

VASOPRESINA (ADH)

1. Historia

2. Estructura y Síntesis

3. Regulación de la liberación

4. Receptores de Vasopresina

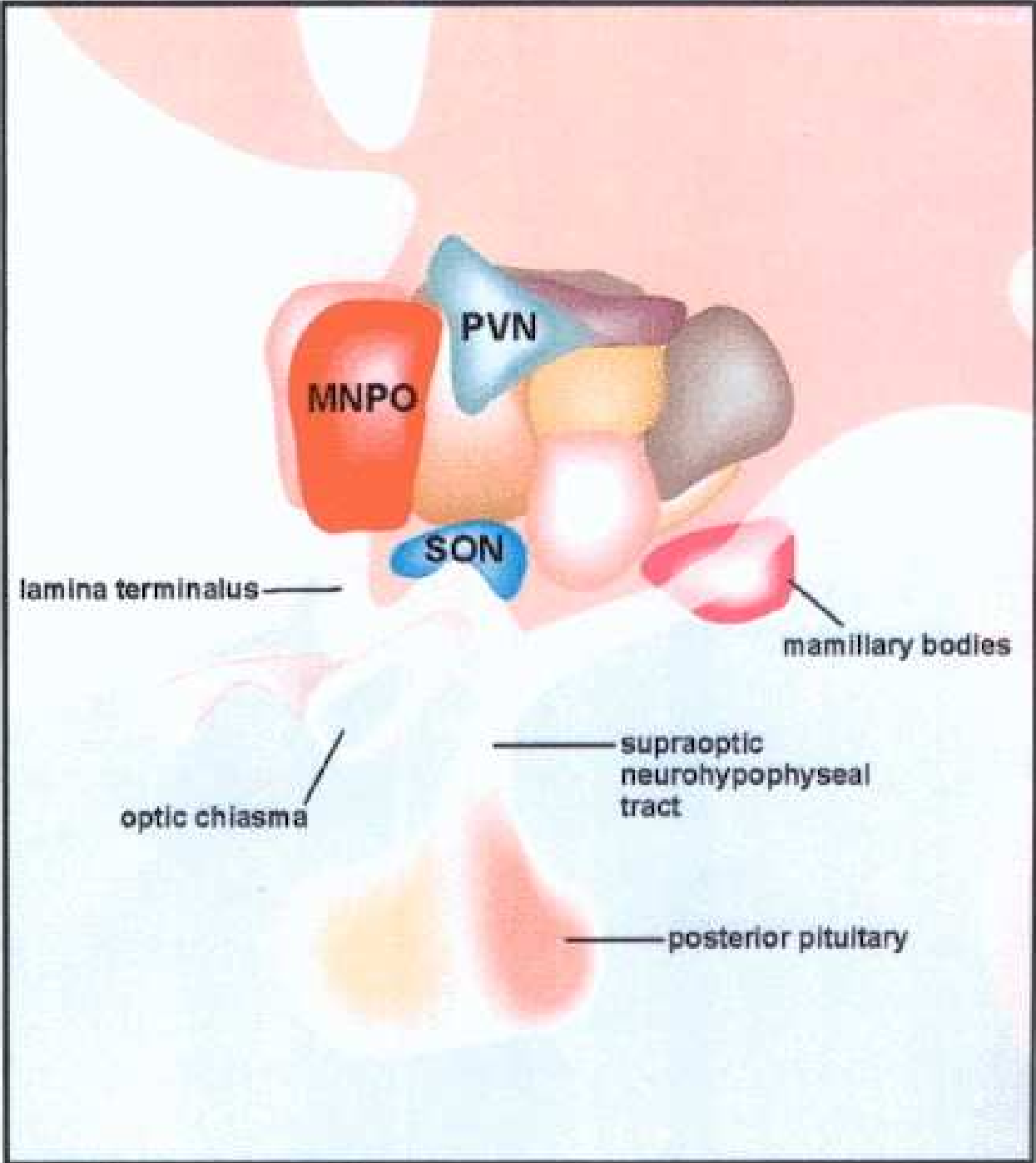
5. Efectos de la la Vasopresina en los diversos sistemas.

HISTORIA

- Oliver and Schafer (1895) -> Observaron efecto presor de un extracto de la hipófisis posterior.
- Farini y Von den Velden (1913) -> Empezaron a tratar pacientes con diabetes insípida utilizando extractos de neurohipófisi
- Krogh (1920) -> Estableció que las hormonas de la neurohipófisis producían vasoconstricción.
- Turner (1950) y du Vigneaud (1953) -> Aislaron la vasopresina, probaron que era la misma sustancia de la neurohipófisis y que tenía efectos antidiuréticos y vasopresores.

ESTRUCTURA Y SINTESIS

- Es un nonapéptido con puentes disulfuro entre dos aminoácidos de Cisteína.
- Sintetizadas en las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo.
- Es transportada por el tracto supraóptico-hipofisiario unida a la neurohipofisina.
- Se almacena en gránulos en la pars nervosa de la hipófisis posterior.
- Se libera a la circulación sistémica de acuerdo a los estímulos.



REGULACION DE LIBERACION

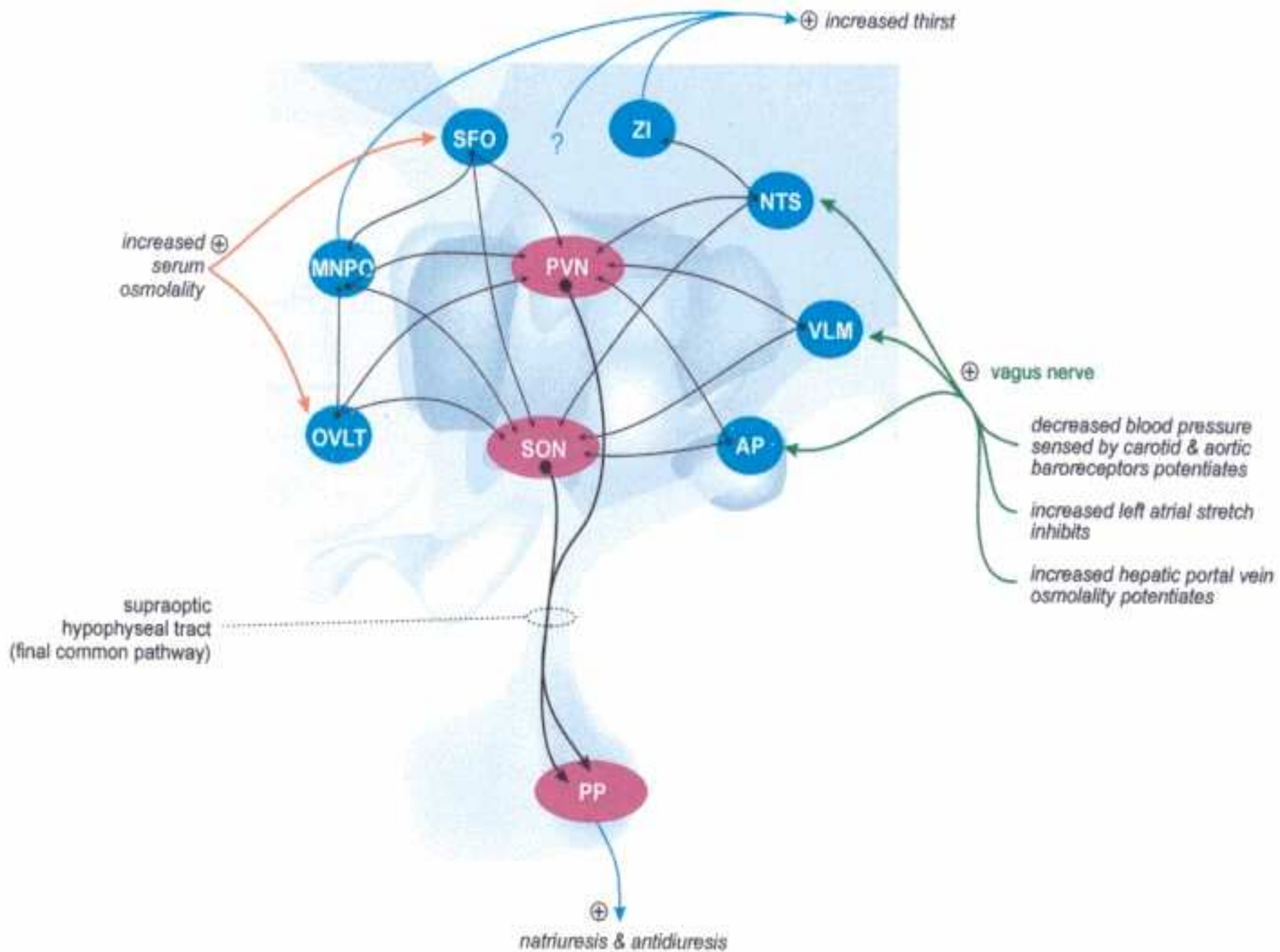
- Los estímulos que participan en su liberación son complejos, pero se pueden clasificar en:
 - Osmóticos
 - No Osmóticos
- Los estímulos más potentes que existen para la liberación de ADH son:
 - Aumento en la osmolaridad plasmática (Regulación Osmótica)
 - Severa Hipovolemia e Hipotensión (Regulación Hipovolémica)

