa tiene seis regiones de aminoácidos hidrofóbicos que conforman los segmentos que atraviesan la membrana plasmática (S1-S6). Tienen un extremo-amino terminal y otro carboxi-terminal ambos intra-citoplasmáticos. La región S4 tiene varios aminoácidos con cargas eléctricas y actúa como el sensor de voltaje del canal. La región del poro (por donde atraviesa el  $\text{K}^+$ ) está entre las regiones S5 y S6<sup>9</sup> (Fig. 2). La estructura molecular es igual para los canales K- $\text{Ca}^{2+}$  y K-GMPc, pero en el extremo carboxi-terminal tienen receptores para estas sustancias.

Los estudios electrofisiológicos han registrado la presencia de uno o varios de estos canales en todos los territorios arteriales estudiados. En general todos los canales Kv se activan o abren cuando la membrana plasmática se despolariza<sup>5</sup>. Los canales K- $\text{Ca}^{2+}$  y K-GMPc también se abren cuando aumentan los niveles intracelulares de estas sustancias. Se piensa que la función principal de estos canales, es la de limitar el grado de despolarización producida por estímulos vasoconstrictores. La caída en el potencial de membrana abre estos canales, sale  $\text{K}^+$  y contrarresta la caída de potencial de la membrana.

Quizás merezcan un párrafo aparte los canales regulados por GMP-cíclico. Como dijimos anteriormente el óxido nítrico produce vasodilatación hiperpolarizando la membrana plasmática. Esta sustancia difunde a la

### Interacción entre canales de $\text{K}^+$ y $\text{Ca}^{2+}$





célula del MLV donde activa a la enzima guanil ciclase que sintetiza GMP-cíclico. La búsqueda de canales K regulados por este segundo mensajero llevó al descubrimiento de un canal K humano regulado por voltaje y por GMP-cíclico<sup>10</sup>. Este canal se abre cuando aumentan los niveles de GMP-cíclico intracelulares y lo convierten en buen candidato para ser un mediador del efecto del óxido nítrico. Se especula que mutaciones del gen de este canal resultarían en un funcionamiento anómalo y favorecerían a las fuerzas constrictoras. Teóricamente es posible que este mecanismo pueda explicar la causa de hipertensión en algunas personas.

Los canales K-ATP también están formados por cuatro subunidades, pero a diferencia de los anteriores sólo tienen dos regiones que atraviesan la membrana y un poro<sup>9</sup> (Fig. 2). Estos canales están regulados por niveles intracelulares de ATP. Los niveles fisiológicos de ATP inhiben y mantienen cerrados a estos canales en el MLV<sup>7</sup>. Es por ello que los inhibidores de estos canales, como la glibenclamida, no producen vasoconstricción<sup>11</sup>. Hay canales K-ATP en numerosos tejidos incluyendo el páncreas. En este órgano participan en la secreción de insulina<sup>12</sup>. Al aumentar la glucosa sérica, el incremento de ATP a nivel del páncreas cierra los canales K-ATP. Esto despolariza la MP, aumenta los niveles de calcio intracelulares y produce secreción de insulina. La glibenclamida produce secreción de insulina en forma análoga inhibiendo canales K-ATP<sup>12</sup>.

### Implicancias clínicas

Actualmente existen varias clases de drogas utilizadas para tratar la hipertensión arterial. Las principales son: bloqueantes beta y bloqueantes alfa (actúan a nivel del sistema nervioso simpático), diuréticos (impiden la retención de sodio a nivel renal), inhibidores de la enzi-

ma convertidora y antagonistas del receptor de angiotensina (inhiben el eje renina-angiotensina-aldosterona) y los bloqueantes cálcicos (impiden el ingreso de calcio al MLV). Se desconocía cómo actuaban el minoxidilo y diazóxido hasta que en 1989 se descubrió que activan canales K-ATP<sup>13</sup>. La eficacia clínica hipotensora de estas últimas dos drogas es una prueba más de la importancia de estos canales en la regulación vasomotora.

Además de estas drogas, en poco tiempo más tendremos en el país nuevas drogas antihipertensivas que actúan abriendo canales K. Los abridores de canales K-ATP que se están probando clínicamente en Europa y Japón son: cromakalim, aprikalim, lemakalim, emakalim y pinacidil (ver revisiones 14, 15). Todas ellas son potentes abridores de canales K y han demostrado que disminuyen la poscarga cardíaca e incrementan el flujo sanguíneo coronario<sup>14</sup>. En animales pretratados con estas drogas disminuye el tamaño del infarto del miocardio<sup>16</sup>. El nicorandil es un abridor de canales K-ATP que tiene acciones hemodinámicas de tipo nitrito, pero debido a que también es un abridor de canales K, no desarrolla tolerancia<sup>17</sup>. Ambas propiedades lo hacen un gran candidato para tratar la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca congestiva.

Varias condiciones patológicas de vasodilatación se producen por la apertura excesiva de canales K. Se cree que el shock por vasodilatación provocado por el factor de necrosis tumoral se debe a la apertura de canales K-ATP<sup>18</sup>. La vasodilatación hipóxica también se debe a apertura de canales K-ATP<sup>19</sup>. La hipoxia disminuye el nivel de ATP abriendo canales K-ATP y produciendo vasodilatación desmedida.

