

**Insuficiencia cardíaca**

# **FISIOPATOLOGÍA**

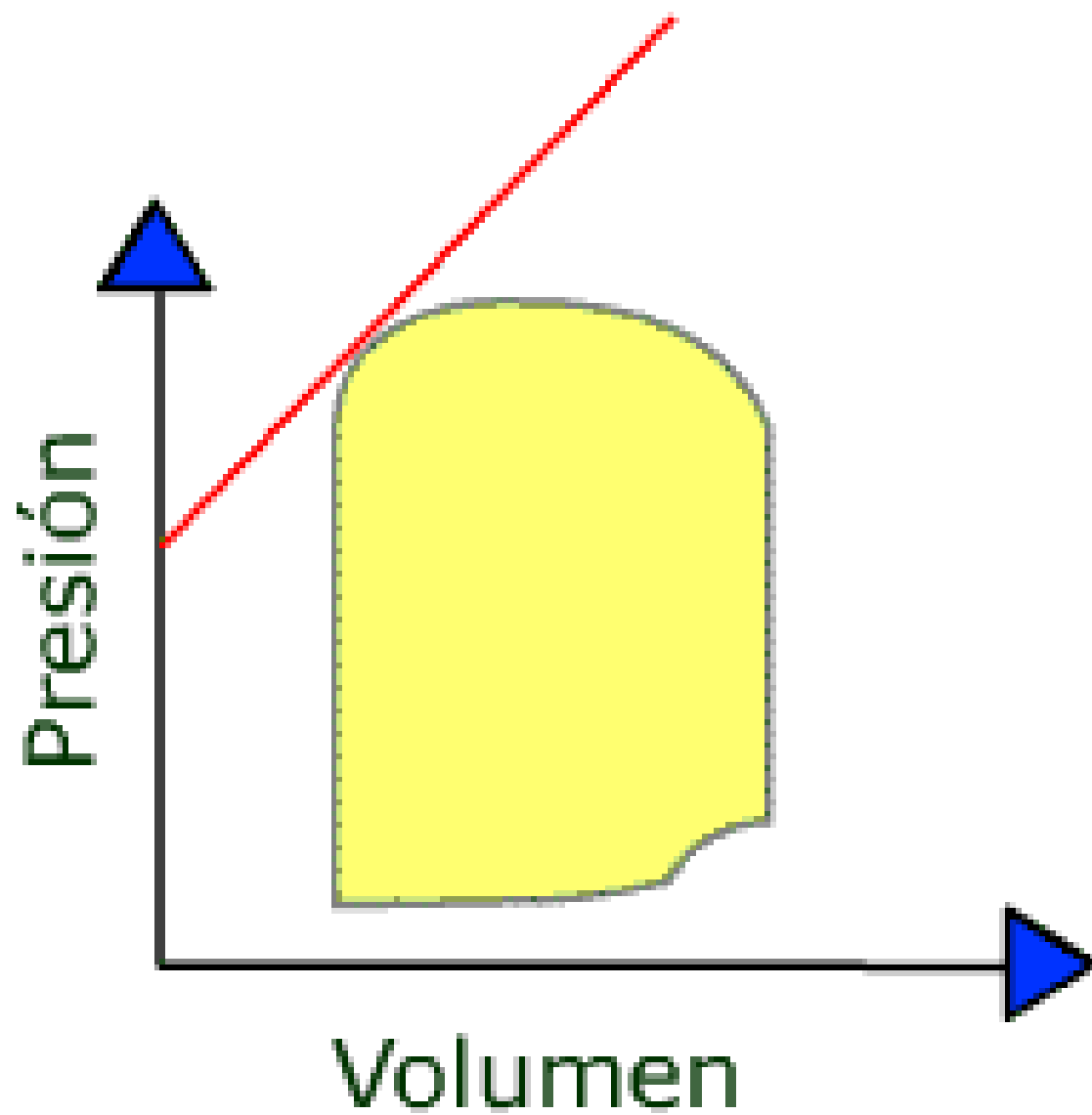
**Rafael Porcile**

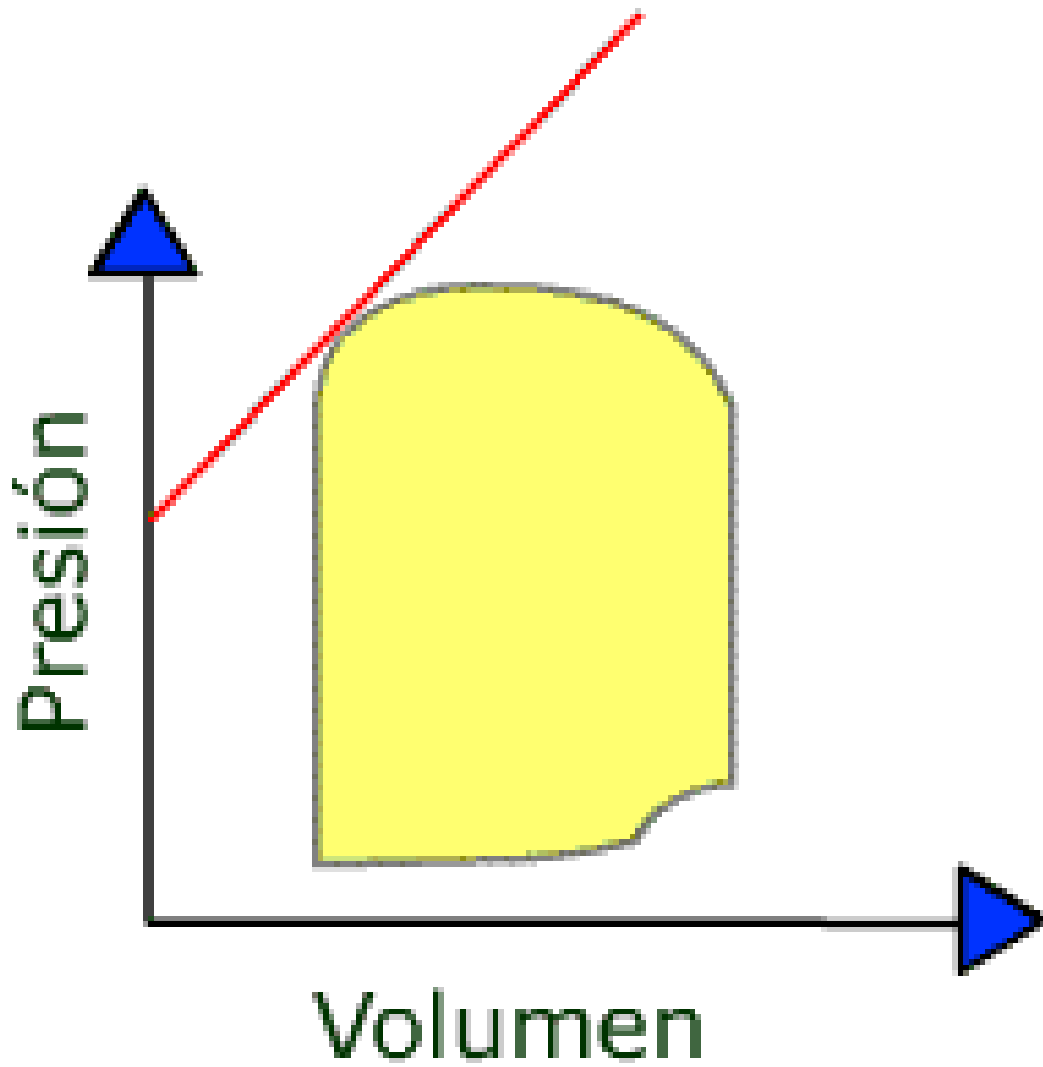
[rafael.porcile@vandeduc.edu.ar](mailto:rafael.porcile@vandeduc.edu.ar)

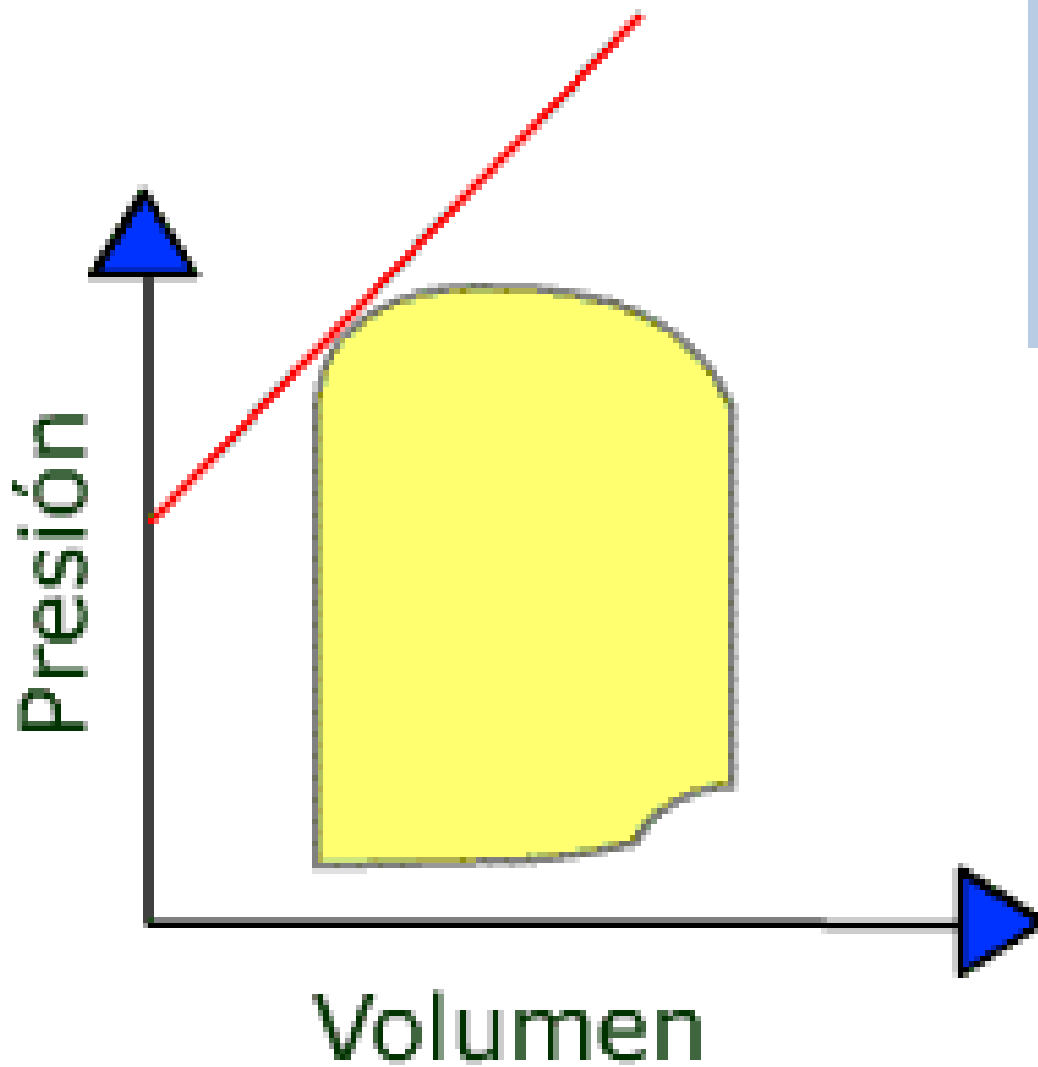
**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA**