REGULACION OSMOTICA

- La hiperosmolaridad plasmática es un potente estímulo para la liberación de la Vasopresina
- Esta regulación está controlada por osmoreceptores localizados tanto a nivel periférico como central.
 - Periféricos: Región de la vena portal
 - Centrales: Se encuentran directamente en el hipotálamo.

REGULACION HIPOVOLEMICA

- La hipotensión y la hipovolemia son potentes estímulos que aumentan exponencialmente la liberación de ADH.
- Este aumento no cambia la osmoregulación normal, porque la hipotensión desvia hacia la izquierda la relación entre osmolaridad y ADH.



RECEPTORES DE ADH

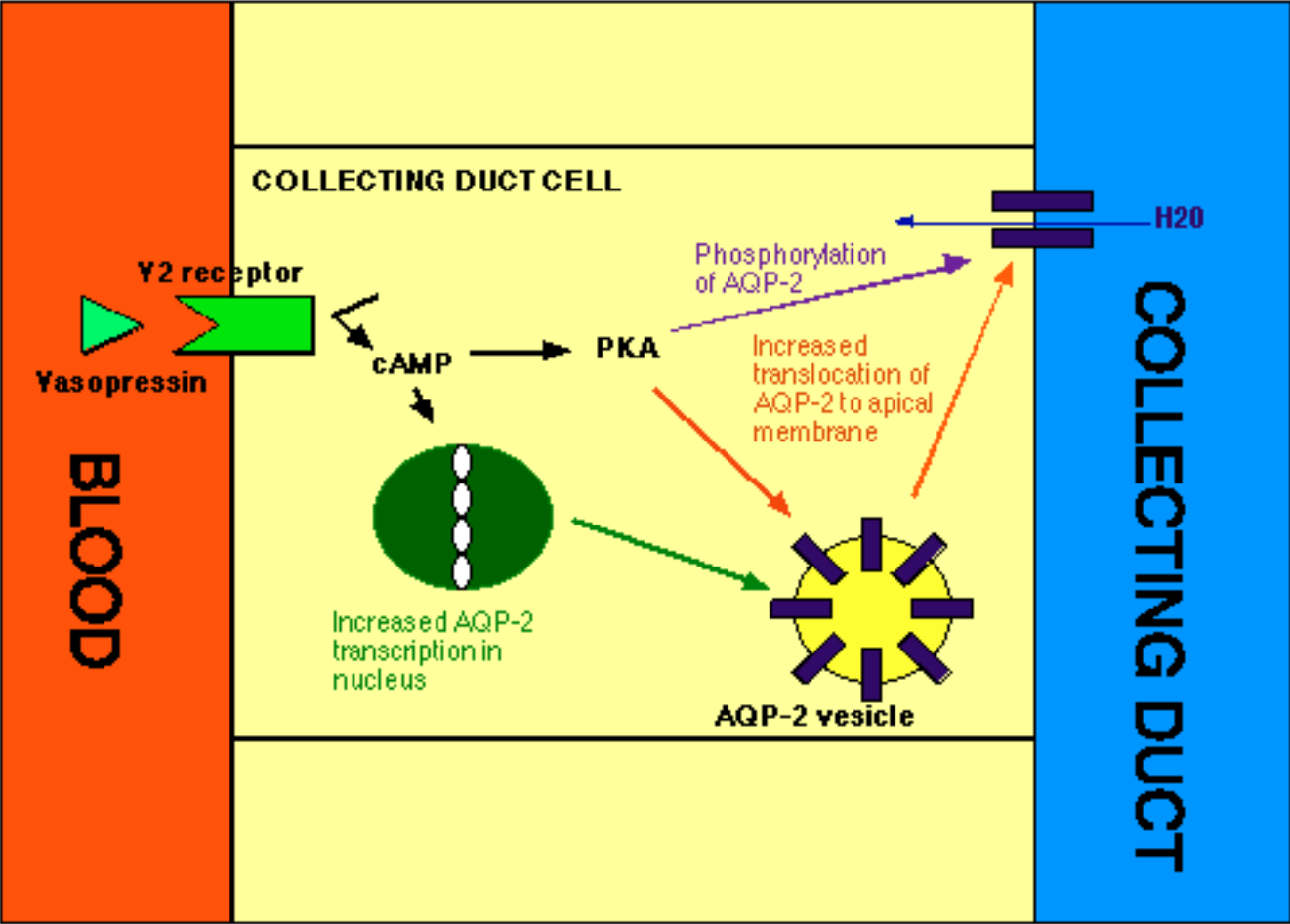
- Los receptores de Vasopresina se encuentran unidos a proteínas G que contienen 7 subdominios.
- Existen receptores específicos involucrados en el efecto vasopresor (V1) mientras que otros participan en la reabsorción de H₂O en el Túbulo Colector (V2)
- Existen otros subtipos de receptores como los V3 que participan en la liberación de ACTH.

Effects	Receptors	Mechanisms	Models	Vasopressin Levels
Antidiuresis	V2R	Increased collecting duct permeability (inhibited by V1 via prostaglandin)	Animal and human	10–20 pg/mL (higher levels downregulate V2R ¹⁰²)
Diuresis	V1R	Efferent arteriolar vasoconstriction ¹⁰³	Isolated rabbit cortical arterioles	1–1,000 pg/mL
Diuresis/natriuresis	??	Inhibits Na reabsorption distal to the proximal tubule ¹⁰⁴	Bicarbonate and glucose-loaded dogs	Subpressor doses (0.06–3.5 U/min equivalent in 70-kg man)
Diuresis Increased renal blood flow	OTR NO mediated (blocked by L-NAME)	Natriuresis ¹⁰⁵ Decreased renovascular resistance ¹⁰⁶	Anesthetized rat Anesthetized rat	Subpressor doses (up to 0.04 U/min equivalent in 70-kg man)
Decreased renal blood flow	V1R	Vasoconstriction ¹⁰⁷	Rat (inulin/para-amino hippurate method)	Doses > 0.5 U/min equivalent in 70-kg man

*L-NAME = nitro-L-arginine methyl ester.

