PAPEL DE LOS CANALES DE POTASIO ACTIVADOS POR CALCIO EN LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Autor: Silvia Andrés García Email: siandres@ucm.es

INTRODUCCIÓN

EL ENDOTELIO

El endotelio es una monocapa de células que constituye el revestimiento interior de los vasos sanguíneos y linfáticos, de manera que se encuentra en contacto directo con la sangre, la linfa y las células circulantes, siendo por ello más susceptible a las alteraciones en la concentración y/o composición de los distintos factores circulantes[1].

El endotelio sano es un órgano paracrino, autocrino y endocrino que juega un papel principal en la homeostasis secretando sustancias trópicas y vasoactivas que participan en diversos procesos fisiológicos, permitiendo la adaptación del endotelio a numerosos estímulos como el estrés mecánico y oxidativo, la inflamación y la hipoxia[2].

Además, las células endoteliales controlan el tono vascular y el flujo sanguíneo mediante la síntesis y liberación de factores relajantes y de contracción[1].

- **Vasodilatadores**
  - Prostaciclina
  - Óxido nítrico (NO)
  - Factores hiperpolarizantes derivados de endotelio (EDHFs)
- **Vasoconstrictores**
  - Endotelina 1
  - Tromboxano A2

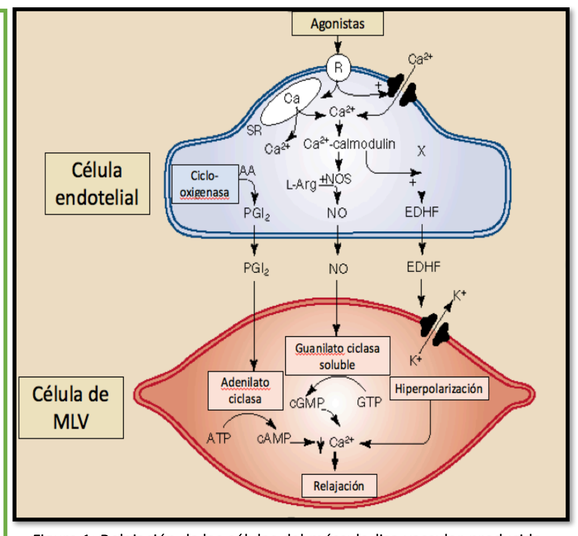


Figura 1: Relajación de las células del músculo liso vascular producido por sustancias vasodilatadoras de las células endoteliales
Vanhoutte. Relaxation of vascular smooth muscle cells by diffusable vasodilator substances from endothelial cells, Nature, 1998 (MODIFICADA)

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La disfunción endotelial es un estado patológico que se caracteriza por una reducción de la vasodilatación dependiente de endotelio mediada por agonistas selectivos o por el aumento del flujo sanguíneo. Es un factor de riesgo cardiovascular clásico[1].

Puede producirse[3]:

- Descenso de biodisponibilidad de NO
- Alteraciones en las respuestas mediadas por EDHF
- Incremento en la producción de factores vasoconstrictores derivados de endotelio.

CANALES DE POTASIO

Los canales de potasio se encuentran regulando el potencial de membrana y el tono vascular, lo que condiciona el flujo sanguíneo[1].

- **Canales de potasio**
  - **Activados por calcio (K_{Ca})**
    - **Alta conductancia (BK_{Ca})** — K_{Ca} 1.1.
    - **Media conductancia (IK_{Ca})** — K_{Ca} 3.1
    - **Baja conductancia (SK_{Ca})** — K_{Ca} 2.1, 2.2, 2.3
  - Dependientes de voltaje (K_V)
  - Rectificadores internos (K_{IR})
  - Sensibles a ATP (K_{ATP})
  - De dominio poro en tándem (K_{2P})

Se encuentran en al célula del MLV y su activación es dependiente de Ca^{2+} y de voltaje. Hiperpolarizan la célula del MLV e impiden la contracción.

Ambos grupos se expresan en el endotelio. Son independientes de voltaje y el Ca^{2+} se une al canal a través de la unión con calmodulina. Forman parte de diferentes vías de señalización pero ambos van a participar en la respuesta vasodilatadora mediada por hiperpolarización (EDH)[4], así como contribuyen a la generación de óxido nítrico[5].

