



# ACTIVADORES DE LOS CANALES DE POTASIO: ¿UNA NUEVA GENERACION DE BRONCODILATADORES?

J. Cortijo Gimeno

Departamento de Farmacología y Farmacotecnia.  
Facultad de Medicina. Universidad de Valencia.

Los activadores de los canales de potasio son un nuevo grupo farmacológico que posee acción relajadora sobre distintos tipos de músculo liso<sup>1-3</sup>. Teniendo en cuenta que uno de los eventos fisiopatológicos —aunque no el único— de la obstrucción de la vía aérea es la propia contracción del músculo liso, parece lógico plantear su posible inclusión en la terapia de dicha entidad nosológica. Incluso aunque no presentan un valor terapéutico superior a los fármacos disponibles en la actualidad (v.g.  $\beta$ -agonistas, metilxantinas, anticolinérgicos), el estudio de sus acciones en las vías aéreas puede aportar nuevos enfoques de la patogenia y fisiopatología de la hiperreactividad bronquial.

La modulación de la actividad celular por los canales de  $K^+$ , no es un nuevo mecanismo celular. Así, es conocido que en la membrana de la célula existen formaciones protéicas (canales) que constituyen vías específicas de acceso para iones tales como:  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ , los cuales actúan como mensajeros intracelulares. El papel esencial de los canales de  $K^+$  es participar en la regulación del gradiente electroquímico celular. Así, en caso de apertura y dado que la concentración intracelular del ión es muy superior a la extracelular, se provocará un cambio de potencial de carácter hiperpolarizante (aumento de la electronegatividad en el interior de la célula), que se traduce en unos efectos mecánicos relajadores. Contrariamente, el cierre originará un incremento de la positividad intracelular (despolarización) que se acompañará de efectos celulares contracturantes.

El primer agente terapéutico que mostró habilidad para producir la hiperpolarización de las células musculares fue el nicorandil, sin embargo sus efectos relajadores parecen no sólo relacionados con su acción sobre los canales de  $K^+$ , sino también directamente dependientes de la presencia de grupos nitro en su estructura química<sup>4</sup>. Un avance significativo en este campo ha sido el descubrimiento de nuevas moléculas (cromakalim y pinacidil) con una mayor especificidad de acción sobre los canales de  $K^+$ .

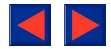
Evidencias de su acción sobre los canales de  $K^+$  han sido obtenidas con estudios electrofisiológicos intracelulares en distintos tipos de músculos lisos. La exposición a los activadores de los canales de  $K^+$  produjo —en todos los casos— una desaparición de las respuestas eléctricas espontáneas, una hiperpolarización con aumentos del potencial de membrana cercanos al potencial de equilibrio del  $K^+$ <sup>3,5-7</sup>. Sin embargo, es necesario indicar que los cambios electrofisiológicos producidos por los tres agentes farmacológicos, podían considerarse teóricamente como una acción estimulante de la ATPasa  $Na^+/K^+$  dependiente. Por esta razón se han efectuado como prueba confirmatoria las mediciones de los flu-

jos de salida de  $K^+$ . Prácticamente todos los experimentos se llevan a cabo utilizando el  $Rb^{86}$  como marcador de  $K^+$ . En estas condiciones los tres fármacos —a concentraciones que originaban una inhibición mecánica sustancial— produjeron un aumento de la salida de  $Rb^{86}$  en distintos tipos de músculo liso<sup>5-7</sup>.