EFECTOS DE LA ADH

- La vasopresina es un vasoconstrictor directo de la vasculatura sistémica a través de los receptores V1.
- Una de sus principales funciones es el mantenimiento de la osmolaridad y el volumen plasmático mediante su acción sobre los receptores V2 localizados en el túbulo colector de la nefrona.
- Otras funciones:
 - Dilata algunos lechos vasculares en ciertas concentraciones
 - Ayuda a la liberación de ACTH



EJE RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA

1. Fisiología del sistema Renina -
Angiotensina - Aldosterona

2. Mecanismos de Inhibición del
Sistema

3. Inhibidores de la ECA

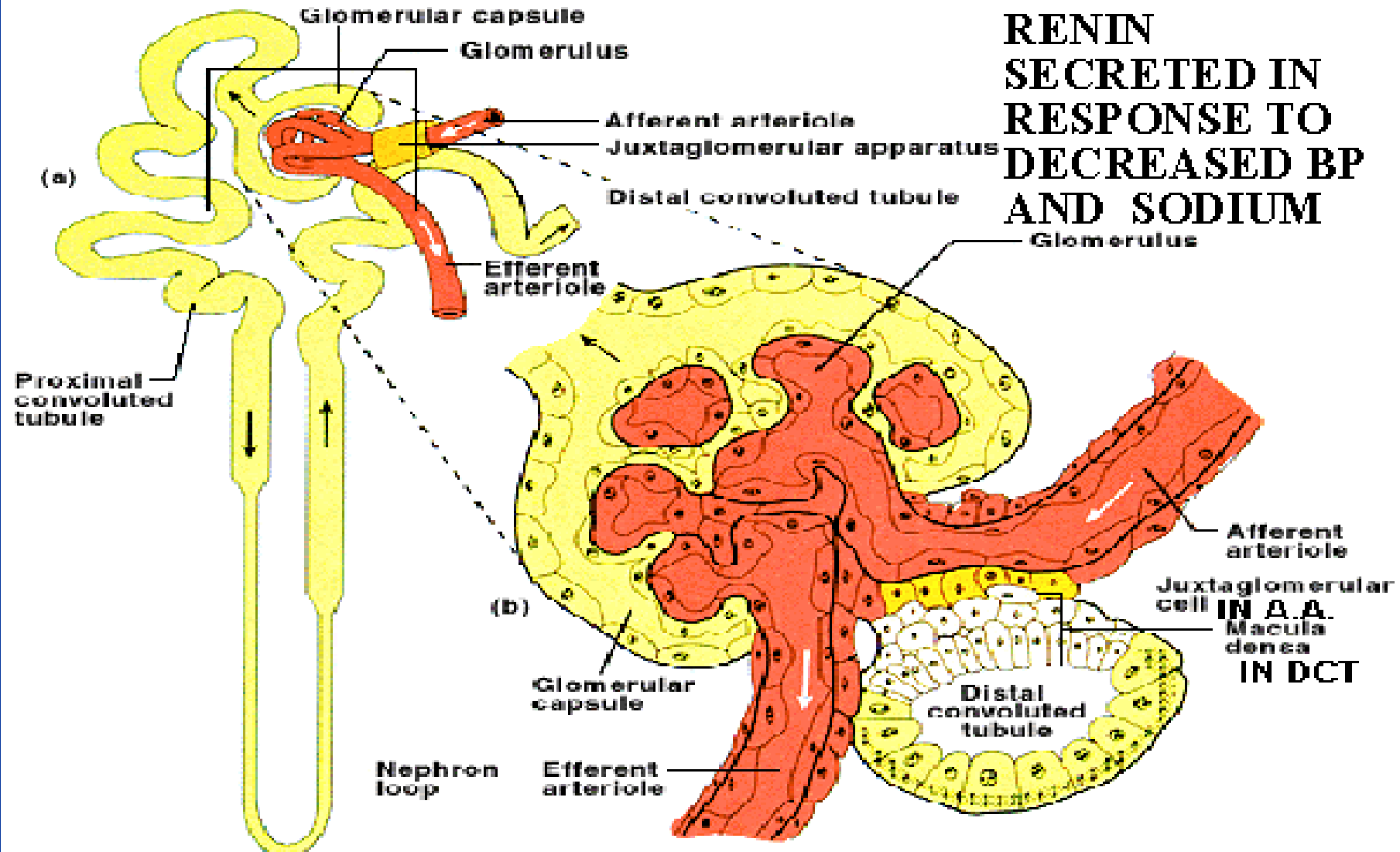
4. Antagonistas del Receptor AT1

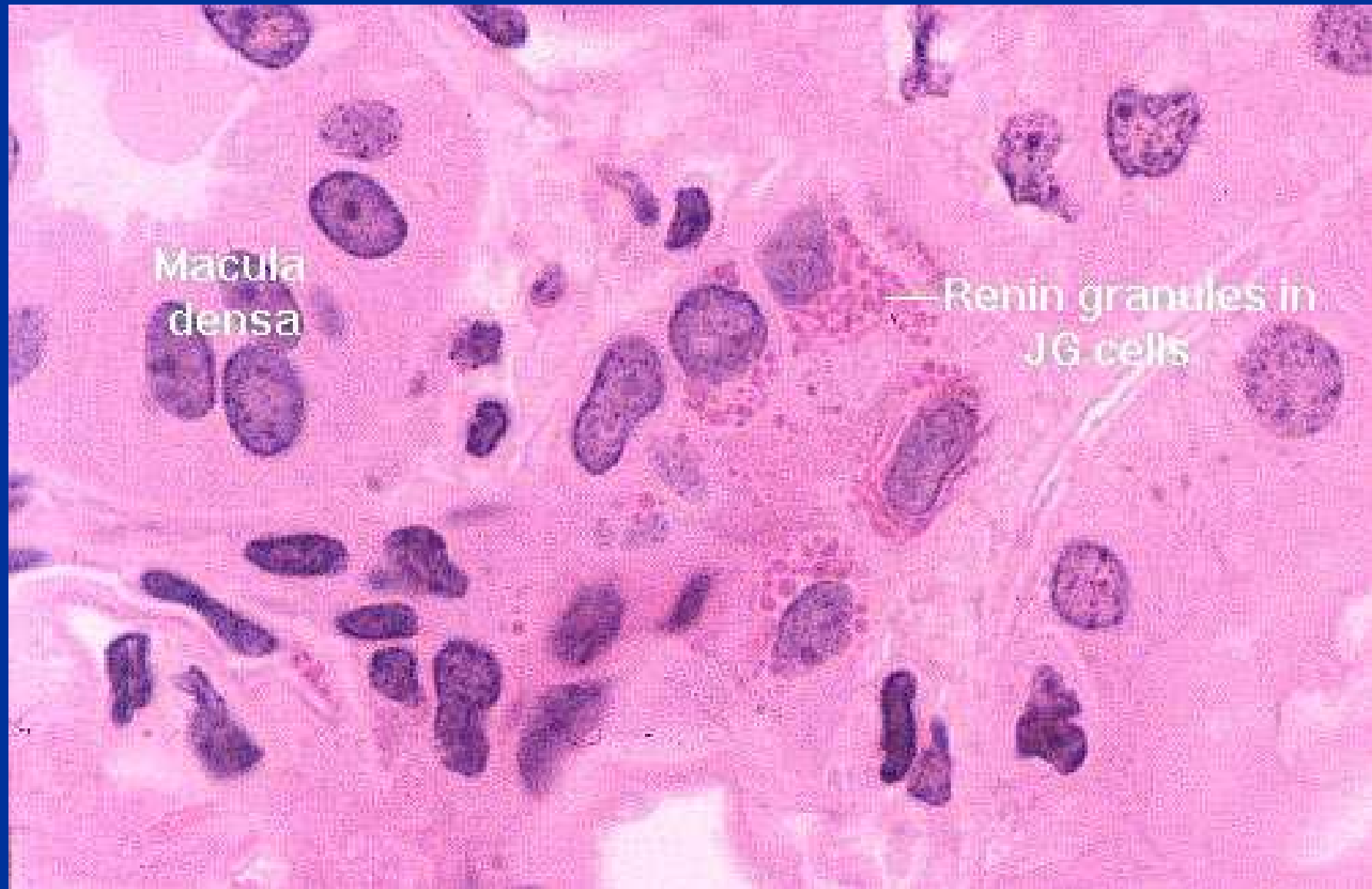
FISIOLOGIA DEL SISTEMA

RENINA

- Practicamente toda la renina circulante se origina en el riñón, específicamente en el aparato yuxtaglomerular.
- Este aparato es una región especializada del nefrón conformada por las
 - arteriolas eferentes
 - aferentes
 - mácula densa.