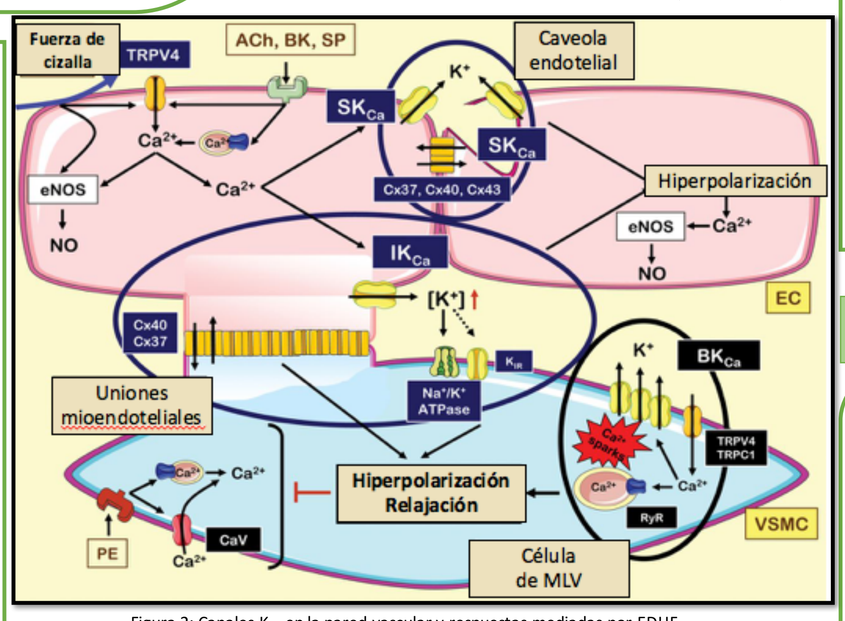


Figura 2: Canales K_{Ca} en la pared vascular y respuestas mediadas por EDHF
Leyenda: Acetilcolina (Ach), Bradiquinina (BK), fenilefrina (PE), phenylephrine, Receptor de rianodina (RyR) sustancia P (SP).*Félétou & Vanhoutte, 2009. KCa channels in the vascular wall and EDHF-mediated responses. Clin. Sci., 2009* (MODIFICADA)

METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica descriptiva en bases de datos como Pubmed. Además, se utilizó como consulta los libros Berne y Levy 6ª edición, Ganong 25ª edición y Guyton & Hall 13ª edición.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica sobre el estado actual del papel de los canales de potasio activados por calcio en las diferentes patologías cardiovasculares, en concreto, la obesidad, la diabetes, la hipertensión y la hipercolesterolemia, así como estudiar las posibilidades que nos ofrecen estos canales en el tratamiento de dichas patologías.

RESULTADOS

OBESIDAD

La obesidad es un desorden metabólico y un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y la diabetes de tipo 2[6].

Tejido adiposo inflamado → ↑ Secreción de ROS y adipoquinas → ↓Biodisponibilidad NO → Disfunción endotelial → ↑Contracción

IK_{Ca} y SK_{Ca}: Inalterados en estadíos tempranos de la enfermedad, inhibidos conforme avanza, por lo que la respuesta vasodilatadora tipo EDH se ve afectada. El papel de BK_{Ca} en la obesidad no está claro en las arterias coronarias, en el resto de lechos vasculares su actividad se encuentra disminuida[6].

HIPERTENSIÓN

La hipertensión es un trastorno en el que se produce una elevación de la presión arterial por encima de 140 mm Hg para la presión sistólica y 90 mm Hg para la presión diastólica.

Fuerzas hemodinámicas alteradas → ↑ Actividad K_{Ca} endoteliales → ↑ Hiperpolarización → ↓ Contracción → Mecanismo adaptativo

BK_{Ca}, SK_{Ca} e IK_{Ca}: aumentados en hipertensión[7,8].

DIABETES

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no es capaz de generar insulina o el cuerpo no puede hacer un uso adecuado de la insulina que produce y se manifiesta en dos tipos: I y II.

En condiciones fisiológicas: Liberación de insulina → ↑Liberación de NO → Vasodilatación

Relación obesidad y resistencia a la insulina: Obesidad visceral → Resistencia a la insulina → ↓Liberación de NO → Disfunción endotelial

Aumento de la activación de los canales BK_{Ca} a modo de mecanismo compensador[7].