**CATEDRA DE FISILOGÍA**

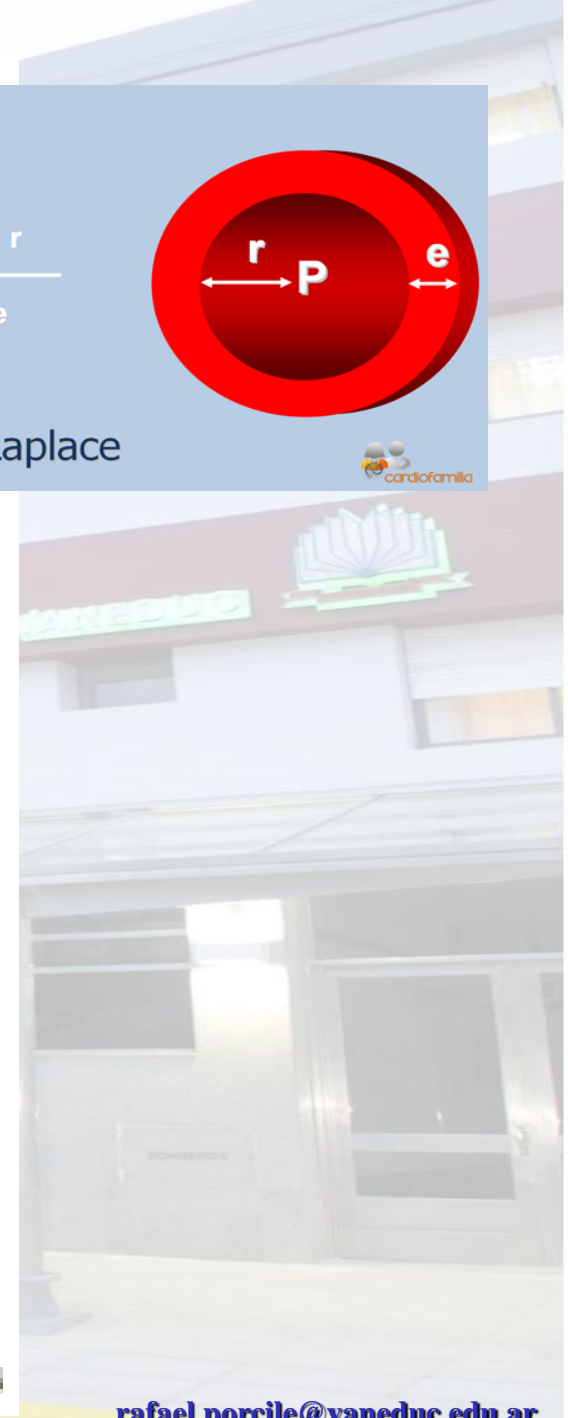
**Universidad Abierta Interamericana**





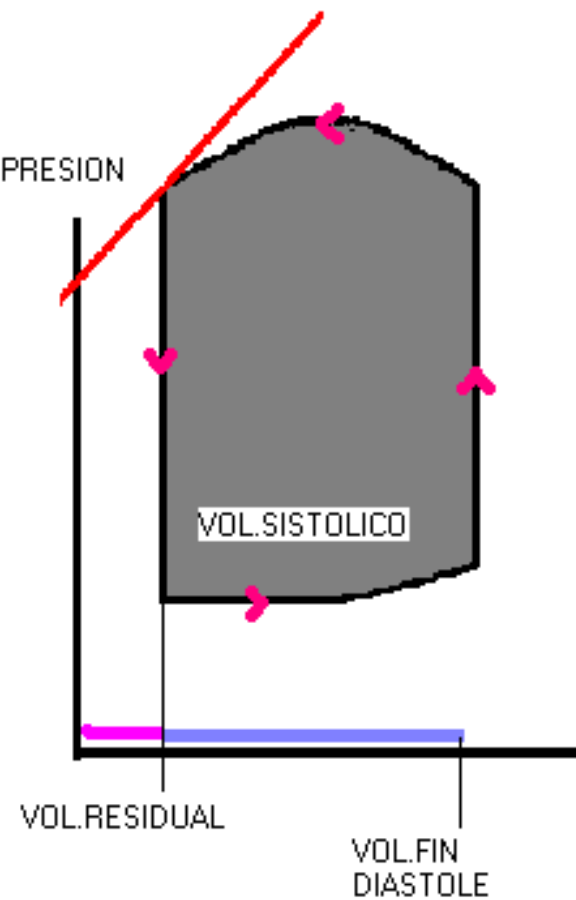

$$T_{\text{pared}} = \frac{P \times r}{2e}$$

Ley de Laplace

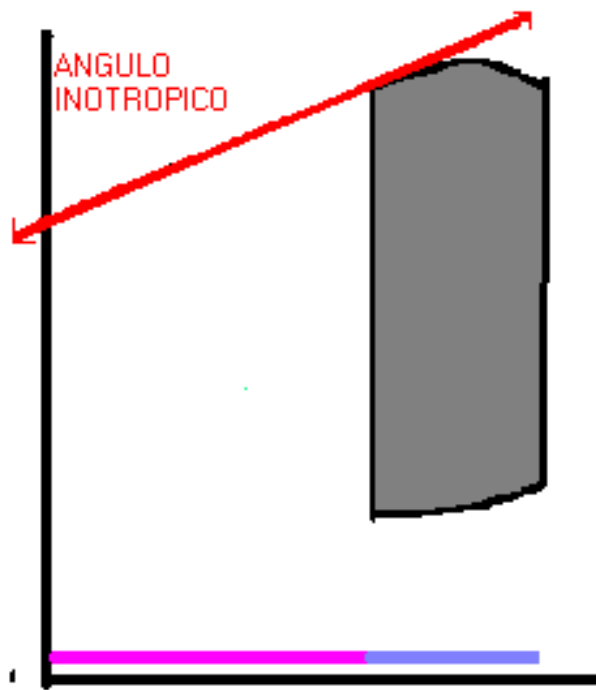




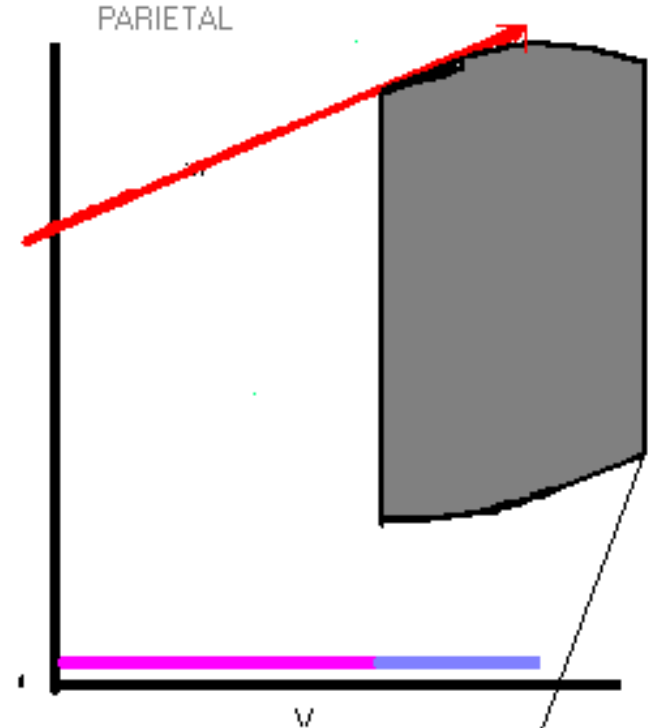
LOOP NORMAL



CAIDA DE LA FRACCION DE EYECCION SECUNDARIA A DISMINUCION DE INOTROPISMO

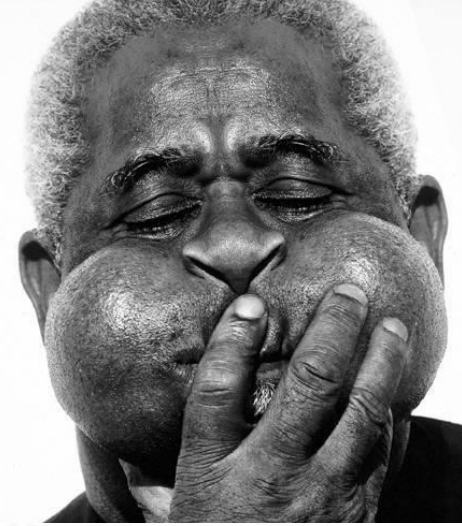


UTILIZACION DE LA RESERVA DE PRECARGA LUEGO DE LA REMODELACION VENTRICULAR. SE RECUPERA DESCARGA SISTOLICA A EXPENSAS DEL AUMENTO DEL VOLUMEN RESIDUAL, VOLUMEN DE FIN DE DIASTOLE Y TENSION PARIETAL



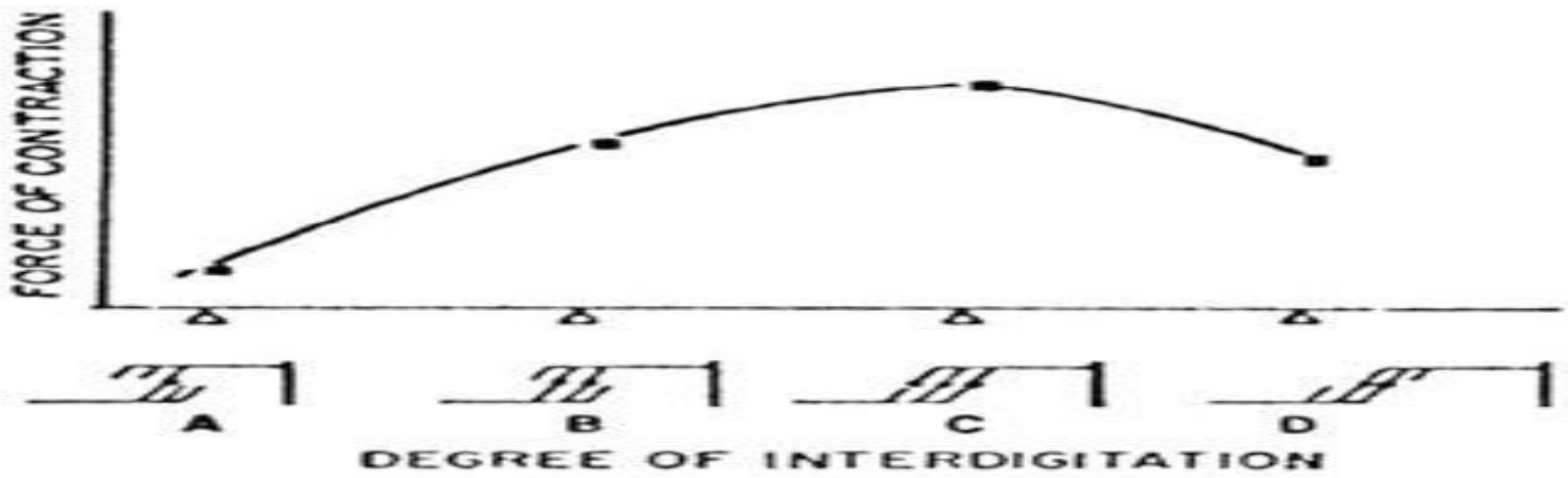
LIMITE DE RESERVA DE PRECARG

# LEY DE STARLING

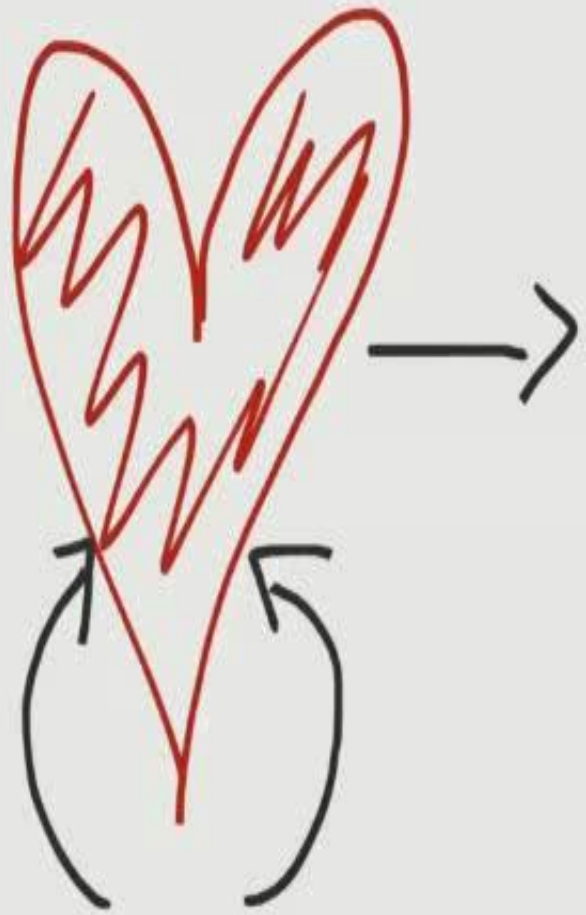


Explicación ultraestructural de la Ley de Starling

## MYOCARDIAL CONTRACTILITY



# Heart



Cardiac  
output

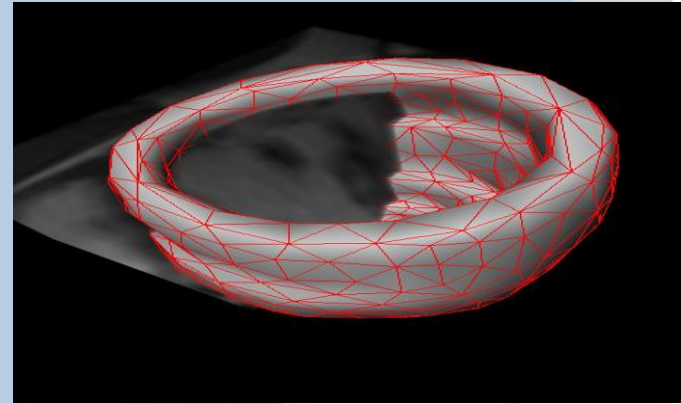
Insult!!!



