

Palabras clave

Canales de potasio, canales de calcio, músculo liso vascular, fisiología del músculo liso vascular, hipertensión arterial.

Abreviaturas utilizadas

K_{ir}: Rectificador anómalo
K_{ATP}: Canal de K⁺ sensible a ATP
K_{Ca}: Canal de K⁺ activado por Ca²⁺
K_{dr}: Rectificador tardío
I_{CaT}: Canales de Ca²⁺ tipo T
I_{CaL}: Canales de Ca²⁺ tipo L
TMLV: Tejido muscular liso de los vasos
CGRP: Péptido relacionado al gen de la Calcitonina
PKA: Proteína quinasa dependiente de AMPc
PKG: Proteína quinasa dependiente de GMPc
ANP: Péptido Natriurético Atrial
NO: óxido nítrico
DAG: Diacilglicerol
PKC: Proteína quinasa C
EET: Ácidos epoxieicosatrienoicos
EDHF: Factores hiperpolarizantes liberados por endotelio

Síntesis Inicial

- El estado eléctrico de la membrana plasmática de las células musculares lisas de los vasos, que es regulado por la actividad de los canales de K⁺, se asocia con el mantenimiento del tono vascular.
- Los canales de K⁺ del músculo liso vascular son el rectificador anómalo (K_{ir}), el canal de K⁺ sensible a ATP (KATP), el canal de K⁺ activado por Ca²⁺ (KCa) y el rectificador tardío (K_{dr}). Los canales de Ca²⁺ son el tipo T (ICaT) y el tipo L (ICaL).
- K_{ir} participa de la vasodilatación inducida por hiperpotasemia. KATP es el principal promotor de la vasodilatación inducida por hipoxia. KCa juega un importante rol en el control del tono miogénico. K_{dr} es el principal modulador del potencial de reposo de las células musculares lisas de los vasos.
- El influjo de calcio a través de ICaL es necesario para la contracción tónica de las arterias in vitro y decisivo para mantener el nivel de presión arterial in vivo.

INTRODUCCIÓN

La principal función del músculo liso vascular es la regulación de la presión arterial, la cual depende de la fuerza impulsora del gasto cardíaco y la resistencia miogénica o tono vascular. Este último se modula sobre la base de cambios en el ciclo contracción-relajación del tejido muscular liso de los vasos. El estado contráctil de los vasos depende prima-

riamente de la concentración citosólica de Ca²⁺. Este nivel intracelular de Ca²⁺ (Ca²⁺) es determinado por la liberación desde los depósitos intracelulares como el retículo sarcoplásmico y la mitocondria y por la entrada de Ca²⁺ extracelular a través de los canales de Ca²⁺ voltaje-operados del sarcolema. Estos canales se abren ante la despolarización del potencial de membrana induciendo contracción muscular mientras que la hiperpolarización los cierra generando relajación. Por

lo tanto el estado eléctrico de la membrana plasmática es de fundamental importancia en el mantenimiento del tono vascular. El potencial de reposo del TMLV está mantenido por la actividad de los canales de K^+ . Estos canales se encuentran abiertos al potencial habitual del TMLV, induciendo un continuo flujo de K^+ de la célula que establece el potencial de membrana en un valor que va entre -40 y -50 mV. Si se bloquean estos canales la célula se despolariza, se abren los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes, entra Ca^{2+} a la célula y se eleva el tono vascular. Por el contrario si se abren más canales de K^+ se produce hiperpolarización, cierre de los canales de Ca^{2+} y relajación (fig. 19-1).

Hasta el momento se ha podido determinar la presencia de al menos 4 canales de K^+ y 2 canales de Ca^{2+} en músculo liso vascular. Los canales de K^+ son el Kir, el KATP, el KCa y el Kdr (fig. 19-2). Los canales de Ca^{2+} son el tipo T y el tipo L.

CANALES DE K^+ EN MÚSCULO LISO VASCULAR

Canal de K^+ Rectificador Anómalo (Kir)

Este canal pertenece al grupo de los canales de 2 segmentos transmembrana y 1 dominio formador de poro (2T-1P; fig.