JUXTAGLOMERULAR APPARATUS





Macula
densa

— Renin granules in
JG cells

RENINA

- La liberación es controlada por varios factores incluyendo:
 - Receptor vascular renal (Censa cambios de presión)
 - Mácula Densa (Censa los cambios en la [] de Na^+ del ultrafiltrado)
 - Sistema Nervioso Autónomo Simpático (Mediado por receptores B1)
 - Angiotensina II (Inhibe liberación -> Retroalimentación Negativa)

ANGIOTENSINOGENO

- Es un sustrato protéico sintetizado por el Hígado
- La producción del angiotensinógeno se aumenta por
 - Corticoesteroides
 - Estrógenos
 - Hormona Tiroidea
 - Angiotensina II
- Este sustrato es convertido a *Angiotensina I*, mediante la **Renina**

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn-R
Angiotensinogen

Renin

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu
Angiotensin I

Converting enzyme

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe
Angiotensin II

Aminopeptidase

Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe
Angiotensin III

Angiotensinases

Peptide fragments

ANGIOTENSINA

- Es una hormona peptídica derivada del precursor Angiotensinógeno mediante una acción secuencial de enzimas proteolíticas
- La que tiene mayores efectos sobre los diferentes órganos es la Angiotensina II, que se produce gracias a la acción de la Enzima Convertora de Angiotensina (ECA), sobre la Angiotensina I.
- La Angiotensina II es el principal efector de la cascada renina-angiotensina-aldosterona

ANGIOTENSINA

- La Enzima Convertora de Angiotensina (ECA), convierte la Angiotensina I en Angiotensina II.
- Esta enzima también es llamada la Quininasas II, ya que degrada la bradiquinina, un potente vasodilatador.
- Esta enzima se encuentra distribuida ampliamente en los diferentes tejidos del organismo. La conversión de Angiotensina I a Angiotensina II, ocurre principalmente en el **pulmón**.

ANGIOTENSINA

- La mayoría de acciones de la Angiotensina II están destinadas a mantener o aumentar la presión arterial:
 - Vasoconstricción
 - Secreción de Aldosterona
 - Aumenta la reabsorción de Na
 - Estimula la liberación de la ADH
 - Aumenta la liberación adrenal de Epinefrina
 - Aumenta el Tono Simpático.

ANGIOTENSINA

- La Angiotensina II es uno de los más potentes vasoconstrictores endógenos que existen y sus efectos presores están mediados por los receptores AT1
- Estos receptores AT1 también están involucrados en el crecimiento del ventrículo izquierdo y las paredes arteriales mediados por la Angiotensina.

ANGIOTENSINA II

- EFECTOS SOBRE LA PRESION ARTERIAL
 - Su efecto presor es 40 veces mas portente que el de la norepinefrina
 - Produce una importante contracción de las arteriolas
 - Estimula la liberación de Adrenalina y Noradrenalina en la glándula suprarrenal

ANGIOTENSINA II

- EFECTOS RENALES

- Causa vasoconstricción renal
- Aumenta la reabsorción renal de Na^+ en el túbulo contorneado proximal (TCP)
- Inhibe la secreción de renina (Efecto de retroalimentación negativa)

ANGIOTENSINA II

- EFECTOS SOBRE EL SNC
 - Estimula la sensación de SED (Efecto Dipsogénico)
 - Aumenta la liberación de hormona Antidiurética (ADH) y ACTH