# PRESIONES > 16 mm Hg CONGESTION RETROGRADA

$$T_{\text{pared}} = \frac{P \times r}{2e}$$

Ley de Laplace



## HIOPERFUSION RENAL HEPÁTICA CEREBRAL







**PRESIONES > 16 mm Hg**  
**CONGESTION RETROGRADA**

**MECANISMOS  
COMPENSADORES**



**MECANISMOS  
PSEUDO  
COMPENSADORES**





**PRESIONES > 16 mm Hg**  
**CONGESTION RETROGRADA**  
**MECANISMOS**  
**COMPENSADORES**  
**Péptidos natriureticos**  
**ECA2**



**MECANISMOS**  
**PSEUDO**  
**COMPENSADORES**  
**SRAA**  
**ACTIVACIÓN ADRENERGICA**





**PRESIONES > 16 mm Hg**  
**CONGESTION RETROGRADA**  
**MECANISMOS**

**COMPENSADORES**

**Corazón autocrino y  
endocrino**



**MECANISMOS**  
**PSEUDO**  
**COMPENSADORES**

**SRAA**

**ACTIVACIÓN ADRENERGICA**



# MECANISMOS PSEUDO COMPENSADORES

Taquicardia  
Vasoconstricción  
Hipervolemia







A mammoth with large, curved tusks stands in the foreground on the left. In the background on the right, a cavewoman with a spear and a large animal skin backpack is walking away. The landscape is a hazy, mountainous plain under a blue sky.

**DURANTE MAS DE 119.000 AÑOS LA SELECCIÓN  
NATURAL NOS PREPARO PARA ENFRENTAR  
SOLO A ESTE MECANISMO FISIOPATOLOGICO**

**CAIDA DEL VOLUMEN MINUTO  
CARDÍACO POR SCHOCK  
HEMORRAGICO**

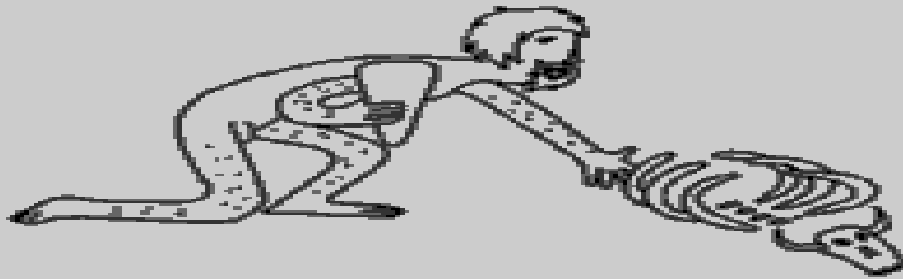
# **Ante un traumatismo durante la Caza**

**Hemos evolucionado  
para sostener  
rápidamente la  
presión arterial  
ante la caída del  
volumen sistólico  
por pérdida agudas  
de volemia**



gifbin.com

# LA ESPECIE HUMANA TIENE 120 000 AÑOS DE EVOLUCIÓN



**PERO NUESTRA ESPECTATIVA DE VIDA SUPERÓ  
LOS 40 AÑOS PROMEDIO RECIEN HACE 300  
NO ESTAMOS DISEÑADOS PARA  
ENFRENTAR LA FALLA MIOCARDICA**





RPM  
x 1000

9  
10  
DODGE

22

Hipervolemia y vasoconstricción son la respuestas predominantes ante cualquier tipo de caída del volumen minuto cardiaco



ANTE LA CAIDA DEL  
VOLUMEN SISTOLICO  
POR HIPOVOLEMIA



ANTE LA CAIDA DEL  
VOLUMEN SISTOLICO  
POR FALLA MIOCARDICA



**Insuficiencia cardíaca**  
**ACTIVACIÓN**  
**ADRENERGICA**

**Rafael Porcile**

[rafael.porcile@vaneduc.edu.ar](mailto:rafael.porcile@vaneduc.edu.ar)

**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA**  
**CATEDRA DE FISIOLÓGÍA**

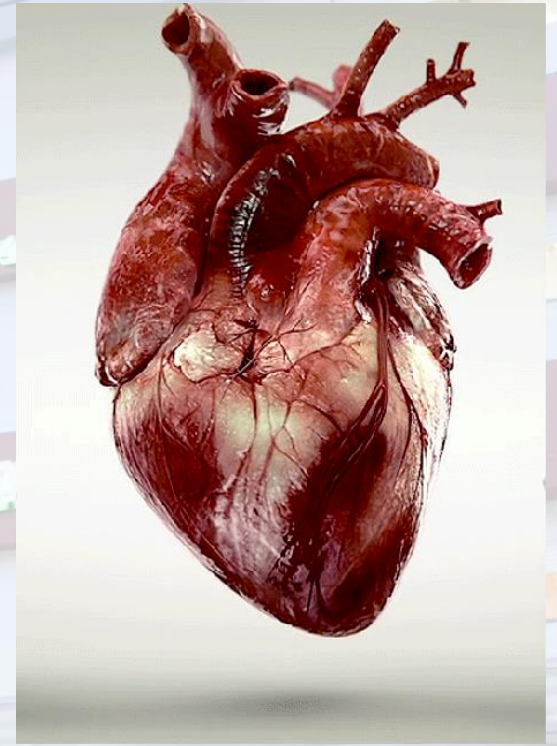
**Universidad Abierta Interamericana**

• La

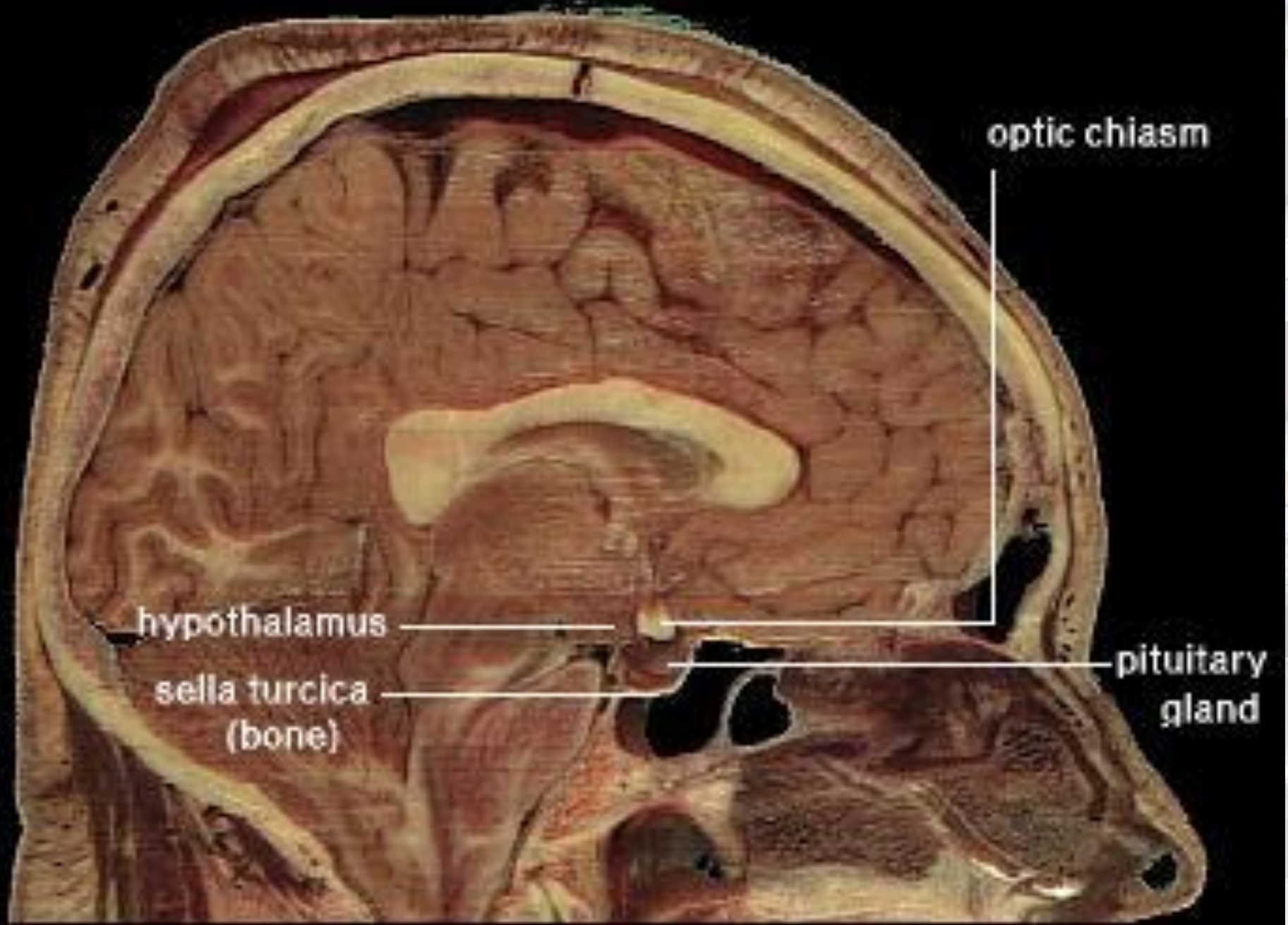
activación

neuro

adrenérgicas







hypothalamus

sella turcica  
(bone)