Por otro lado, los estudios farmacomecánicos han sido coincidentes con los efectos obtenidos en los bioquímicos y electrofisiológicos. De esta forma, el pretratamiento de reactivos biológicos procedentes de distintos tipos de músculo liso con fármacos tales como tetrametilamonio, procaína, aminopiridina (clásicos bloqueadores de los canales de  $K^+$ ), ha mostrado la eficacia inhibitoria de los efectos eléctricos, mecánicos y de incremento de flujo iónico antes descritos para nicorandil, cromakalim (BRL 34915) y pinacidil<sup>5-7</sup>. Asimismo, estos dos últimos fármacos pero no nicorandil, se mostraron incapaces de relajar las contracciones inducidas por CIK 80 mM. Observación coincidente con el punto de vista antes expresado, cromakalim y pinacidil son activadores de los canales de  $K^+$  bastante selectivos, mientras que nicorandil ejerce la apertura del canal y otros efectos inhibidores adicionales. Existen evidencias que sugieren que este fármaco posee una actividad estimulante de la guanilato ciclasa<sup>4</sup>, indicándose que el consiguiente aumento del GMPc provoca una reducción de las concentraciones intracelulares de  $Ca^{2+}$ <sup>8</sup>. Por el contrario, ni cromakalim ni pinacidil tienen efecto sobre la guanilato ciclasa, la adenilato ciclasa y la ATPasa  $Na^+ / K^+$ <sup>9</sup>.

El conocimiento de que algunos fármacos pertenecientes al grupo de los bloqueadores del  $Ca^{2+}$  puedan provocar la relajación del músculo liso como consecuencia de su acción directa sobre las proteínas contráctiles intracelulares<sup>10</sup>, hizo pensar en un mecanismo de acción semejante para estos agentes. Sin embargo, todos ellos se han mostrado inefectivos como sustancias capaces de modificar las respuestas contráctiles inducidas en células musculares lisas desprovistas de membrana celular, por el método del TRITON X-100<sup>6,11-12</sup>.

Por último y en referencia al potencial terapéutico de los activadores de los canales de potasio, se puede resaltar que, en la actualidad, nicorandil, cromakalim y pinacidil se mantienen en diversos estadios de evaluación clínica. Aunque sin duda y dada su potencia como vasodilatadores periféricos, se puede anticipar que este nuevo grupo farmacológico puede encontrar un uso terapéutico en patología cardiovascular, tal como hipertensión<sup>13</sup>, angor pectoris<sup>14</sup>, enfermedad vascular periférica<sup>15</sup>. Sin embargo, también podrían ser utilizados en el asma, donde quizás se obtenga un resultado



efectivo al antagonizar la hiperreactividad del músculo liso de las vías aéreas asociada a esta situación.

Con respecto a esta afirmación, es necesario indicar que evidencias *in vitro* han mostrado que estos agentes relajan de forma efectiva el músculo liso traqueal de distintas especies animales de experimentación<sup>5,6</sup>, destacando la actividad broncodilatadora del cromakalim, el cual ha mostrado una actividad inhibitoria de la broncoconstricción *in vivo* sobre animales de experimentación<sup>16</sup> y sobre humanos<sup>17</sup>, en este último caso se ha descrito la existencia de equiefectividad con el salbutamol, frente a la broncoconstricción inducida por histamina en voluntarios sanos, así como la particular vida media elevada del cromakalim<sup>18</sup>, indicando su valor en el tratamiento del asma nocturno.