ANGIOTENSINA II

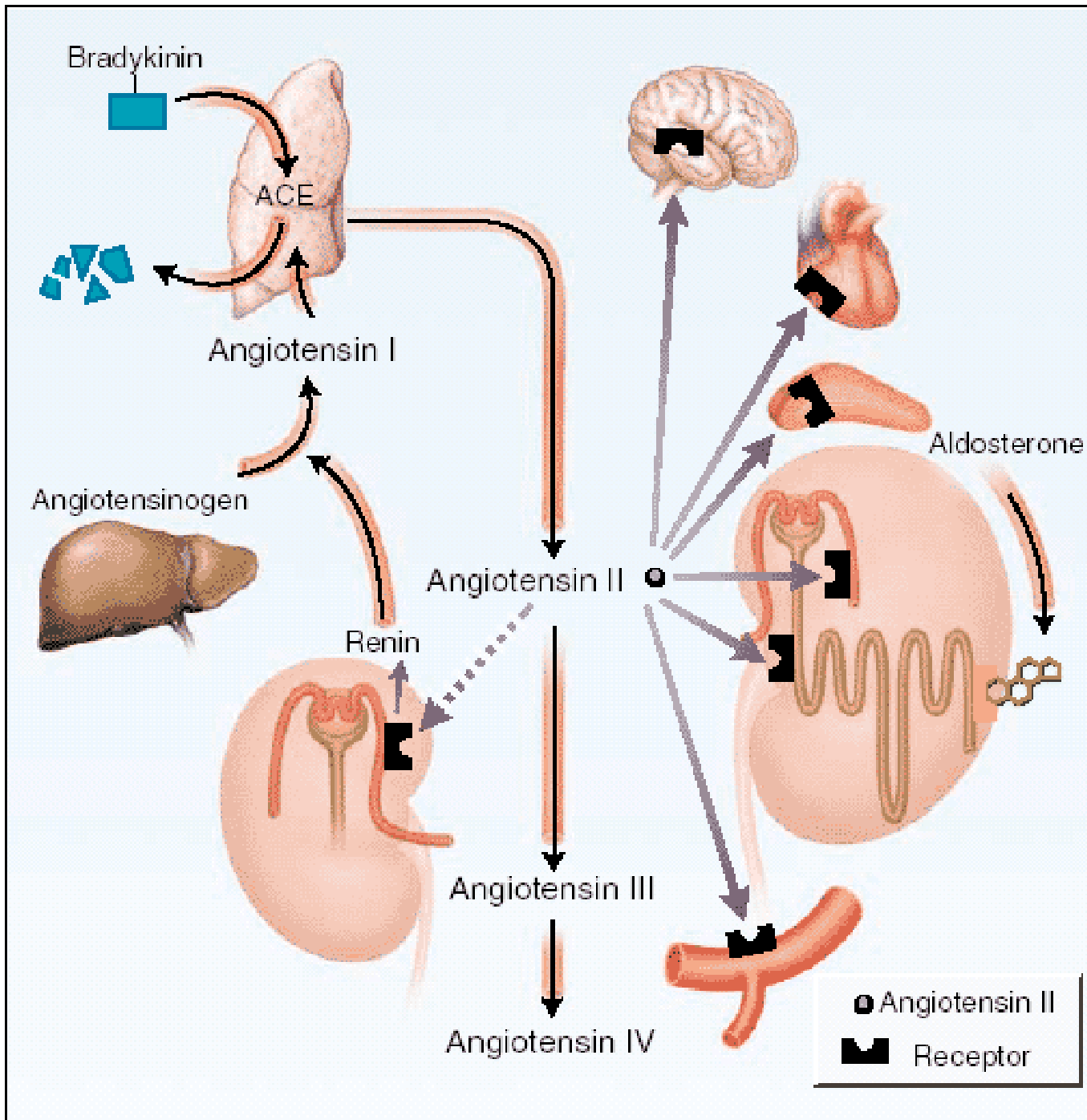
- EFECTOS SOBRE EL CRECIMIENTO CELULAR

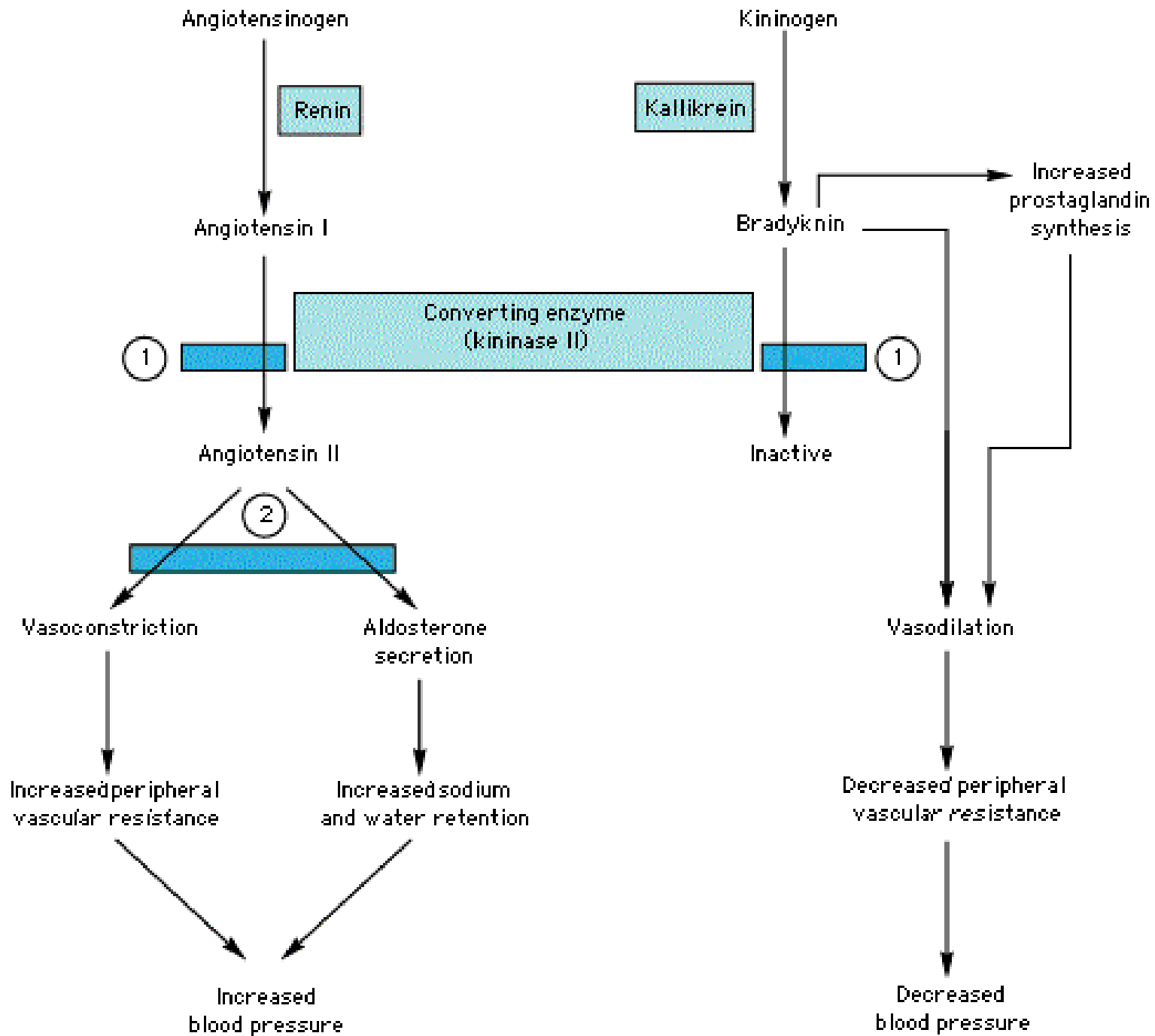
- Es mitogénica en las células musculares cardíacas y vasculares
- Por lo anterior puede participar en el desarrollo de hipertrofia cardiovascular
- Después de un infarto cardíaco producen cambios morfológicos (remodelación) que puede llevar a una insuficiencia cardíaca congestiva

Table 1. Actions of Angiotensin II.

TISSUE AFFECTED	ACTION	REFERENCE
Artery	Stimulates contraction, growth	Bohr, ⁵ Griffin et al. ⁶
Adrenal zona glom- erulosa	Stimulates secretion of aldosterone	Laragh et al. ⁷
Kidney	Inhibits release of renin	Ménard et al. ⁸
	Increases tubular reabsorp- tion of sodium	Mitchell et al. ⁹
	Stimulates vasoconstriction*	Mitchell et al., ⁹ Hall and Granger ¹⁰
	Releases prostaglandins Affects embryogenesis	McGiff et al. ¹¹ Tufro-McReddie et al., ¹² Aguilera et al. ¹³
Brain	Stimulates thirst and the re- lease of vasopressin	Saavedra ¹⁴
Sympathetic nerv- ous system	Increases central sympathet- ic outflow	Saavedra, ¹⁴ Reid ¹⁵
	Facilitates peripheral sym- pathetic transmission	Reid ¹⁵
	Increases adrenal release of epinephrine	Foucart et al. ¹⁶
Heart	Increases contractility and ventricular hypertrophy	Kent et al., ¹⁷ Moravec et al., ¹⁸ Sadoshima and Izumo ¹⁹

*Angiotensin II is a more active vasoconstrictor of efferent glomerular arterioles than of afferent arterioles.