optic chiasm

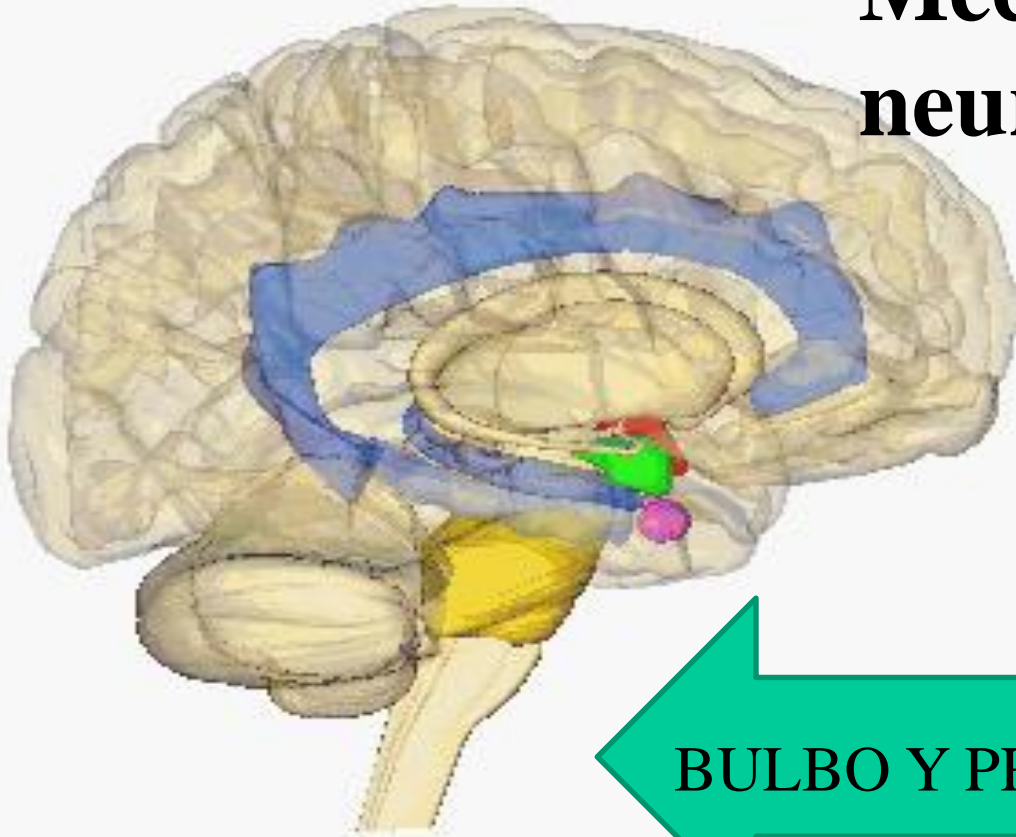
pituitary  
gland



## **SISTEMA LIMBICO**



# Mecanismo neurogénico reflejo



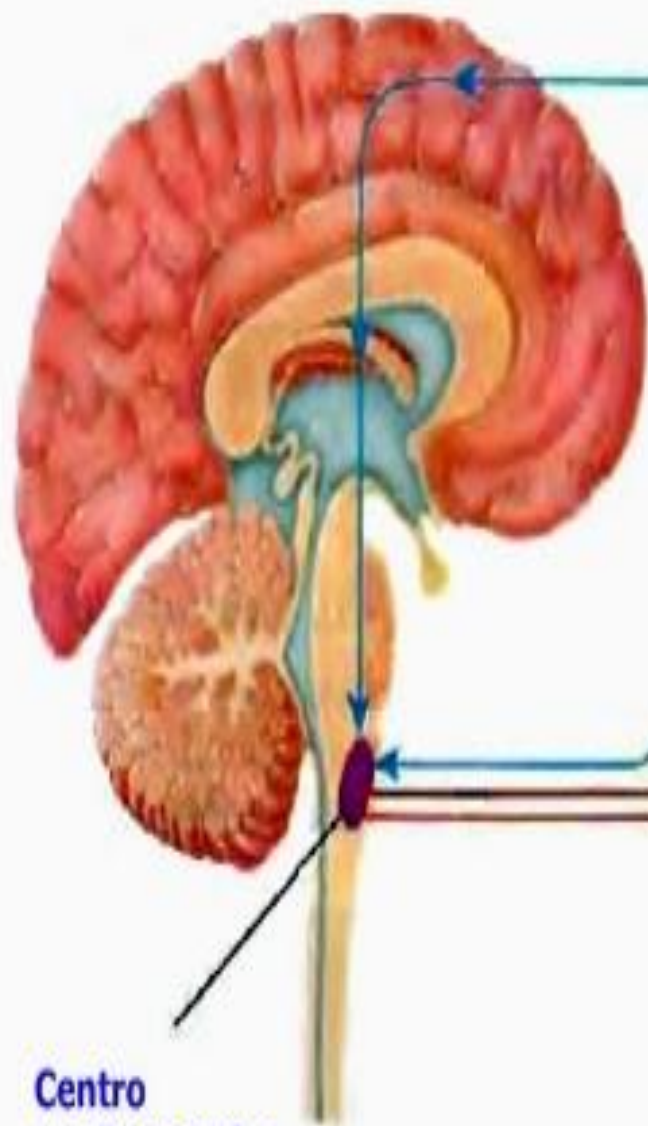
**BULBO Y PROTUBERANCIA**



*someone's  
excited*

Randomehro





Centro cardiovascular

## AFERENCIAS AL CENTRO CARDIOVASCULAR

Desde centros cerebrales superiores: corteza cerebral, sistema límbico e hipotálamo

Desde receptores sensoriales:

Propioceptores: monitortizan el movimiento

Quimiorreceptores: monitorizan las características químicas de la sangre

Barorreceptores: monitorizan la presión arterial

## EFERENCIAS AL CORAZÓN

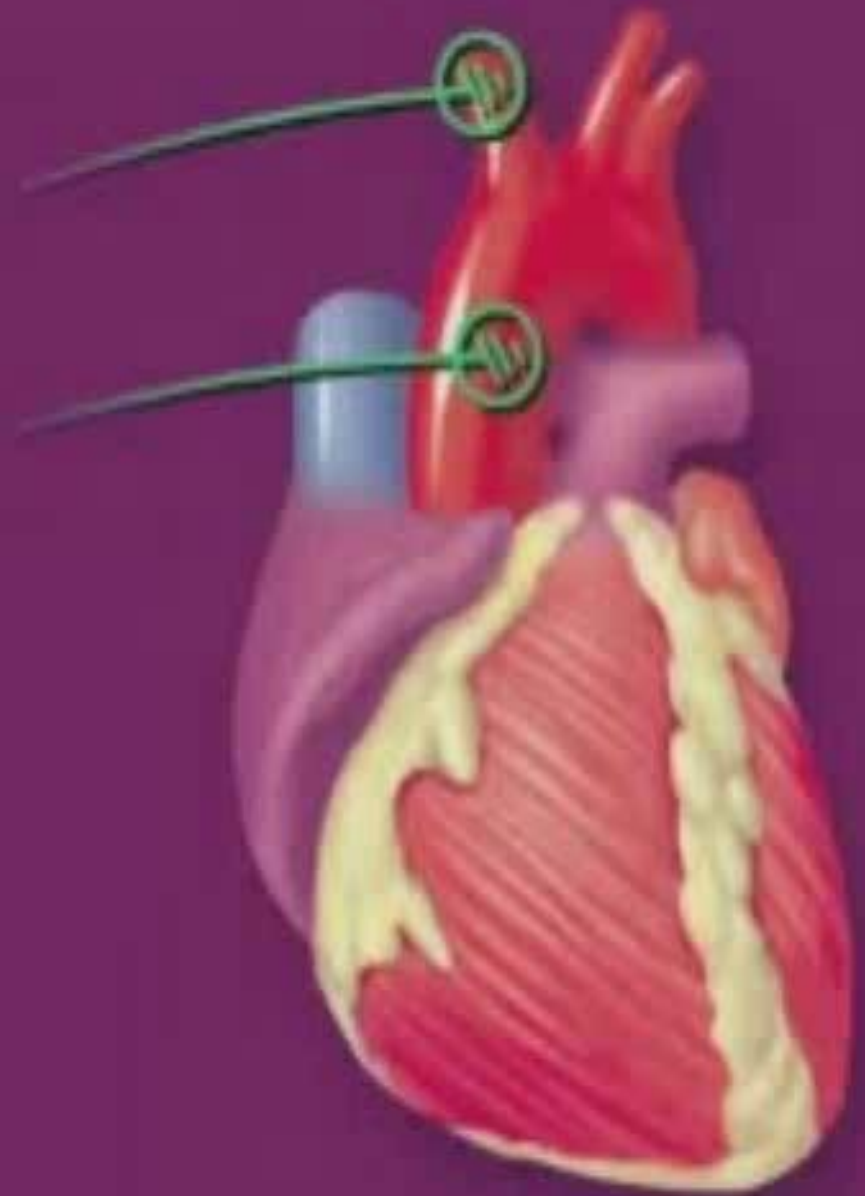
El aumento de la frecuencia de despolarización diastólica espontánea en el nodo SA (y nodo AV) aumenta la frecuencia cardíaca

El aumento de la contractilidad de las aurículas y ventrículos aumenta el volumen sistólico

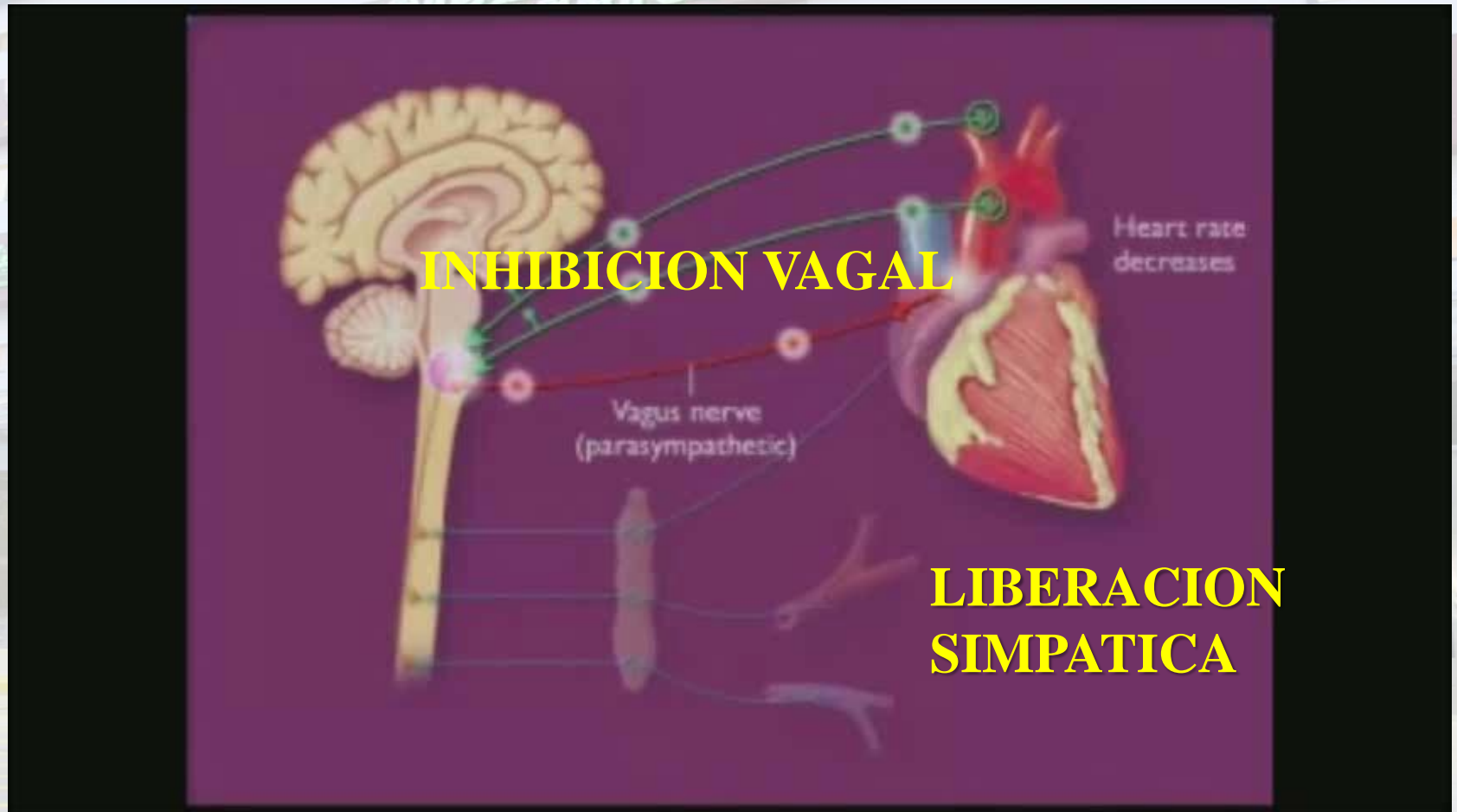
La disminución de la frecuencia de despolarización diastólica espontánea en el nodo SA (y en el AV) disminuye la frecuencia cardíaca

Nervios estimulantes cardíacos (simpático)

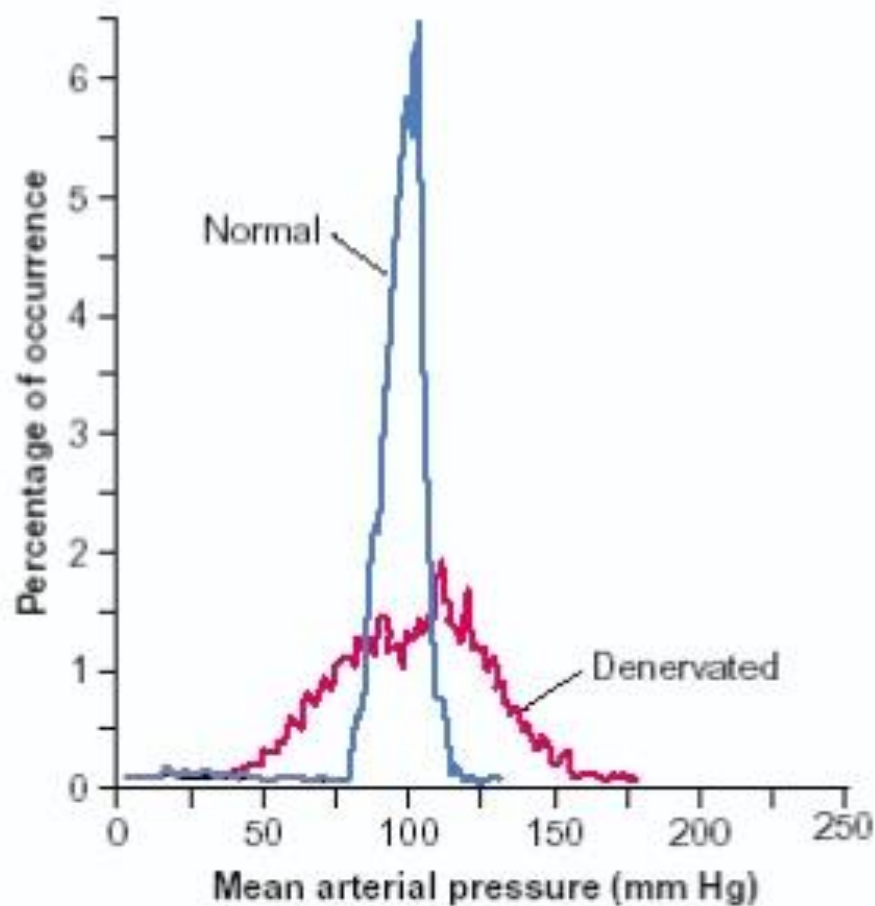
Nervio vago (X nervio craneal, parasimpático)