En suma, podemos indicar que nos encontramos ante un nuevo grupo farmacológico, que mostrando un paralelismo con lo ocurrido en la década de los años 70 con los bloqueadores del Ca<sup>2+</sup>, sin duda y merced a su mecanismo de acción, permitirá profundizar en el conocimiento de las funciones fisiológicas de los canales celulares de K<sup>+</sup> y por ende en la clasificación de sus tipos y funciones. Todo ello puede redundar en el desarrollo de nuevas moléculas de activadores de los canales de K<sup>+</sup>, que quizás permitan su aplicación selectiva en las patologías de las vías aéreas.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Clapham JC, Wilson C. Anti-spasmodic and spasmolytic effects of BRL 34915: A comparison with nifedipine and nicorandil. *J Auton Pharmac* 1987; 7:1-10.
2. Bray KM, Newgreen DT, Small RC, Southerton JS, Taylor SG, Weir SW, Weston AH. Evidence that mechanism of the inhibitory action of pinacidil in rat and guinea-pig smooth muscle differs from that of glyceryl trinitrate. *Br J Pharmac* 1987; 91:421-429.
3. Inoue T, Kanmura Y, Fujisawa K, Itoh T, Kuriyama H. Effects of 2-nicotinamido ethyl nitrate (nicorandil) and its derivatives on smooth muscle cells of the canine mesenteric artery. *J Pharmacol Ther* 1984; 229:793-802.
4. Schmidt K, Reich R, Kukovetz WR. Stimulation of coronary guanylate cyclase by nicorandil as a mechanism of its vasodilating action. *J Cyc Nuc Res* 1985; 10:43-53.
5. Allen SL, Foster RW, Morgan GP, Small RC. The relaxant action of nicorandil in guinea-pig isolated trachealis. *Br J Pharmac* 1986; 87:117-127.
6. Allen SL, Boyle JP, Cortijo J, Foster RW, Morgan GP, Small RC. Electrical and mechanical effects of BRL 34915 in guinea-pig isolated trachealis. *Br J Pharmac* 1986; 89:395-405.
7. Southerton JS, Taylor SG, Weir SW, Weston AH. An investigation into the mechanism of action of pinacidil in rat blood vessels. *Br J Pharmac* 1987; 90:126P.
8. Suematsu E, Hirata M, Kuriya AH. Effects of cAMP and cGMP-dependent protein kinase and calmodulin on Ca<sup>2+</sup> uptake by highly purified sarcolemmal vesicles of vascular smooth muscle. *Biochem Biophys Acta* 1984; 773:83-90.
9. Taylor SG, Southerton JS, Weston AH, Baheer JRJ. Endothelium dependent effects of acetylcholine on membrane potential, potassium flux and cyclic GMP concentrations in rat aorta: a comparison with sodium nitroprusside and the potassium channel opener, BRL 34915. *Br J Pharmac* 1988; 94:853-863.
10. Cortijo J, Foster RW, Small RC. Differentiation of calcium antagonists with respect to their effects in normal and skinned taenia caeci preparations. *J Pharm Pharmacol* 1987; 39:283-289.
11. Cortijo J, Dixon JS, Foster RW, Small RC. Influence of some variables in the Triton X-100 method of skinning the plasmalemmal membrane from guinea pig trachealis muscle. *J Pharmacol Methods* 1987; 18:253-266.
12. Allen SL, Cortijo J, Foster RW, Morgan GP, Small RC, Weston AH. Mechanical and electrical aspects of the relaxant action of aminophylline in guinea pig isolated trachealis. *Br J Pharmac* 1986; 88:473-483.
13. Vandenburg MJ, Arr Woodward S, Hassenin M, Stewart-Long P, Tasker TCG. Potassium channel activators lower blood pressure; an initial study of BRL 34915 in hypertensive patients. *J Hypert* 1986; 4 (Suppl 6): S166-S167.
14. Araki H, Hayata N, Matsuguchi JC, Nakamura M. Effects of nicorandil on rest and effort angina unresponsive to combination therapy with a calcium antagonist and oral nitrate. *Clin Therap* 1987; 9: 174-182.
15. Angersbach D, Nicholson CD. The effect on the novel antihypertensive agent BRL 34915 on the nutritional blood flow of rat chronically ischaemic muscle. *Naunyn-Schiedeborg's Arch Pharmac* 1985; 329:R61.
16. Buckle DR, Bumstead J, Clarke GD, Taylor JF, Taylor SC. Reversal of agonist-induced bronchoconstriction in the guinea-pig by the potassium channel activator BRL 34915. *Br J Pharmac* 1987; 92:744P.
17. Baird A, Hamilton TC, Richards DH, Tasker T, Williams AJ. Inhibition of histamine induced bronchoconstriction in normal healthy volunteers by a potassium channel activator BRL 34915. *Br J Clin Pharmac* 1988; 25:114P.
18. Davies BE, Dierdorf KM, Eckl WH, Greb WH, Mellows G, Thomsen T. The pharmacokinetics of cromakalim (BRL 34915), a new antihypertensive agent in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmac* 1988; 25:136P.