HIPERCOLESTEROLEMIA Y ARTERIOESCLEROSIS

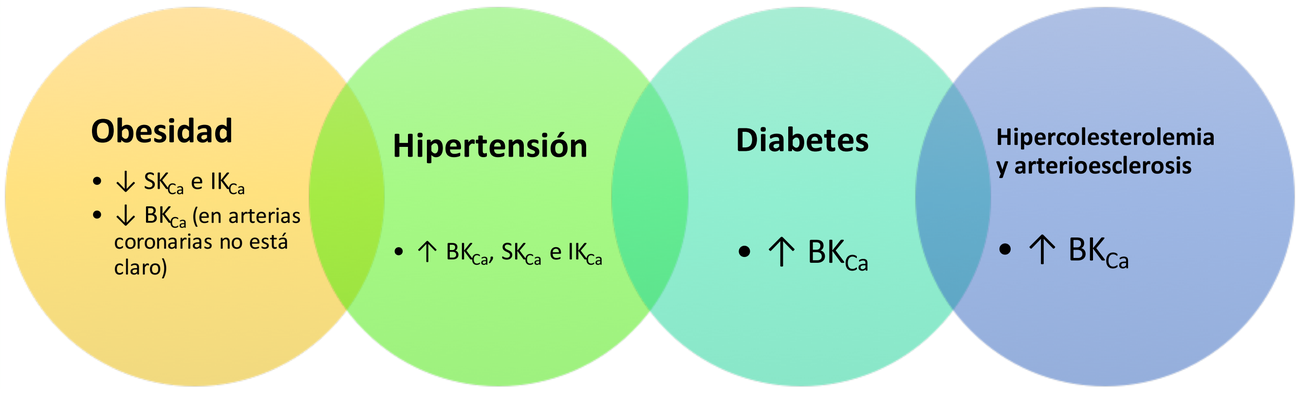
La hipercolesterolemia se caracteriza por un aumento del colesterol en sangre y la arterioesclerosis supone la formación de placa en las arterias.

En estas patologías se produce disfunción endotelial, ya que disminuye la biodisponibilidad del NO derivado de endotelio, por lo que las arterias aumentan su tono basal.

La función de los canales BK_{Ca} se encuentra aumentada a modo de mecanismo compensador[7].

TRATAMIENTO [4]

	COMPUESTO	PROPIEDADES	PROBLEMÁTICA
ACTIVADORES SK_{Ca} e IK_{Ca}	EBIO	No selectivo	Desensibilización del canal Efectos SNC Bloqueo aurículo-ventricular Disminución frec. cardiaca Estimula sistema inmunitario
	NS309	No selectivo Corta semivida	
	SKA-31	Selectivo K_{Ca} 3.1	
ACTIVADORES BK_{Ca}	NS11021 y NS1619	Escasa potencia Insuficiente selectividad	Estudios con resultados desfavorables
	BMS-204352	Activador BK_{Ca} neuronal	



BIBLIOGRAFÍA

1. Félétou M. The Endothelium: Part 1: Multiple Functions of the Endothelial Cells—Focus on Endothelium-Derived Vasoactive Mediators. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2011.
2. Vanhoutte, P. M., Shimokawa, H., Tang, E. H. C. and Feletou, M., Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiologica*. 2009;196: 193–222.
3. Félétou M. Calcium-activated potassium channels and endothelial dysfunction: therapeutic options *British Journal of Pharmacology*. 2009;156(4):545-562.
4. Wulff H, Köhler R. Endothelial Small- and Intermediate-Conductance KCa Channels: An Update on Their Pharmacology and Usefulness as Cardiovascular Targets. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2013;61(2):102-112.
5. Stankevičius, E., Lopez-Valverde, V., Rivera, L., Hughes, A. D., Mulvany, M. J. and Simonsen, U. Combination of Ca^{2+}-activated K^+ channel blockers inhibits acetylcholine-evoked nitric oxide release in rat superior mesenteric artery. *British Journal of Pharmacology,* 2006; 149: 560–572.
6. Climent B, Simonsen U, Rivera L. Effects of obesity on vascular potassium channels. *Current Vascular Pharmacology*. 2014, 12(3):438-52.
7. Sobey C. G. Potassium channel function in vascular disease. *Journal of the American Heart Association, 2001;* 21:28-38.
8. Félétou M. Calcium-activated potassium channels and endothelial dysfunction: therapeutic options *British Journal of Pharmacology*. 2009;156(4):545-562.

CONCLUSIONES

Los canales de potasio activados por calcio son importantes mediadores de la vasodilatación dependiente de endotelio, regulando por tanto el tono basal. Debido a esto se encuentran implicados en las principales patologías cardiovasculares y, como consecuencia, serían buenas dianas terapéuticas para el desarrollo de compuestos que activasen su función. Actualmente estas terapias se encuentran en desarrollo, pero en el futuro, a través de compuestos más selectivos, podrían suponer una gran alternativa para el tratamiento de desórdenes cardiovasculares.