19-2), lo que configura un monómero. El canal es un tetrámero, es decir está conformado por 4 monómeros. Los canales pertenecientes a este grupo también se denominan rectificadores hacia adentro ("inward rectifiers", Kir) debido a que cuando el potencial de membrana es más negativo que el potencial de equilibrio para el K^+ (EK), la conductancia iónica hacia adentro de la célula es mayor que la esperada para un canal independiente del voltaje. De modo opuesto, las corrientes de K^+ hacia fuera de la célula son mucho menores que las esperadas para un canal con comportamiento voltaje-independiente. Este fenómeno, que constituye un mecanismo anómalo en relación al resto de las familias de canales de K^+ (de allí deriva su nombre rectificador anómalo), es producido por el bloqueo que produce en estos canales el Mg^{2+} o las poliamidas intracelulares, que taponan desde adentro el poro durante la despolarización del potencial de membrana. Sin embargo, aunque las corrientes hacia afuera a través de Kir son pequeñas, en la mayoría de las situaciones fisiológicas el potencial de membrana es más positivo que el potencial de equilibrio (aproximadamente -95 mV), por lo que el K^+ fluye hacia fuera de la célula. De esta manera Kir conduce una pequeña pero constante corriente hiperpolarizante que contribuye a mantener el potencial de membrana. Corrientes a través de Kir han sido identificadas en arteriolas de cerebro y mesenterio y pequeñas arterias coronarias y cerebrales ($200 \mu M$ de diámetro).¹

Inhibición de los canales de K causan despolarización del potencial de membrana y contracción.

Activación de los canales de K causan hiperpolarización del potencial de membrana y relajación.

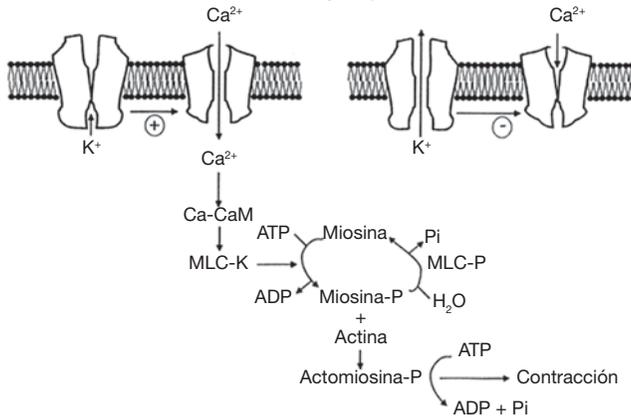
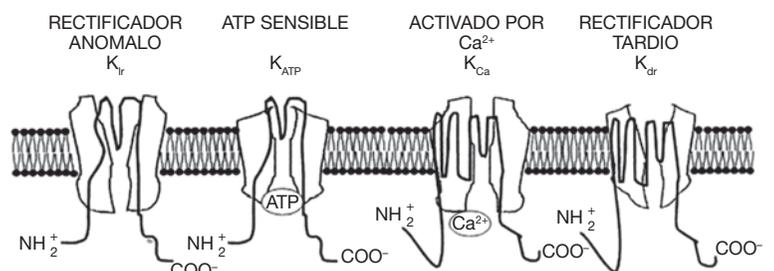


Figura 19-1. Regulación del tono vascular por el potencial de membrana: La entrada de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} voltaje-operados promueve la contracción del músculo liso activando la quinasa de la cadena liviana de la miosina (MLCK) al unirse a la Calmodulina y formar el complejo Calcio-calmodulina (Ca-CaM). El cierre de los canales de K^+ despolariza la membrana y causa vasoconstricción (panel izquierdo), mientras que la apertura de estos canales hiperpolariza causando vasorelajación (panel derecho). MLCP: Fosfatasa de la cadena liviana de la miosina.

Figura 19-2. Esquema de cuatro canales (subunidades α) de K^+ en músculo liso vascular. Kir y KATP poseen dos regiones transmembrana que limitan la región del poro. KCa y Kdr poseen al menos seis regiones transmembrana, siendo la cuarta a partir del extremo amino terminal la responsable de detectar el cambio de voltaje, ya que estos canales son voltaje-operados. Entre las regiones transmembrana cinco y seis se ubica el poro del canal. Aunque no se muestra en la figura, vale la pena aclarar que luego de la sexta región transmembrana, KCa posee una larga porción carboxi-terminal con regiones transmembrana adicionales.