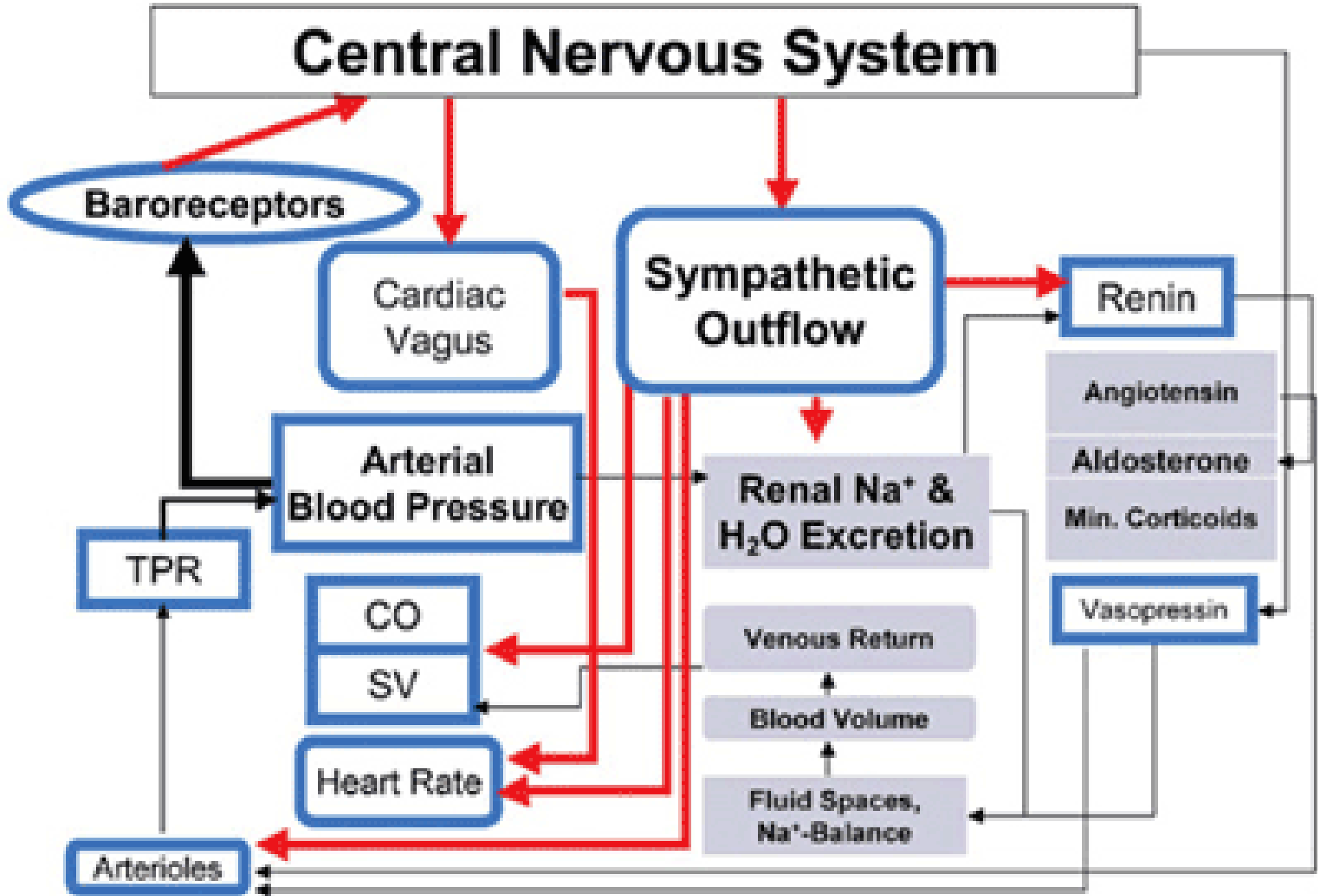


# Ante caída de la presión arterial

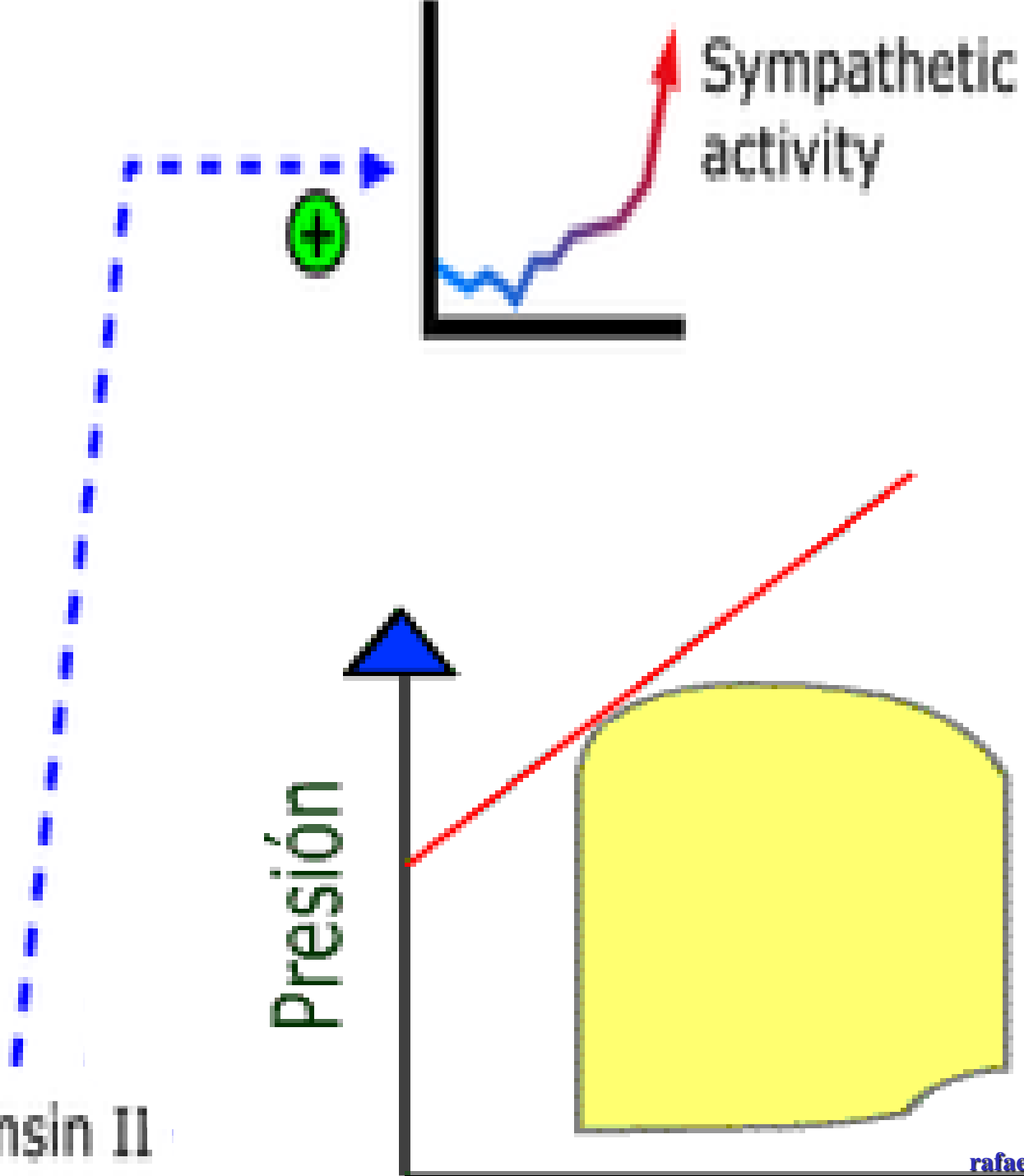


Los barorreceptores amortiguan las oscilaciones en la presión, pero no modifican la presión a largo plazo





Angiotensin II





Primary input from environment

Central nervous system  
Hypothalamus

BARORECEPTORES AORTICOS Y CAROTIDEOS

ANGIOTENSINA II

Hypothalamic hormones (releasing factors)

Anterior pituitary

Posterior pituitary

Thyrotropin  $M_r$  28,000  
Follicle-stimulating hormone  $M_r$  24,000  
Luteinizing hormone  $M_r$  20,500

Somatotropin (growth hormone)  $M_r$  21,500  
Prolactin  $M_r$  22,000

Oxytocin  $M_r$  1,007  
Vasopressin (antidiuretic hormone)  $M_r$  1,040  
Blood glucose level