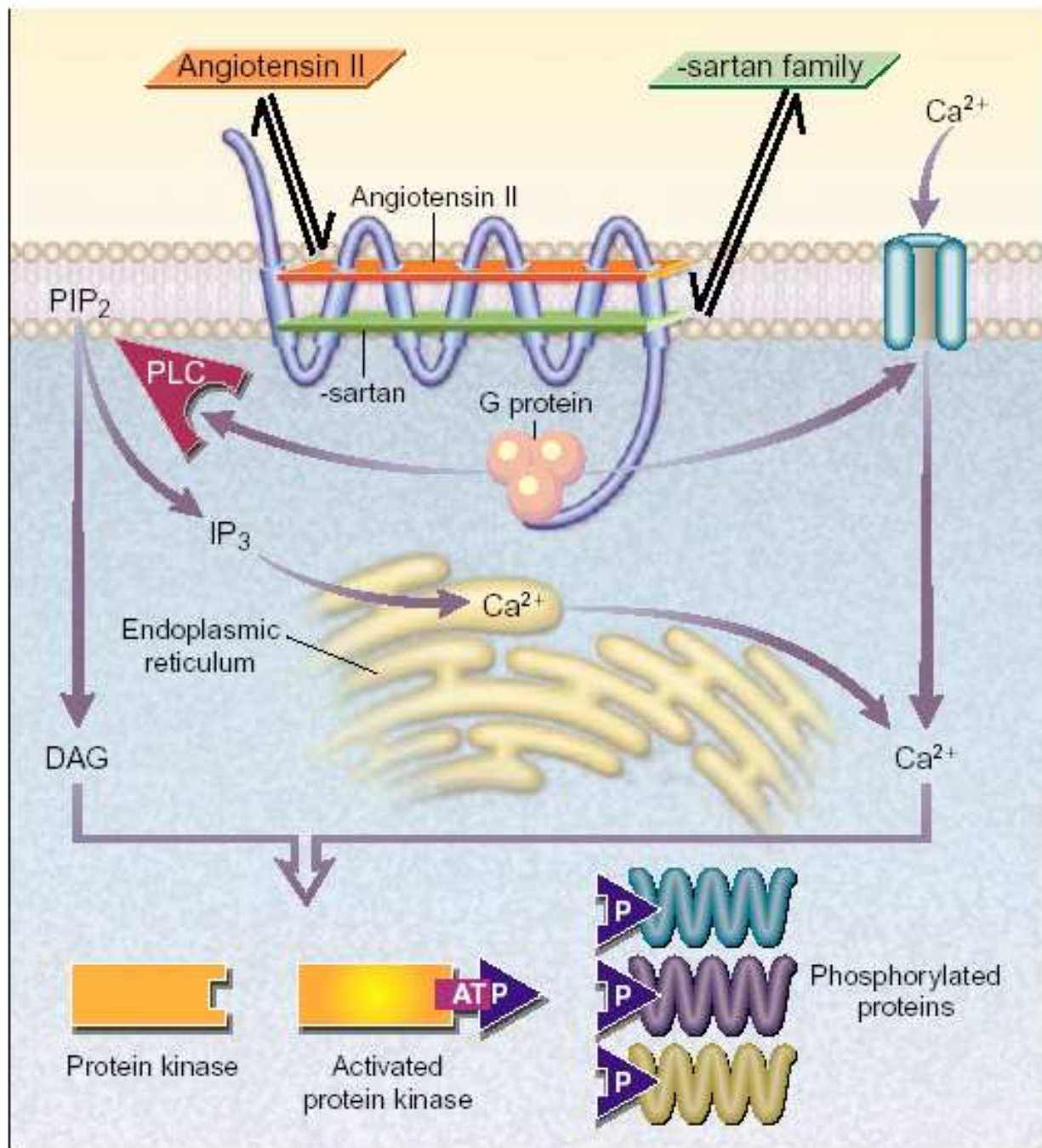


RECEPTORES ANGIOTENSINA

- Existen al menos dos tipos de receptores a los cuales se puede unir la Angiotensina II:
 - AT1 -> Son los que se han estudiado con mayor profundidad. Las principales acciones de la Angiotensina son mediadas por ese receptor. Existen fármacos que inhiben su activación
 - AT2 -> Su acción no se ha dilucidado completamente.

ACTIVACION RECEPTORES

- La unión de la Angiotensina II al receptor desencadena una traducción de señales intracelulares
- Esta unión activa una proteína G que activa una fosfolipasa C. Este mecanismo aumenta el IP3 y el DAG. Este IP3 aumenta la liberación de los depósitos intracelulares de Ca^{++} .
- El Ca^{++} y el DAG activan la protein kinasa C y la calmodulina.
- Este mecanismo de activación celular es responsable de los efectos agudos de la Angiotensina II



Angiotensin II

-sartan family

Angiotensin II

Ca²⁺

PIP₂

PLC

-sartan

G protein

IP₃

Ca²⁺

Endoplasmic reticulum

DAG

Ca²⁺

Protein kinase

Activated protein kinase

Phosphorylated proteins

Phosphorylated proteins

ALDOSTERONA

- Es un mineralocorticoide que se produce en la corteza de la glándula suprarrenal.
- Su liberación se aumenta por la acción de la Angiotensina II. Es un paso final de la activación del eje Renina - Angiotensina - Aldosterona.
- La principal acción de la Aldosterona es la reabsorción de Na^+ en el nefrón distal (Tubulo Contorneado Distal)
- El otro efecto importante de la hormona es la secreción de K^+ , en este mismo lugar.

INHIBICIÓN DEL SISTEMA

MECANISMOS DE BLOQUEO

- Bloqueadores de la secreción de Renina
- Bloqueadores de la acción enzimática de la renina
- Inhibidores de la conversión de Angiotensina I a Angiotensina II (Inhibidores de la Enzima Convertora de Angiotensina)
- Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II (receptores AT1)

BLOQUEADORES DE LA SECRECIÓN DE RENINA

- La *Alfametildopa* es un fármaco que actúa a nivel central inhibiendo los estímulos eferentes neuronales adrenérgicos desde el tallo encefálico.
- La *Clonidina* es un agonista de los receptores alfa 2 adrenérgicos presinápticos. Este agonismo disminuye la liberación de neurotransmisores adrenérgicos y por ende la liberación de renina
- El *propranolol* es un antagonista de los receptores adrenérgicos Beta, que están involucrados en la liberación intrarrenal y extrarrenal de renina

INHIBIDORES DE LA RENINA

- Aunque la renina puede ser bloqueada por la pepstatina y otros péptidos, no tienen utilidad clínica por su rápida destrucción.
- Este es un campo de amplia investigación farmacológica.

**INHIBIDORES DE LA ENZIMA
CONVERTORA DE
ANGIOTENSINA (ECA)**

INHIBIDORES DE LA ECA

- Son un grupo de fármacos que actualmente son ampliamente usados para el tratamiento de la Hipertensión Arterial, Infarto del Miocardio y Disfunción Sistólica del Ventrículo Izquierdo.
- El efecto esencial de estos fármacos es inhibir la conversión de la Angiotensina I (inactiva) en Angiotensina II (altamente activa)
- También inhiben la degradación de bradiquina, que es un potente vasodilatador.

INHIBIDORES DE LA ECA

- Se han sintetizado varios inhibidores de la ECA, que se clasifican de acuerdo a la estructura química en:

- 1. Fármacos que contienen el grupo Sulfhidrilo

- Captopril

- Fentiapril

- Pivalotril

- Zofenopril

- Alacepril

INHIBIDORES DE LA ECA

- 2. Fármacos que contienen el grupo Dicarboxilo

- Enalapril

- Lisinopril

- Benazepril

- Quinapril

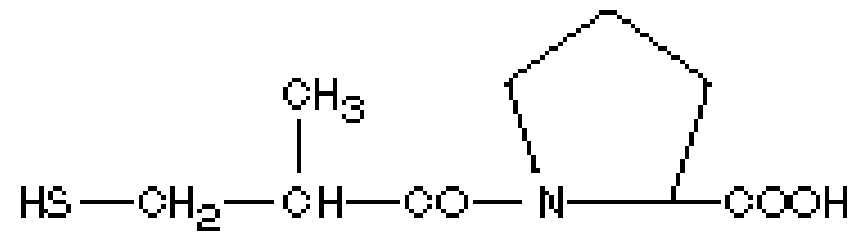
- Ramipril

- Espirapril

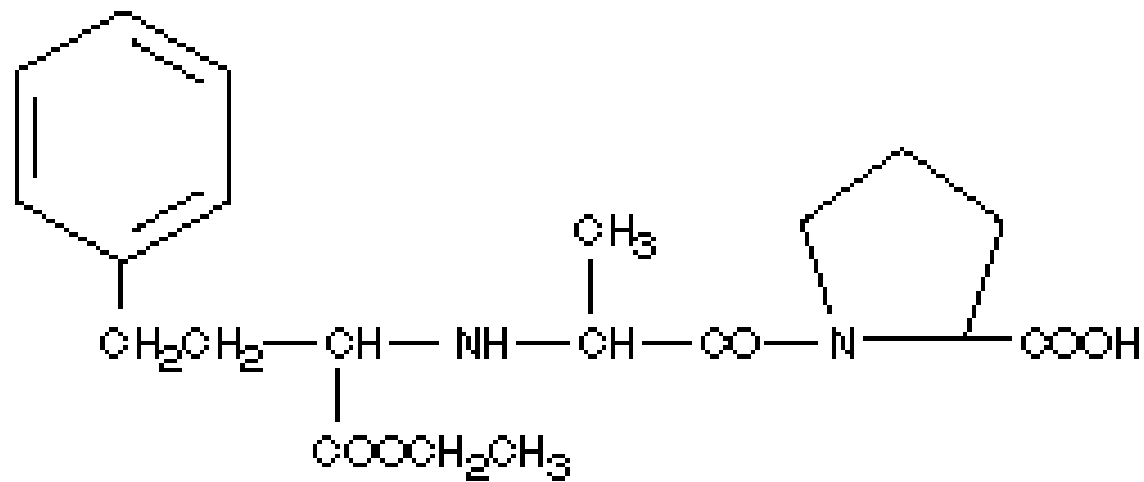
INHIBIDORES DE LA ECA

- 3. Fármacos que contienen el grupo Fósforo

- Fosinopril

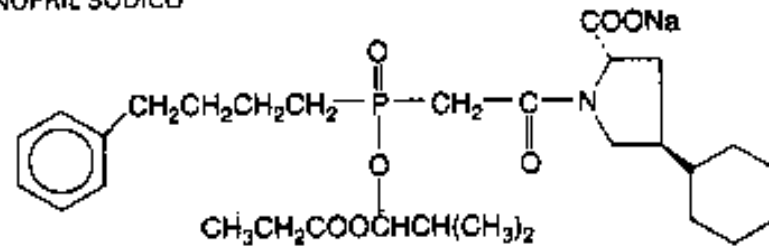


Captopril

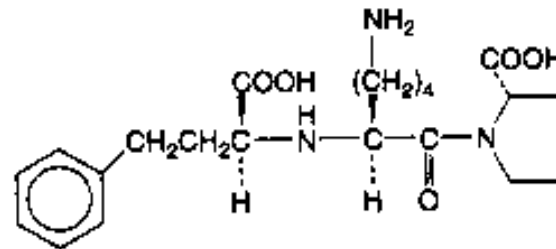


Enalapril

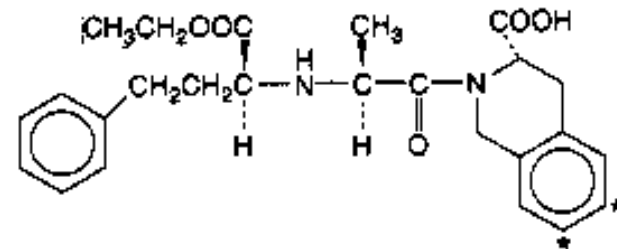
FOSINOPRIL SODICO



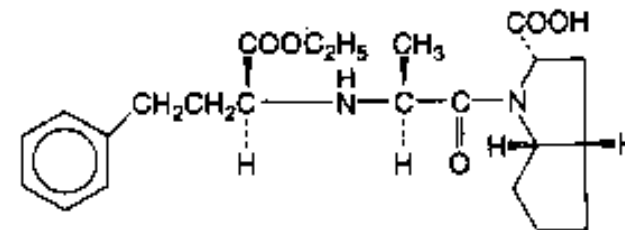
LISINAPRIL



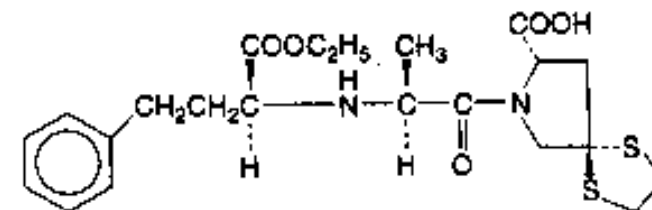
QUINAPRIL



RAMIPRIL



ESPIRAPRIL



INHIBIDORES DE LA ECA

- Todos los inhibidores de la ECA bloquean con eficacia la conversión de angiotensina I en Angiotensina II y todos tienen indicaciones terapéuticas, perfil de efectos adversos y contraindicaciones similares
- Tal vez las únicas diferencias son la calidad de vida que se alcanzan con los distintos fármacos.
- La mayoría de estos fármacos se eliminan por vía renal y por esta razón es necesario reajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal.

CAPTOPRIL

- Contiene el grupo sulfhidrilo. Fue uno de los primeros agentes en ser utilizado clínicamente.
- Tiene una biodisponibilidad por vía oral de alrededor del 75%.
- Tiene una vida media de 2 horas.
- La dosis varía de 6.25 a 150 mg dos a tres veces al día
- 6.25 mg tres veces al día se usan para ICC
- 25 mg dos veces al día se usan para HTA

ENALAPRIL

- Es un profármaco no muy activo que debe ser hidrolizado a enalaprilat para ejercer su efecto
- Es un inhibidor muy potente de la ECA.
- Tiene una biodisponibilidad por vía oral del 60%
- La dosificación oral varía de 2.5 a 40 mg / día
- 2.5 - 5 mg /día son apropiados en el inicio del tratamiento de la ICC y la HTA respectivamente.

LISINOPRIL

- Es un poco mas portente que el Enalapril
- Tiene una vida media de alrededor de 12 horas
- La dosificación por vía oral varía de 5 a 40 mg / día.+
- 5 - 10 mg /día son apropiados en el inicio del tratamiento de la ICC y la HTA respectivamente.

FOSINOPRIL

- Contiene un grupo Fosfinato que se une a la Enzima Convertora de Angiotensina
- Se excreta por orina y bilis
- Tiene una vida media de 11.5 horas
- La dosificación por vía oral varía de 10 a 80 mg/día (dosificación única o dividida)

QUINAPRIL

- Es un profarmaco que se convierte en Quinaprilat
- Tiene una vida media prolongada de alrededor de 25 horas.
- La dosificación varía de 5 a 80 mg / día. (dosificación única o dividida)

APLICACIONES CLINICAS

- Hipertensión Arterial
 - Disminuye la resistencia vascular sistémica y las presiones arteriales media, diastólica y sistólica
 - Reduce la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular a largo plazo
- Disfunción Distólica del Ventrículo Izquierdo
- Infarto Agudo del Miocardio
- Disminución del daño renal progresivo en pacientes con diabetes e HTA

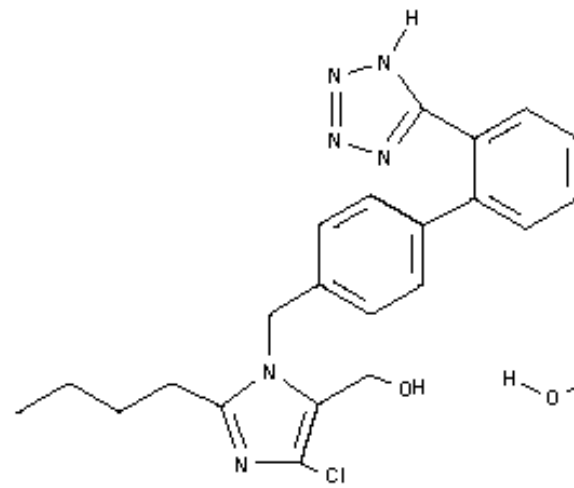
EFFECTOS ADVERSOS

- Tos (5 - 20 % de los pacientes)
- Hipotensión
- Hipercalemia (Pacientes con insuficiencia renal o que reciben ahorradores de K⁺)
- Insuficiencia Renal Aguda
- Exantema Cutáneo
- Proteinuria
- Edema Angioneurótico