Canales de potasio de músculo liso



El rol fisiológico de Kir en músculo liso vascular no es totalmente conocido, aunque se sabe que en ciertos tejidos vasculares contribuye a mantener el potencial de membrana. Además, Kir ha sido implicado en un particular fenómeno que ocurre en ciertos lechos vasculares, como la circulación cerebral, que se conoce como relajación inducida por K⁺. Por ejemplo un incremento en la concentración extracelular de potasio ([K⁺]_o) desde 5 a 10 mM activa al canal, lo que produce hiperpolarización de arteriolas cerebrales de rata.² Esta hiperpolarización es prevenida por Ba²⁺ que inhibe Kir en este tipo de vasos.²

Canales de K⁺ sensibles a ATP (KATP)

Este canal también pertenece al grupo de los canales de 2 segmentos transmembrana y 1 dominio formador de poro (2T-1P; fig. 19-2), y del mismo modo que Kir presenta rectificación hacia adentro (“inward rectifiers”), aunque en este caso se trata de un rectificador débil. Está compuesto por dos subunidades, la α, conformada por un tetrámero de 2T-1P que configura el poro o subunidad conductora de la corriente, y una subunidad β, que corresponde a un tetrámero de proteínas receptoras de sulfonilureas (gliburida, tolbutamida, etc.).

Este canal de K⁺ se activa cuando los niveles intracelulares de ATP caen por debajo de 1 mM. Es decir son bloqueados por ATP intracelular, mientras que el ADP intracelular los activa. Los agentes farmacológicos que afectan la actividad de este canal son de gran relevancia clínica. KATP se bloquea por concentraciones micromolares de Gliburida, un derivado de las sulfonilureas, conocido agente antidiabético utilizado para favorecer la secreción de insulina por las células β del páncreas endócrino de diabéticos insulinoresistentes.

Por otro lado KATP puede ser activado por los conocidos abridores de los canales de K⁺. Los más utilizados en clínica son Nicorandil, Cromakalim, Levcromakalim, Pinacidil y Minoxidil. La acción vasorelajante de estas drogas llevó a considerar su utilización en el tratamiento antihipertensivo. Pinacidil, Cromakalim y Levcromakalim fueron evaluados para su uso clínico. Presentaron, sin embargo, efectos adversos como edema, jaquecas, palpitaciones y taquicardia. Minoxidil, comúnmente utilizado para producir hipertricotosis, también fue utilizado como agente antihipertensivo. Nicorandil, además de ser un abridor de estos canales de K⁺, posee acción similar a la nitroglicerina. Estas características lo llevaron a ser utilizado como agente antianginoso.

KATP tiene diversos roles fisiológicos. El canal es activado por distintos vasodilatadores. KATP puede también ser inhibido por vasoconstrictores, causando despolarización y vasoconstricción. La regulación de KATP se ilustra en el panel A de la fig. 19-3. KATP está involucrado en la regulación metabólica del flujo sanguíneo; es activado en condiciones de incremento en la demanda de sangre como por ejemplo en hipoxia. La hipoxia puede activar KATP como respuesta a una reducción en la concentración intracelular de ATP y/o una elevación en la concentración de ADP. La hipoxia también puede liberar adenosina de miocitos cardíacos. La adenosina es un potente vasodilatador del lecho vascular coronario y ha sido demostrado que la ocupación de los receptores de adenosina A1 de células de músculo liso de arterias coronarias conduce a la activación de KATP.

Diversos vasodilatadores son capaces de producir hiperpolarización a través de la activación de KATP. Por ejemplo es importante la activación de KATP que produce el CGRP.³ CGRP es un péptido neurotransmisor de 37 aminoácidos contenido en las terminaciones nerviosas sensoriales y que