Thyroid

Ovaries/testes

Islet cells of pancreas

Adrenal medulla

Thyroxine,  $T_4$ , triiodothyronine  $T_3$

Progesterone, estradiol  
Testosterone

Insulin, glucagon, somatostatin

Epinephrin

Muscles, liver

Reproductive organs

Liver, bone

Mammary glands

Smooth muscle, mammary glands

Arterioles

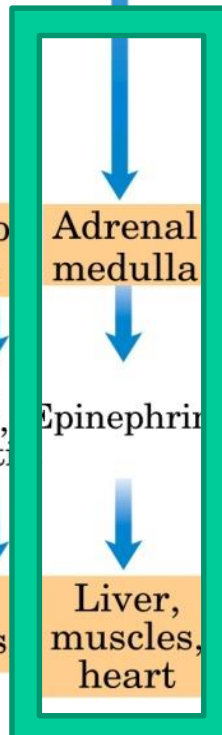
Liver, muscles

Liver, muscles, heart

1

0

0

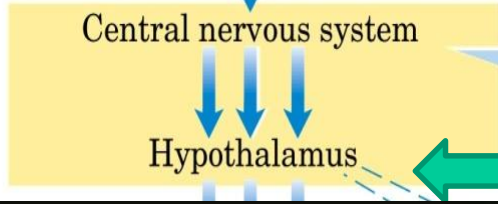




Sensory input from environment

BARORECEPTORES AORTICOS Y CAROTIDEOS

Neuroendocrine origins of signals



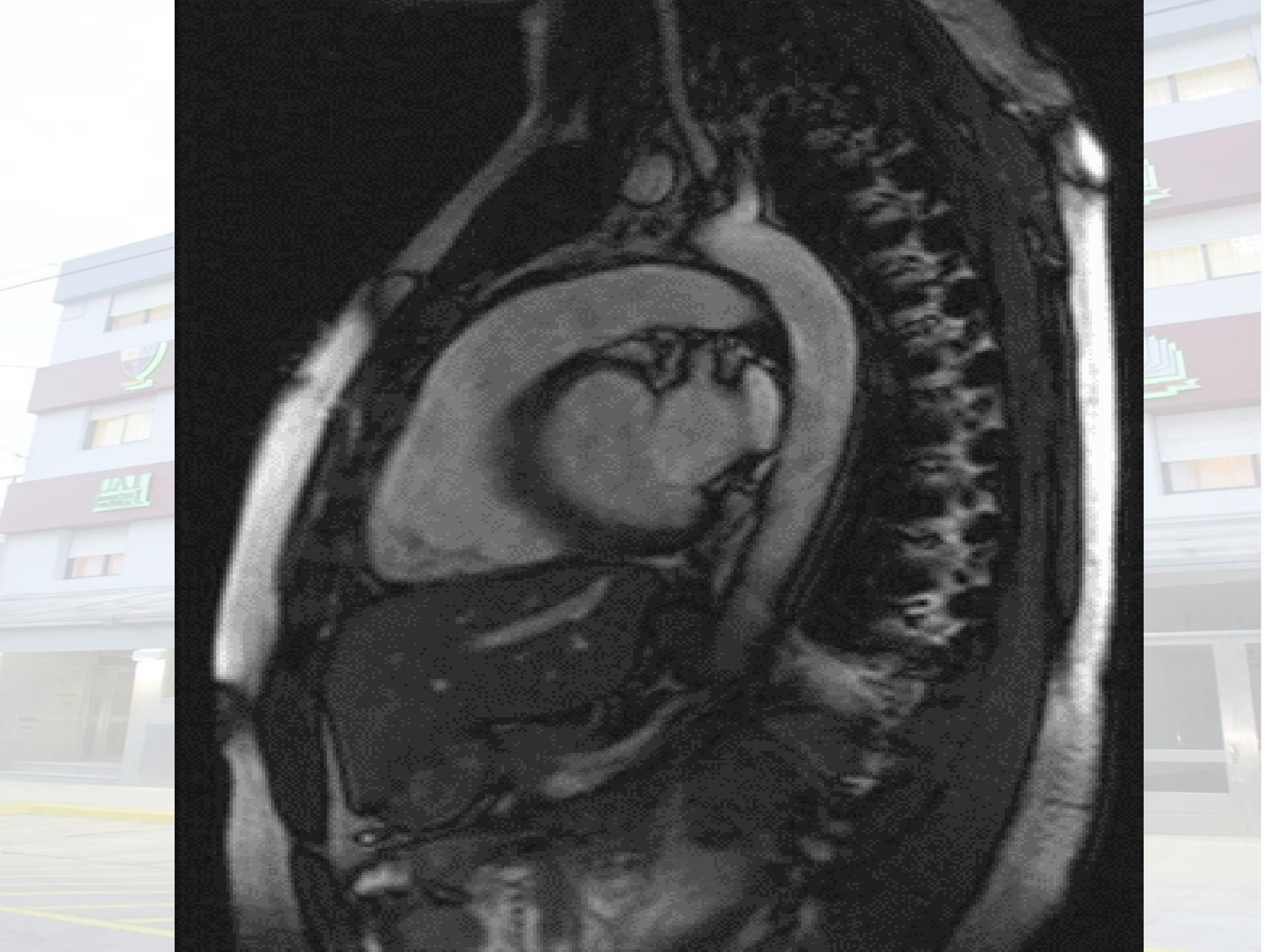
ANGIOTENSINA II



Adrenal medulla

Epinephrine

Liver, muscles, heart



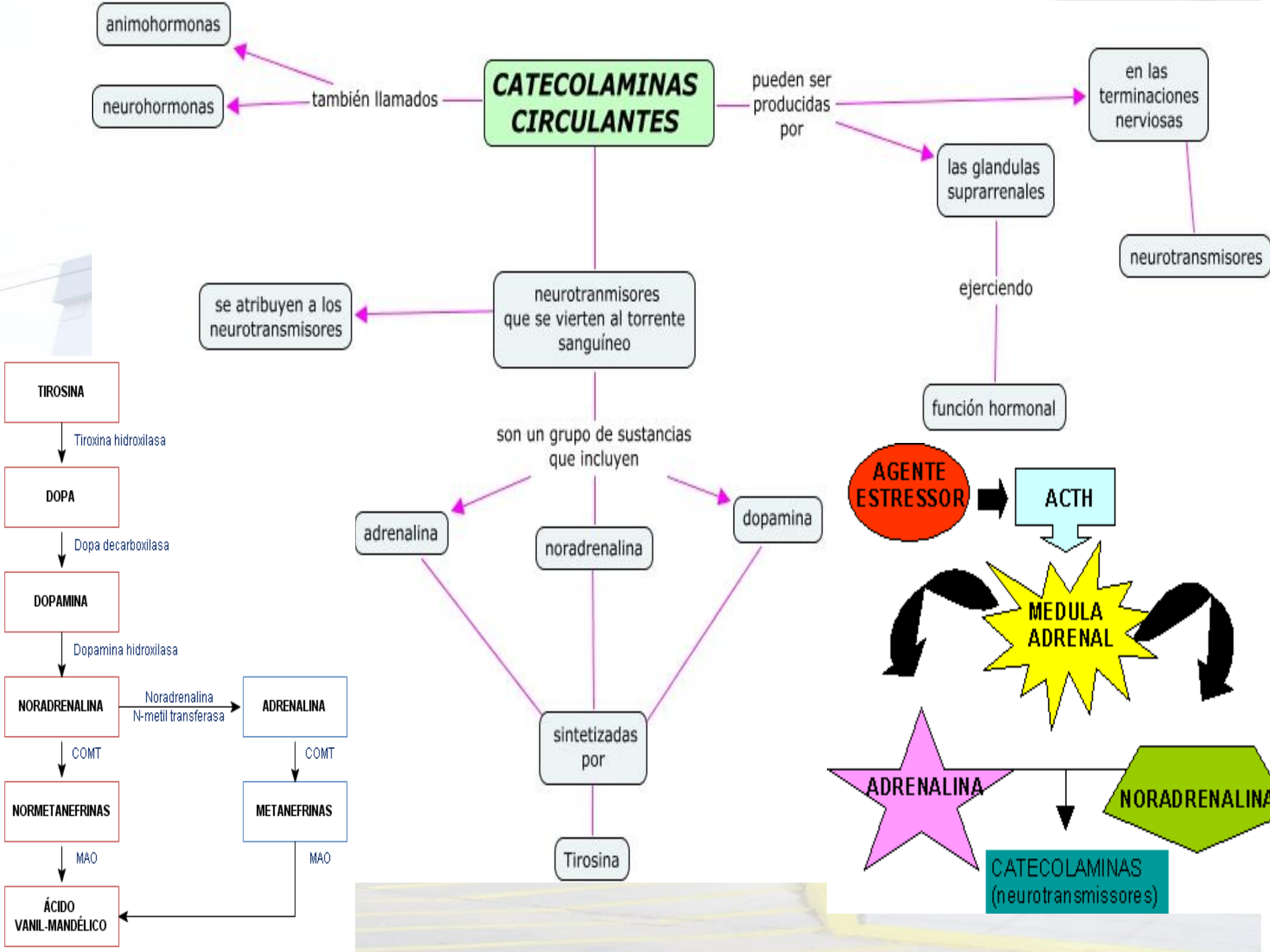


# La vía humoral



# **A**DRENALINE





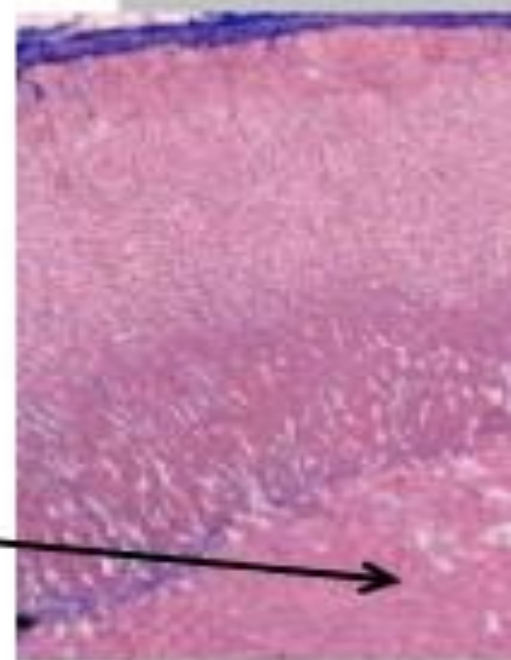


Derivadas de un aminoácido:  
**TIROSINA**

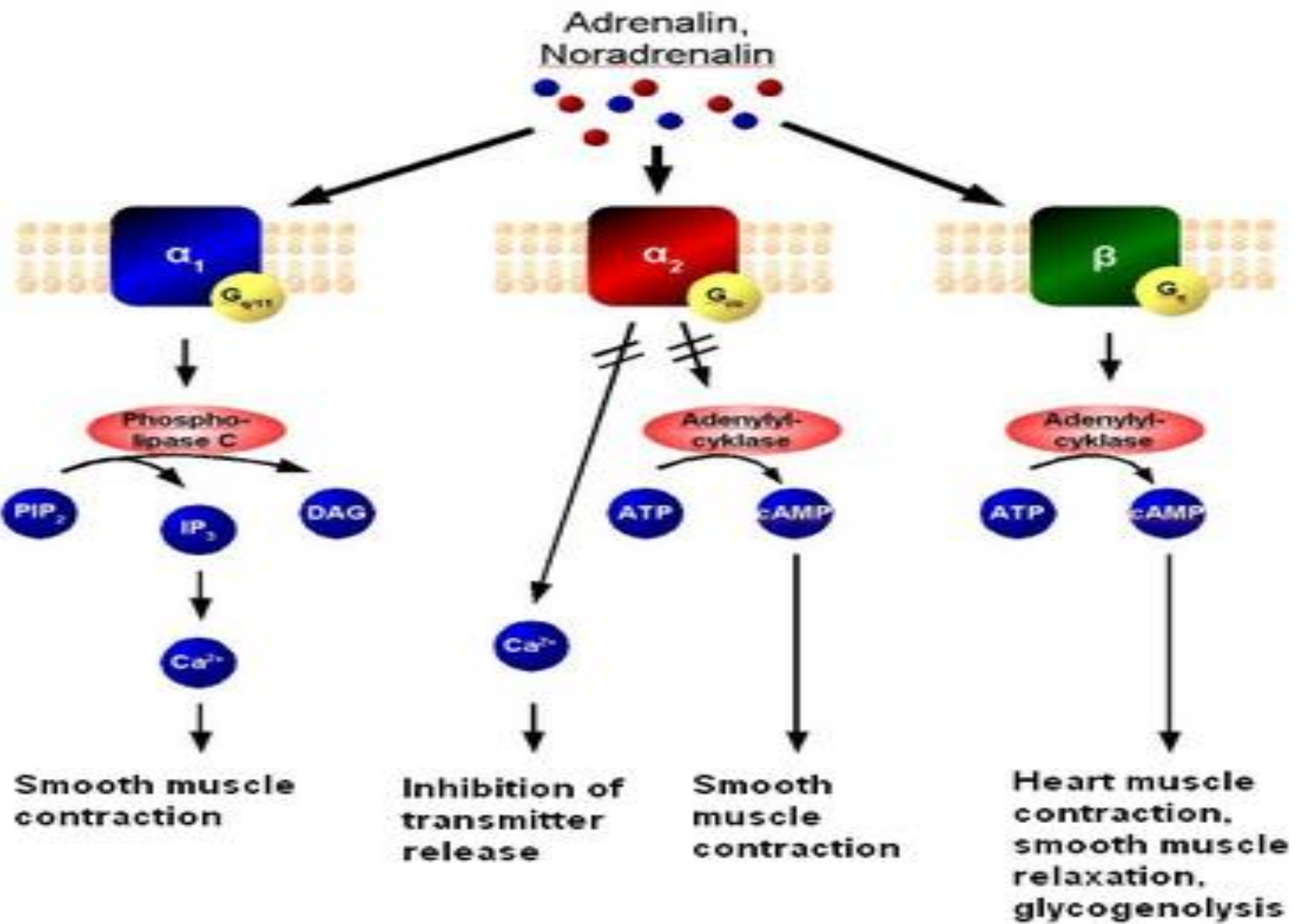
- Hidrosolubles
- Circulan libremente en plasma
- Actúan sobre receptores de superficie de membrana ligados a proteína G
- Tiempo de vida media corto

• La Dopamina, Noradrenalina y en menor grado la Adrenalina son sintetizadas en el Sistema Nervioso y actúan como neurotransmisores.

• La Adrenalina y la Noradrenalina pueden ser sintetizadas y liberadas desde la médula suprarrenal al torrente sanguíneo.