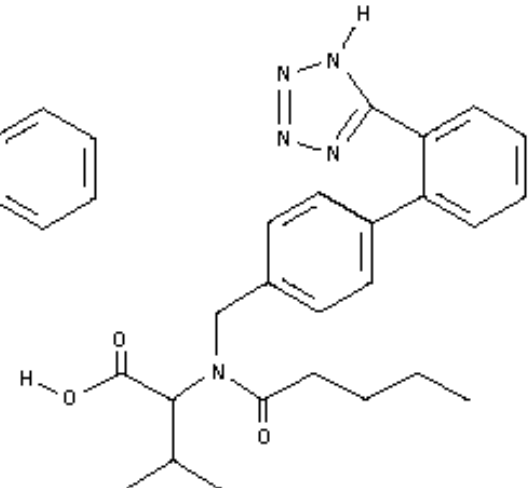
EFFECTOS ADVERSOS

- Disgeusia
- Neutropenia
- Glucosuria
- Hepatotoxicidad

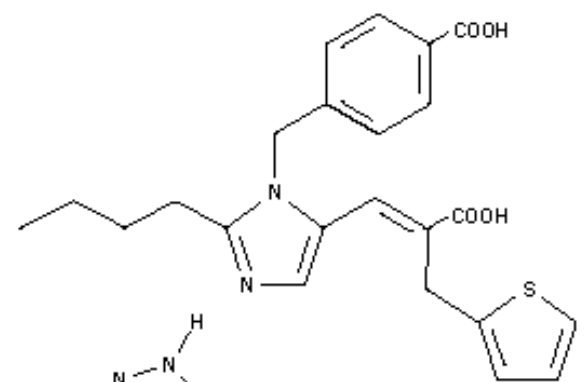
**ANTAGONISTAS DE LOS
RECEPTORES DE
ANGIOTENSINA**



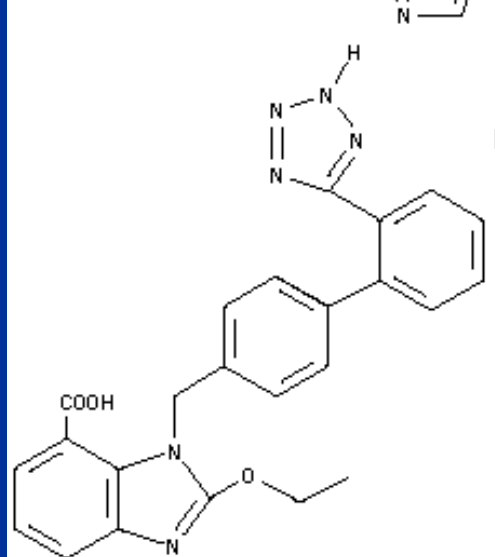
Losartan



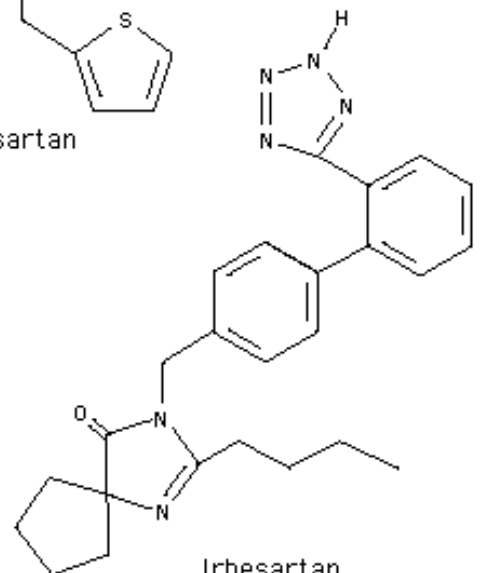
Valsartan



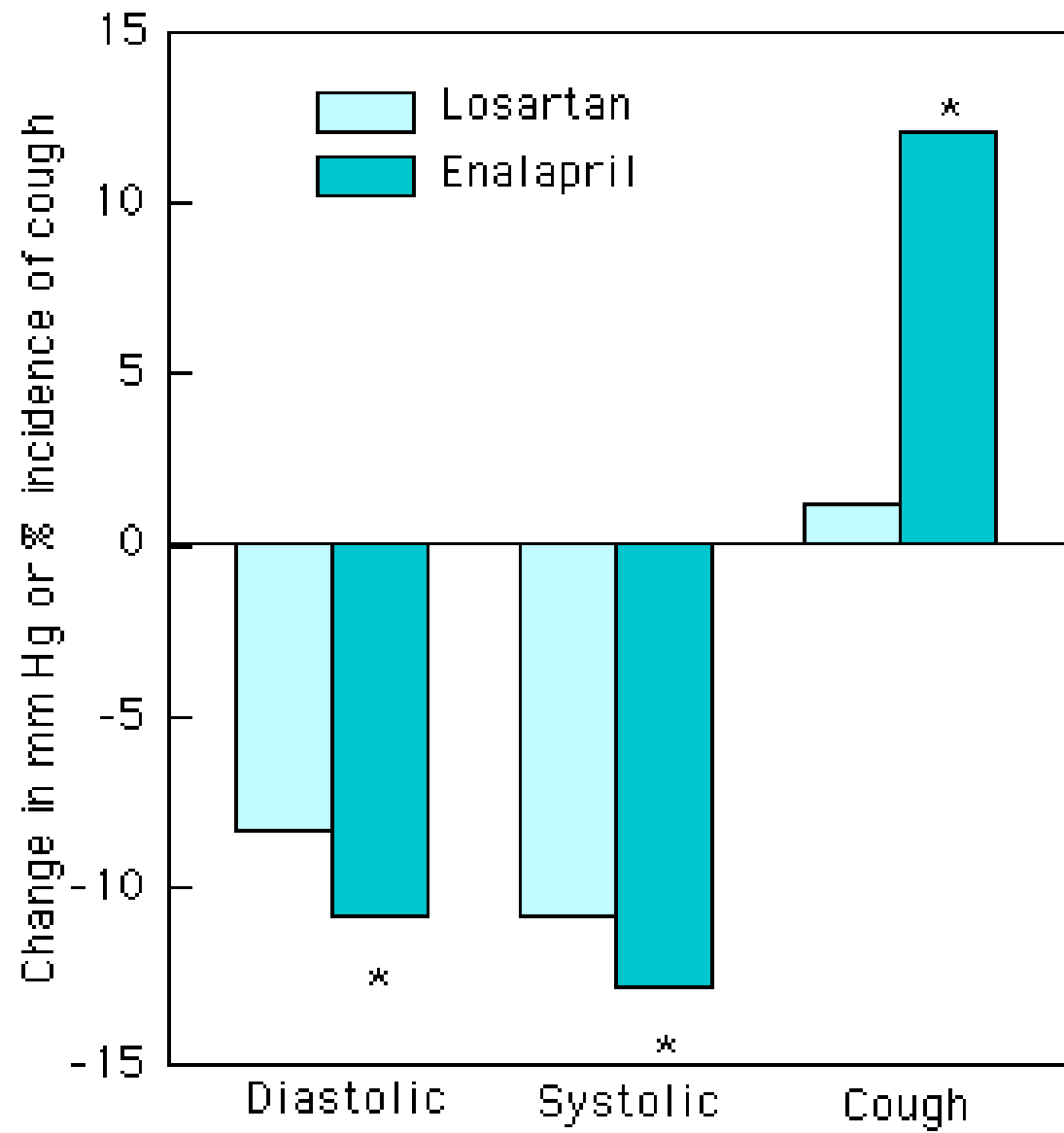
Eprosartan



Candesartan



Irbesartan



REFERENCIAS

- Physiology of Vasopressin Relevant to Management of Septic Shock, CHEST 2001, 120(3) 989-1002
- Angiotensin Receptors and Their Antagonists. N. Eng. J. Med. 1996. 334:1649-1655