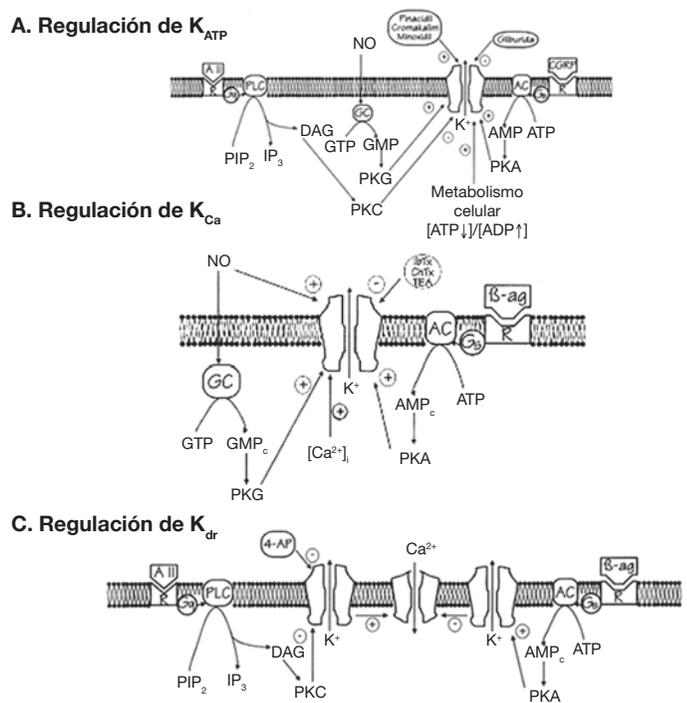


Figura 19-3. Modulación de los canales de K⁺. Panel A: Regulación de KATP. A II: angiotensina II. R: receptor. Gq: proteína g q. PLC: fosfolipasa C. PIP2: Fosfoinositol bifosfato. IP3: Inositol trifosfato. DAG: Diacilglicerol. NO: óxido nítrico. GC: guanilato ciclasa. AC: adenilato ciclasa. Gs: proteína g s. CGRP: péptido relacionado al gen de la calcitonina. Panel B: Regulación de KCa. R: receptor. NO: óxido nítrico. GC: guanilato ciclasa. β-ag: agonista β-adrenérgico. AC: adenilato ciclasa. Gs: proteína g s. IbTx: iberiotoxina. ChTx: Caribdotoxina. TEA: Tetraetilamonio. Panel C: Regulación de Kdr. R: receptor. A II: angiotensina II. Gq: proteína g q. PLC: fosfolipasa C. PIP2: Fosfoinositol bifosfato. IP3: Inositol trifosfato. DAG: Diacilglicerol. AC: adenilato ciclasa. Gs: proteína g s. 4-AP: 4-aminopiridina. β-ag: agonista β-adrenérgico.

ha sido implicado en el control del flujo sanguíneo. Ha sido demostrado que CGRP activa KATP a través de la activación de la Adenilato Ciclasa, incremento de la concentración intracelular de AMPc y estimulación de la PKA.³ Esto indica que los vasodilatadores que actúan a través de la estimulación de la Adenilato Ciclasa, como es el caso de los agonistas β -adrenérgicos, también activan KATP.

Ha sido también descrita una activación de KATP por el ANP y el NO a través de la estimulación de la Guanilato Ciclasa, el incremento del GMPc intracelular y la activación de la PKG.³

Vasoconstrictores como Angiotensina II, Vasopresina y Endotelina inhiben KATP en músculo liso vascular de aorta y arteria coronaria. Serotonina, Fenilefrina e Histamina inhiben KATP en células de músculo liso de arteria mesentérica mediante la activación de la PKC.³

La actividad de KATP podría también estar alterada en el flujo sanguíneo incrementado durante la hiperemia reactiva y el shock endotóxico. Este último caso podría estar mediado por los elevados niveles circulantes de CGRP y NO que están asociados a la hipotensión observada durante la sepsis.⁴

Canales de K⁺ activados por Ca²⁺ (KCa)

En músculo liso se han identificado 2 canales de K⁺ sensibles a Ca²⁺: uno de alta conductancia o maxi-K⁺, sensible a Tetraetilamonio y a los venenos de escorpión Caribdotoxina e Iberitoxina, y otro de baja conductancia sensible a Apamina. Estos canales son sensibles al voltaje y fundamentalmente muy sensibles a la concentración intracelular de Ca²⁺. Pertenecen al grupo de canales de 6 segmentos transmembrana y 1 dominio formador de poro (6T-1P, fig. 19-2). Están formados por tetrámeros de monómeros 6T-1P. Cómo ocurre en todos los canales operados por voltaje, el poro se forma entre las regiones transmembrana 5 y 6 (S5-S6) y los aminoácidos responsables de detectar los cambios en voltaje se encuentran en la región transmembrana 4 (S4).