**$\beta$ -1 receptors**

**$\beta$ -2 receptors**



**Heart**



**Renal juxtaglomerular cells**



**Bronchial smooth muscle**



**Uterine muscle**

**Increased chronotropy and inotropy**

**Increased AV-node conduction velocity**

**Increased renin release**

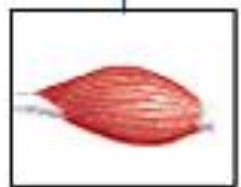
**Bronchodilation**

**Uterine relaxation (tocolysis)**

**$\beta$ -3 receptors**

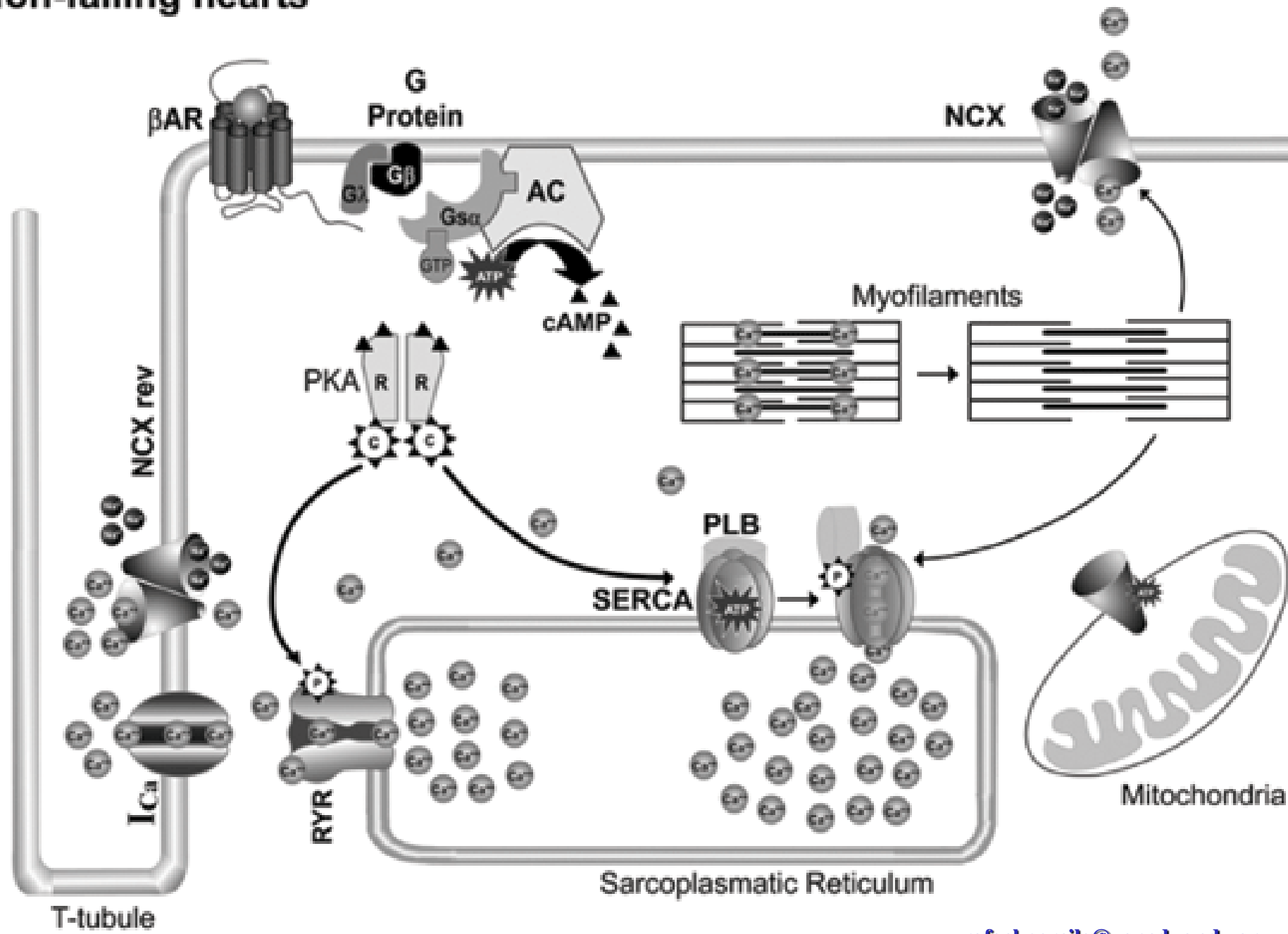


**Lipolysis in adipose tissue**



**Thermogenesis in skeletal muscle**

# Non-failing hearts

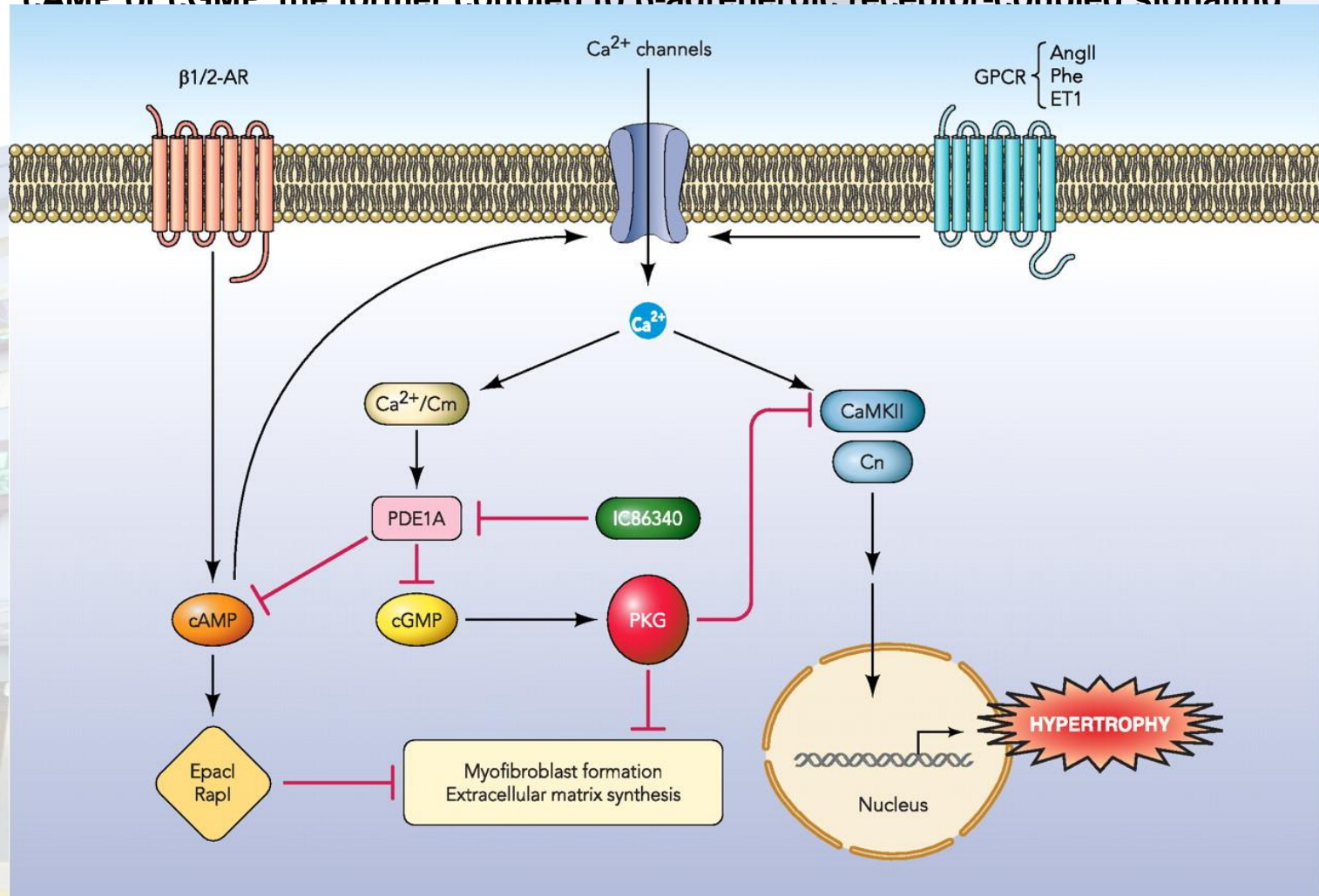


A)





**Regulation of myocardial remodeling by PDE1A** Calcium entry coupled to G-protein-coupled receptors (GPCR) activate a calmodulin (CaM) that in turn stimulates PDE1A to hydrolyze either cAMP or cGMP the former coupled to  $\beta$ -adrenergic receptor-coupled signaling



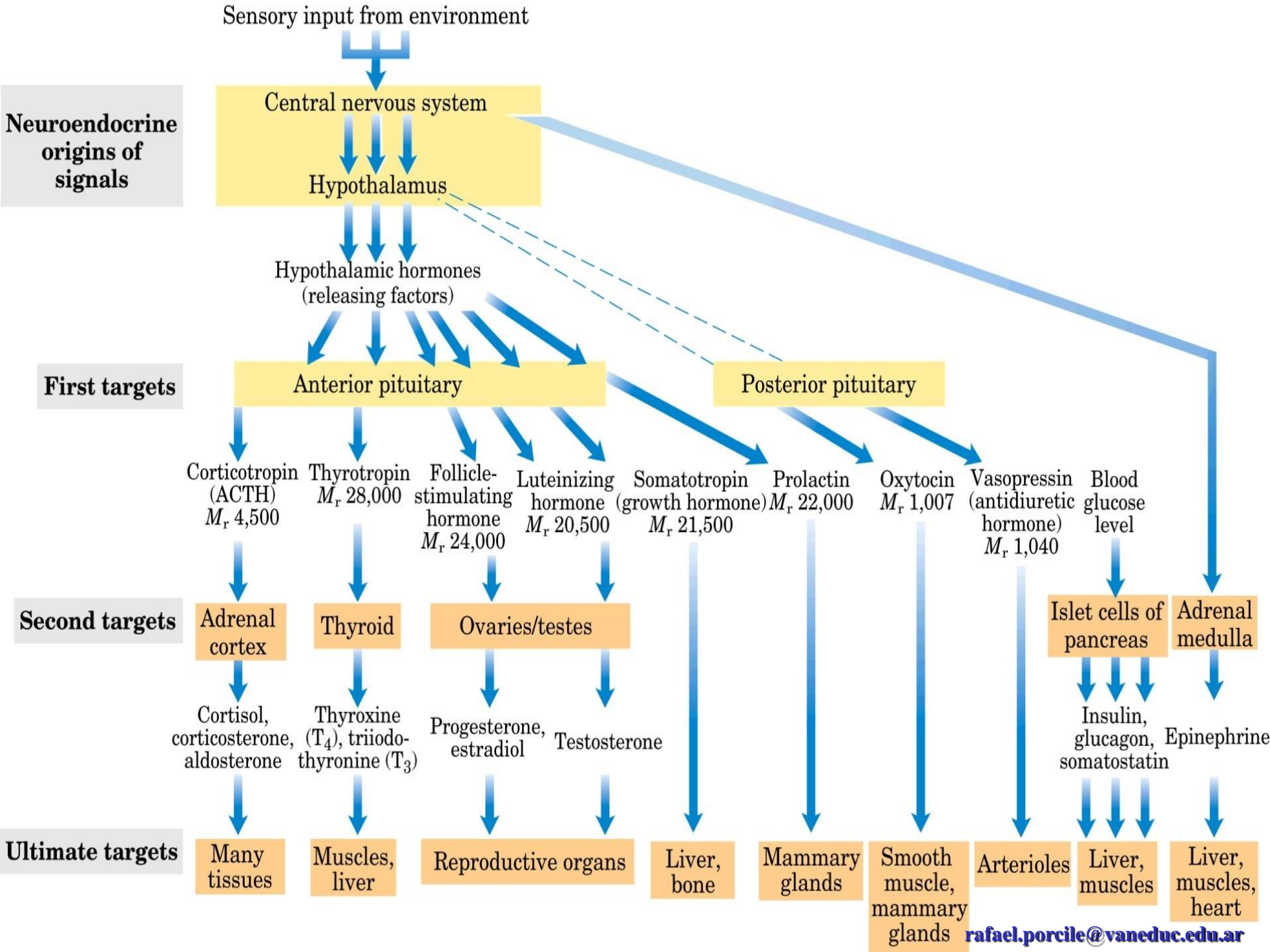
Dong I. Lee, and David A. Kass Physiology 2012;27:248-258