En resumen, a pesar que debemos seguir investigando para aclarar las preguntas pendientes, hay mucha evidencia que los canales de potasio tienen un papel fundamental en la regulación de la presión arterial. Los

vasodilatadores arteriales relajan el músculo vascular liso abriendo canales de potasio y produciendo hiperpolarización de la membrana plasmática. Los vasoconstrictores lo hacen despolarizando la membrana plasmática probablemente inhibiendo canales de potasio. Debido a la importancia que tienen los canales de potasio en la regulación del tono arterial, no sería sorprendente que algunas formas de hipertensión esencial se deban a mutaciones genéticas de estos canales. Los conocimientos en las ciencias básicas están muy cerca de lograr avances significativos en determinados estados patológicos de vasodilatación. Quizás con un mejor entendimiento de la fisiopatología de la vasodilatación hipóxica y el shock séptico tengamos en un futuro no muy lejano mejores medios terapéuticos.

**Agradecimientos:** Agradezco al Dr. Desir, por sus enseñanzas en el área de canales de potasio. También a los Dres. Pablo Massari, Aldo Tabares y Eduardo Moreyra por los comentarios sobre el manuscrito.

## Bibliografía

- Adelman JP, Bond CT, Pessia M, Maylie J. Episodic ataxia results from voltage dependent potassium channels with altered functions. *Neuron* 1995; 15: 1449-54.
- Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 795-803.
- Simon DB, Karet FE, Rodríguez-Soriano J, Hamdan JH, DiPietro A, Trachtman H, et al. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K channel, ROMK. *Nature Genet* 1996; 14: 152-6.
- Nield TO, Keef K. Measurements of the membrane potential of arterial smooth muscle in anesthetized animals and its relationship to changes in artery diameter. *Microvasc Rev* 1985; 30: 19-28.
- Nelson MT, Quayle JM. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am J Physiol* 1995; 268: C799-C822.
- Moncada S, Herman AG, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing factor is identified as nitric oxide. *Trends Pharmacol Sci* 1987; 8: 365-8.
- Yuan JX, Tod M, Rubin LJ, Blaustein MP. NO hyperpolarizes pulmonary artery smooth muscle cells and decreases the intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration by activating voltage gated K channels. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 10489-94.
- Murphy ME, Brayden JE. Nitric oxide hyperpolarizes rabbit mesenteric arteries via ATP-sensitive potassium channels. *J Physiol* 1995; 486: 47-58.
- Jan LY, Jan YN. Cloned potassium channels from eukaryotes and prokaryotes. *Annu Rev Neurosci* 1997; 20: 91-123.
- Orias M, Bray-Ward P, Curran ME, Keating MT, Desir GV. Genomic localization of the human gene for KCNA10, a cGMP-activated K channel. *Genomics* 1997; 42: 33-7.
- Nelson MT. Ca-activated potassium channels and ATP-sensitive potassium channels as modulators of vascular tone. *Trends Cardiovasc Med* 1993; 3: 54-60.
- Ashcroft SJH, Ashcroft FM. Properties and functions of ATP-sensitive K channels. *Cell Signaling* 1990; 2: 197-214.
- Winkquist RJ, Heaney AA, Wallace EP, Baskin EP, Stein RB, García ML, et al. Glyburide blocks the relaxation response to BRL 34915 (cromakalim), minoxidil sulfate and diazoxide in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248: 149-56.
- Haeusler G, Lues I. Therapeutic potential of potassium channel activators in coronary heart disease. *Eur Heart J* 1994; 15 (Suppl C): 82-8.
- Quast U. Do the K<sup>+</sup> channel openers relax smooth muscle by opening K<sup>+</sup> channels? *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 332-7.
- Auchampach JA, Maruyama M, Gross GJ. Cardioprotective actions of potassium channel openers. *Eur Heart J* 1994; 15 (Suppl C): 89-94.
- Tsutamoto T, Kinoshita M, Hisanaga T, Maeda Y, Maeda K, Wada A, et al. Comparison of hemodynamic effects and plasma cyclic guanosine monophosphate of nicorandil and nitroglycerine in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1162-5.
- Landry DW, Oliver JA. The ATP-sensitive K channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog. *J Clin Invest* 1992; 89: 2071-4.
- Dart C, Standen NB. Activation of ATP-dependent K channels by hypoxia in smooth muscle cells isolated from pig coronary artery. *J Physiol* 1995; 483: 29-39.

-----

Importa el pájaro y no la jaula. Un ruiseñor o canario cantará armoniosamente aun en jaula de madera o de paja, mientras que un gorrión no cantará aunque lo coloquen en jaula de oro. Un hombre improvisado, que no ha sido debidamente formado para la investigación científica, no tiene vocación y espíritu de sacrificio, no hará nada importante aunque le entreguen suntuosos laboratorios y mucho dinero.

Bernardo A. Houssay (1887-1971)

El papel de la Ciencia. *Anales de la Sociedad Científica Argentina* 1950; CL: 197-209