Estos canales de potasio son de fundamental importancia en la repolarización del potencial de membrana y en la subsecuente relajación, debido a que el incremento de Ca²⁺ producido durante la despolarización y contracción estimula la apertura de estos canales. Se genera de esta forma un importante sistema de retroalimentación negativa del acoplamiento éxico-contráctil de músculo liso. Incluso se ha propuesto recientemente que la entrada de calcio a través de canales no selectivos para cationes denominados TRPV (ver más adelante) durante la despolarización del TMLV induce vasodilatación por activar KCa.⁵

Algunos autores coinciden en afirmar que estos canales también contribuyen al establecimiento del potencial de membrana de músculo liso, aunque el nivel de Ca²⁺ citosólico a dicho potencial no sería suficientemente alto como para activar estos canales. Sin embargo, se ha demostrado que la caribdotoxina despolariza el potencial de membrana en diferentes lechos vasculares, como nosotros determinamos en la vena safena humana.⁶

La regulación fisiológica de KCa se esquematiza en el panel B de la fig. 19-3. La elevación de la presión intravascular despolariza las células musculares lisas de las arterias de resistencia y causa vasoconstricción. Este tono vascular ha sido referido como tono miogénico y es un importante contribuyente de la resistencia periférica. KCa juega un importante rol en el control del tono miogénico. Ha sido propuesto que la despolarización inducida por la presión y el incremento de Ca²⁺_i activan KCa, efecto que induce la repolarización.

La mayoría de los vasoconstrictores (Norepinefrina, Angiotensina II, Endotelina, Tromboxano A2) inhiben KCa contribuyendo a la despolarización del potencial de membrana.⁷ Por otro lado, la activación de KCa conduce a la hiperpolarización y relajación de músculo liso vascular. Ha sido demostrado que la activación de la PKA que sigue a la estimulación β -adrenérgica incrementa la corriente de KCa.⁷ Evidencias recientes indican que la PKG puede también activar KCa en células de músculo liso aisladas de arterias cerebrales y coronarias.⁷ El NO es capaz de activar PKG a través de la activación de la Guanilato Ciclasa y la elevación del GMPc intracelular. Además ha sido demostrado que NO puede activar directamente KCa en músculo liso aórtico.

Canal de K⁺ rectificador tardío (K_{dr})

Este canal es voltaje-dependiente y tiempo-dependiente. Pertenecce al grupo de canales de 6 segmentos transmembrana y 1 dominio formador de poro (6T-1P, figura 19-2). Se activa a potenciales positivos a -50 mV y es estimulada la apertura del canal por la despolarización de la membrana. Además presenta inactivación dependiente del voltaje, siendo esta mayor a potenciales positivos. Se bloquea selectivamente por concentraciones milimolares de 4-aminopiridina. Este canal cumple un rol fundamental en el mantenimiento del potencial de membrana de músculo liso vascular. Por ejemplo, hemos demostrado que el agregado de 4-aminopiridina a la solución de perfusión de arterias coronarias incrementa la presión de perfusión por inducir la vasoconstricción.⁸

Este canal también participa de la vasorelajación inducida por agonistas β -adrenérgicos. Nosotros demostramos que el Isoproterenol estimula la corriente de K⁺ a través de Kdr mediante la activación de la PKA.⁹ Hemos también demostrado que en segmentos de membrana (inside-out patches) de células musculares lisas de vena porta de conejo, el agregado de la unidad catalítica de PKA al baño de perfusión aumentó 10 veces la probabilidad de apertura de Kdr.¹⁰

Vasoconstrictores que inducen la despolarización del potencial de membrana también afectan la actividad de Kdr. Angiotensina II deprime las corrientes de K⁺ a través de Kdr en células de músculo liso de vena porta de conejo.⁸ Angiotensina II estimula el metabolismo de los fosfolípidos de membrana a través de la estimulación de las fosfolipasas C y D. Como producto de la acción de estas fosfolipasas se produce DAG que activa las isoformas Ca-dependiente y Ca-independiente de la PKC. La activación de PKC mediante la estimulación por esteres de forbol y análogos de DAG inhiben la corriente a través de Kdr de manera similar a la

Angiotensina II.¹¹ La inhibición dependiente de análogos de DAG es sensible a los inhibidores de PKC, lo que vincula a esta quinasa con este mecanismo.¹¹ La regulación de Kdr por vasodilatadores y vasoconstrictores se resume en el panel C de la figura 19-3.

CANALES DE Ca^{2+} EN MÚSCULO LISO VASCULAR

Aunque se ha determinado que las células musculares lisas de los vasos contienen ambos tipos de canales de calcio voltaje-dependientes, los ICaT y los ICaL, el rol de los canales tipo L (receptores de dihidropiridinas) parece ser predominante. Gran parte del Ca^{2+} activador de las proteínas contráctiles entra a través de estos canales durante la despolarización del potencial de membrana. Ha sido demostrado que ICaL puede ser activado por noradrenalina. De este modo el influjo de calcio a través de ICaL es necesario para la contracción tónica de las arterias in vitro y decisivo para mantener el nivel de presión arterial in vivo.¹²

ICaL y ICaT de músculo liso vascular son complejos proteicos compuestos por una subunidad $\alpha 1c$ central que forma el poro y una subunidad β y una $\alpha 2$ adicionales. La subunidad $\alpha 1c$ posee alto peso molecular y le confiere al canal la mayor parte de las propiedades funcionales del canal, incluyendo el sensor de voltaje, la permeabilidad al Ca^{2+} , la inactivación dependiente de Ca^{2+} y la inhibición por las dihidropiridinas (nifedipina, nicardipina, etc.). La estructura de la subunidad $\alpha 1c$ incluye 4 segmentos iguales (I, II, III, IV), cada uno compuesto de 6 segmentos trans-membrana (S1-S6), homólogos de los monómeros que componen los canales de K^+ (fig. 19-4). Moléculas señalizadoras, como la PKA y PKC, las cuales son importantes reguladoras de ICaL, se unen a los dominios intracelulares de la subunidad $\alpha 1c$ y mediante la fosforilación en residuos de serina o treonina modifican la apertura de estos canales. Las otras subunidades son necesarias para la regulación de la formación del poro, apertura y cinética del canal. La subunidad β modula la disponibilidad de las subunidades $\alpha 1c$ en la membrana plasmática.

La regulación del influjo de calcio a través de los canales de calcio voltaje-dependientes es un medio importante

para controlar el estado contráctil los músculos lisos. Estos canales son altamente susceptibles de ser bloqueados por las dihidropiridinas, como la nifedipina o la nitrendipina. Estas drogas son más efectivas para disminuir la presión arterial y la resistencia periférica en ratas hipertensas que en ratas normotensas.

Los canales de calcio tipo L son regulados por diversos segundos mensajeros pertenecientes a mecanismos señalizados vasoconstrictores o vasodilatadores, los cuales controlan el estado contráctil de los músculos lisos vasculares. En varios casos, la alteración en el influjo de calcio es regulada por modulaciones del potencial de membrana mediada por afectar la activación de canales de cloro o potasio. Dos sistemas antagonistas de la regulación de la presión arterial, el sistema nervioso simpático y el NO, median sus acciones a través del control del influjo de calcio por el canal tipo L. Mientras que el NO dilata los vasos de resistencia a través de la inhibición directa o indirecta de los canales L vía señalización por GMPc, la estimulación de los vasos por norepinefrina incrementa la probabilidad de apertura de estos canales por disminuir los niveles de AMPc mediante la activación de la proteína Gi. Mientras que dosis bajas de AMPc aumentan la corriente de calcio tipo L, dosis mayores de este segundo mensajero conducen a su inhibición. Este fenómeno puede explicarse por el hecho de que bajas concentraciones de AMPc son estimuladoras por activar la PKA, mientras que dosis más altas activan también la PKG, que a su vez inhibe la actividad de estos canales.

En los últimos años se le ha prestado particular importancia en los vasos sanguíneos a un nuevo tipo de canales de calcio operados por estiramiento denominados TRPV (transient receptor potential channels, vanilloid subtype). Estos canales pueden ser activados además por ligandos endógenos, calor y estrés osmótico. En los vasos, los canales TRPV se expresan en células musculares lisas, células endoteliales y nervios peri-vasculares.¹³ Su distribución variada, sus múltiples isoformas (TRPV1, TRPV2, TRPV3 y TRPV4) y su activación polimodal los convierten en moléculas ideales para modular la función vascular, pudiendo percibir cambios del medio que los rodea y actuar en consecuencia.¹³ En las células endoteliales TRPV1 es activado por endocannabinoides, TRPV3 por agonistas de la dieta y TRPV4 por estrés parie-

Regulación del canal L de Ca^{2+}

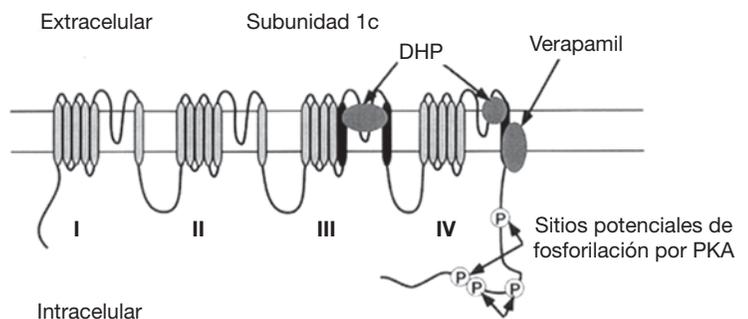


Figura 19-4. Regulación del canal de calcio tipo L: Se observa la estructura de la subunidad $\alpha 1c$, que incluye 4 segmentos iguales (I, II, III, IV), cada uno compuesto de 6 segmentos trans-membrana (S1-S6), homólogos de los monómeros que componen los canales de K^+ . Se indican los sitios de acción inhibitoria de la dihidropiridinas (DHP) y el verapamil. También se muestran los posibles sitios de fosforilación por proteína quinasa A (PKA) y la proteína quinasa C (PKC)..

tal por flujo (shear stress), EET y activación de receptores acoplados a proteína Gq.¹³ La activación de estos canales endoteliales contribuye con la vasodilatación por NO y prostaciclina.¹³ En células musculares lisas, TRPV4 es activado por EET derivado de endotelio (uno de los EDHF), conduciendo a la activación de KCa y a la hiperpolarización del músculo liso.¹³ En cambio en músculo liso los canales TRPV2 contribuyen con la entrada de calcio global que lleva a la vasoconstricción. En resumen, los canales de calcio TRPV parecen jugar un rol muy importante en la regulación fisiológica y patológica de la función vascular.

CANALES DE K⁺ Y Ca²⁺ EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En arterias de ratas espontáneamente hipertensas (SHR) se ha observado que el potencial de membrana es alrededor de 8 mV menos negativo que en el de las Wistar-Kyoto (WKY).¹⁴ Este potencial de reposo despolarizado podría explicar el nivel de Ca²⁺_i aumentado que se ha observado en diversos tipos de músculo liso vascular de animales hipertensos. Podría especularse que un potencial de membrana menos negativo en músculo liso vascular de animales hipertensos promovería una mayor corriente de Ca²⁺ a través de los canales de Ca²⁺ voltaje-operados. En diversos estudios se ha intentado medir esta corriente de Ca²⁺ en músculo liso vascular de animales normotensos e hipertensos y se obtuvieron resultados dispares.¹⁴ Se ha determinado que las corrientes a través de KCa son mayores en músculo liso aórtico de ratas SHR con respecto a WKY.¹⁴ Esta actividad aumentada de KCa podría ser solo debida al mayor nivel de Ca²⁺_i. Sin embargo, se ha descrito una incrementada expresión de estos canales en aorta de ratas SHR dependiente de eventos postranscripcionales.¹⁴ De todas maneras, KCa actuaría contrarrestando el mayor tono vascular presente en las ratas hipertensas.

Se ha descrito asimismo que la concentración de ATP que causa la mitad de la inhibición máxima en la actividad de KATP es mayor en músculo liso vascular de ratas SHR que en WKY. Adicionalmente, se ha descrito que los abridores de KATP cromakalim y aprikalim producen mayor porcentaje de relajación en aorta de ratas SHR que en aorta de ratas WKY.¹⁵ En conjunto, esto determinaría una mayor actividad de KATP en TMLV de ratas SHR. Tomando en cuenta estos resultados se puede especular que la actividad aumentada de KCa y KATP en TMLV de animales hipertensos compensaría la reactividad vascular aumentada presente en esta patología. De todos modos una mayor actividad de KCa y KATP no podría explicar un potencial de membrana despolarizado. En este sentido, el efecto de un eflujo de K⁺ disminuido en TMLV de ratas hipertensas ha sido relacionado con una actividad deprimida de K_{dr}.¹⁴ Finalmente, existen evidencias que sugieren que la inhibición de la transcripción del gen del receptor de angiotensina II del tipo 1 en ratas SHR pre-hipertensas previenen alteraciones fisiopatológicas presentes en la hipertensión, incluyendo las alteraciones de los canales de K⁺.¹⁴ Estos resultados

sugieren que la terapia génica que restablece o modula el comportamiento de canales de K⁺ de TMLV puede ser una herramienta farmacológica y fisiológica de gran utilidad para combatir la hipertensión.

Diversos estudios atribuyen el tono muscular elevado de las ratas SHR a la entrada de Ca²⁺ incrementada a través de ICaL.^{12,14} Se ha demostrado que esto se debe a un mayor número de canales tipo L en las células musculares lisas de las ratas SHR. De hecho, se ha determinado una expresión incrementada de subunidades $\alpha 1c$ de estos canales en las arterias de SHR.¹⁴ Este aumento de los canales tipo L es promovido por la alta presión arterial e incluso incrementos transitorios de presión intravascular son capaces de aumentar el número de subunidades $\alpha 1c$.

Bibliografía sugerida

- Xu X, Rials SJ, Wu, Marinchak RA, Kowey PR. The properties of the inward rectifier potassium currents in rabbit coronary arterial smooth muscle cells. *Pfluegers Arch* 1999; 438:187-194.
- Chrissobolis S, Sobey CG. Inwardly rectifying potassium channels in the regulation of vascular tone. *Curr Drug Targets* 2003; 4:281-289.
- Flagg TP, Enkvetchakul D, Koster JC, Colin G, Nichols CG. Muscle KATP Channels: Recent Insights to Energy Sensing and Myoprotection. *Physiol Rev* 2010; 90: 799-829.
- Levy B, Collin S, Sennoun N y col. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Med* 2010; 36:2019-2029.
- Earley S. Endothelium-dependent cerebral artery dilation mediated by transient receptor potential and Ca²⁺-activated K⁺ channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57:148-153.
- Milesi V, Aiello EA, Rebolledo A, Gomez Alvis A, Grassi de Gende AO. Role of Ca²⁺-activated K⁺ current in the maintenance of resting membrane potential of isolated, human, saphenous vein smooth muscle cells. *Pfluegers Arch* 1999; 437:455-461.
- Dick GM, Tune JD. Role of potassium channels in coronary vasodilatation. *Exp Biol Med* (Maywood) 2010; 235:10-22.
- Cole WC, Clément-Chomienne, Aiello EA. Regulation of 4-aminopyridine-sensitive, delayed rectifier K⁺ channels in vascular smooth muscle by phosphorylation. *Biochem Cell Biol* 1996; 74:439-447.
- Aiello EA, Walsh MP, Cole WC. Phosphorylation by protein kinase A enhances delayed rectifier K⁺ current in rabbit vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1995; 268:H926-H934.
- Aiello EA, Malcolm AT, Walsh MP, Cole WC. Beta-adrenoceptor activation and protein kinase A regulate delayed rectifier K⁺ channels of vascular smooth cells. *Am J Physiol* 1998; 275:H448-H459.
- Aiello EA, Clément-Chomienne O, Sontag DP, Walsh MP, Cole WC. Protein kinase C inhibits delayed rectifier K⁺ current in rabbit vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* (Heart Circ Physiol) 40) 1996; 271:H109-H119.
- Paulis L, Liskova S, Pinterova M, Dobesova Z, Kunes J, Zicha J. Nifedipine-sensitive noradrenergic vasoconstriction is enhanced in spontaneously hypertensive rats: the influence of chronic captopril treatment. *Acta Physiol (Oxf)* 2007; 191: 255-266.
- Baylie RL, Brayden JE. TRPV channels and vascular function. *Acta Physiol (Oxf)* 2011. 203:99-116.
- Pinterova M, Kunes J, Zicha J. Altered Neural and Vascular Mechanisms in Hypertension. *Physiol Res* 2011; 60: 381-402.
- Kwan YW, To KW, Lau WM, Tsang SH. Comparison of the vascular relaxant effects of ATP-dependent K⁺ channel openers on aorta and pulmonary artery isolated from spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto rats. *Eur J Pharmacol* 1999; 365:241-251.