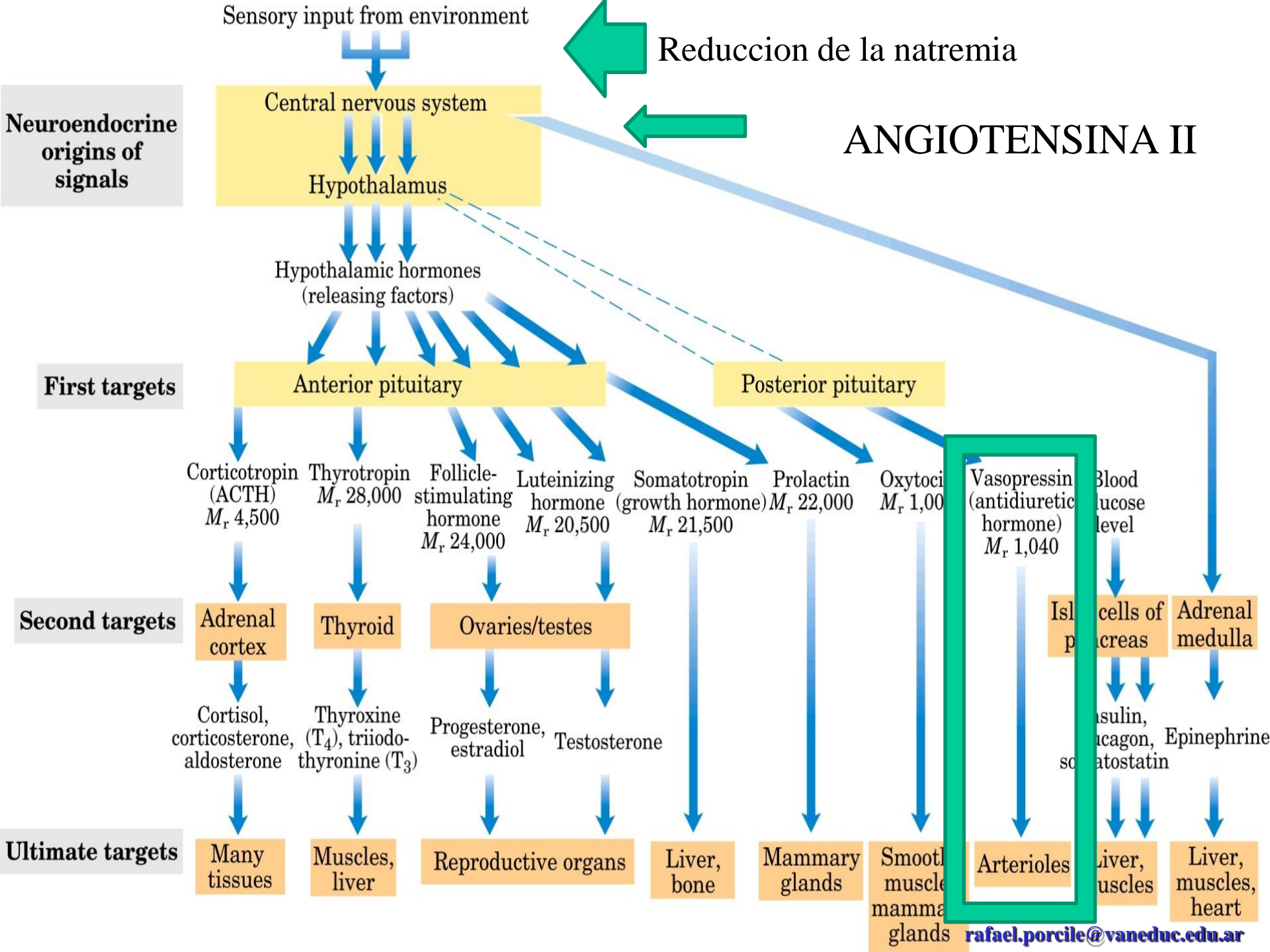
Physiology

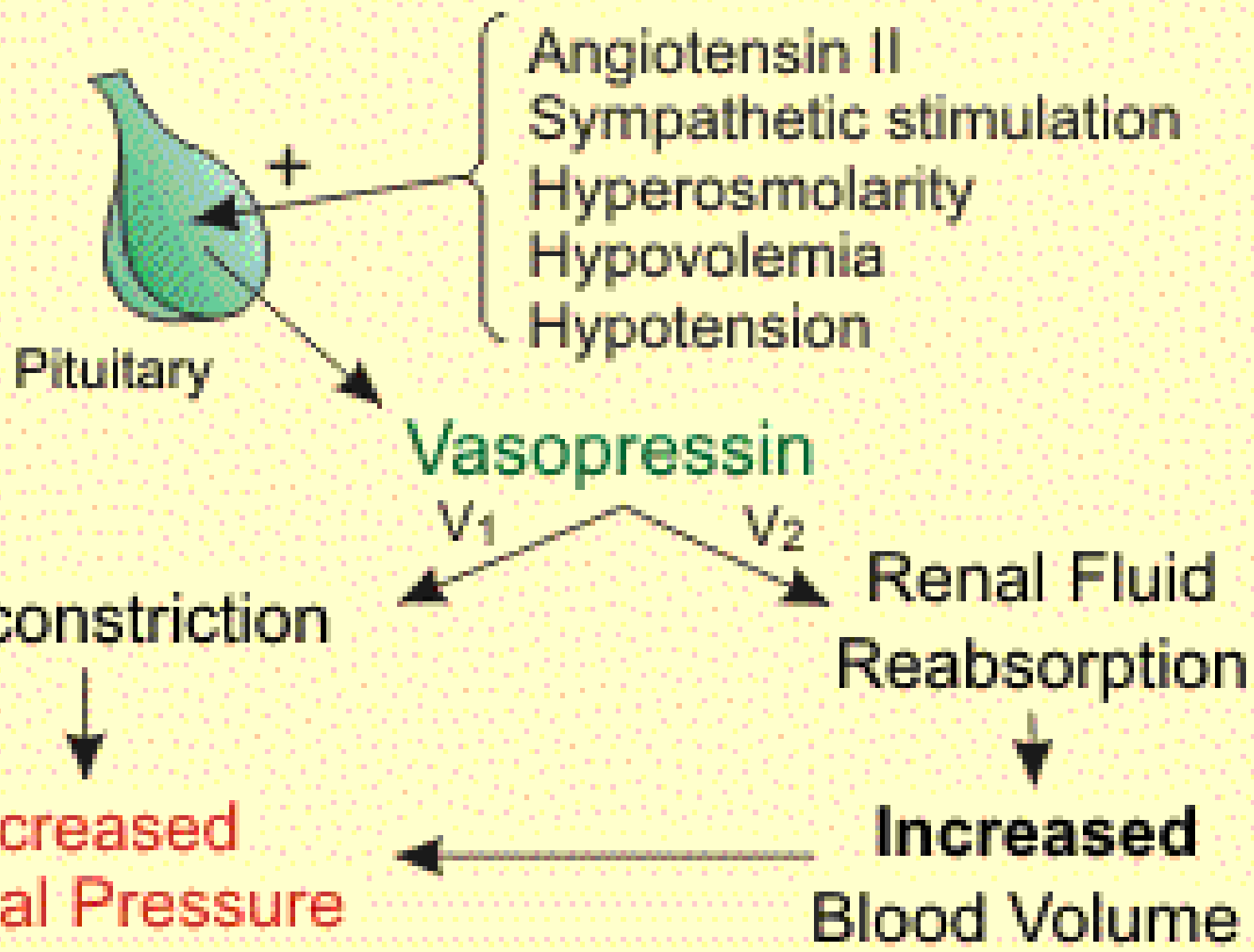
# HORMAONA ANTIDIURETICA



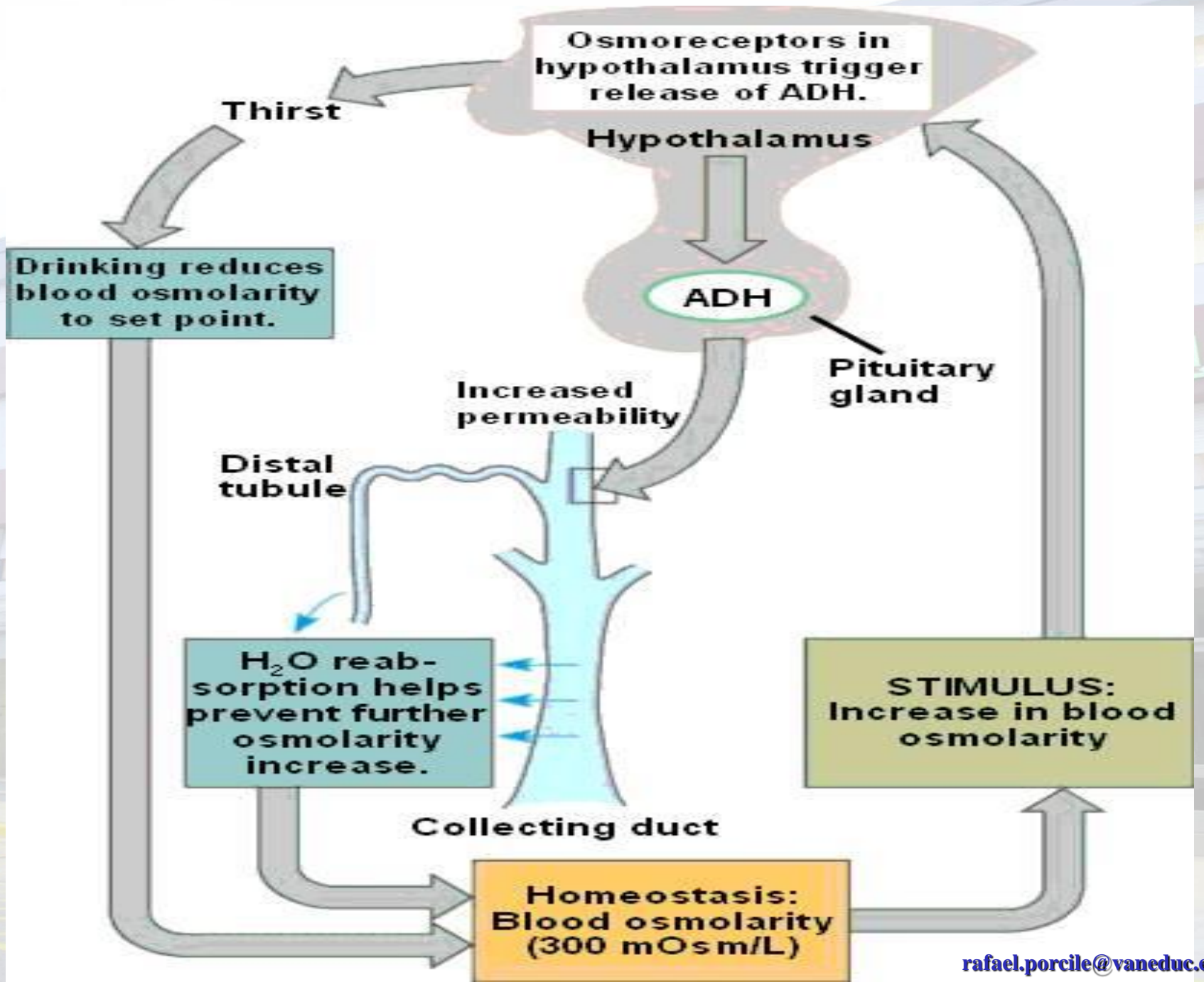














# **Fisiología de la hipófisis y el hipotálamo**

# RECONOCIMIENTO A NUESTROS MAYORES

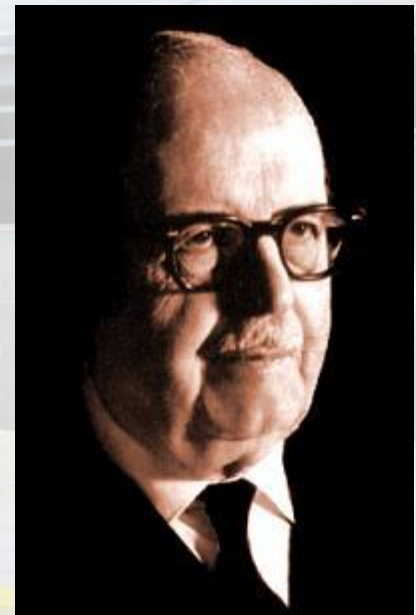




# **Bernardo Alberto Houssay**

(Buenos Aires, 10 de abril de 1887–  
ibídem, 21 de septiembre de 1971)  
fue un médico y farmacéutico  
argentino.

- Descubro el papel  
desempeñado por las  
hormonas pituitarias en la  
regulación de la cantidad  
de azúcar en sangre glucosa



# TRANSRADIO INTERNACIONAL

COMPAÑIA ARGENTINA DE TELECOMUNICACIONES S. A.

CORRIENTES 500  
ESQUINA SAN MARTIN  
BUENOS AIRES  
TEL. 51 RETIRO 4701

VIA  
TRANSRADIO

TELEGRAFIA AL EXTERIOR  
TELEFONIA INTERNACIONAL  
FOTOTELEGRAFIA  
SERVICIO RADIO MARITIMO

## TELEGRAMA

Nº BSW85 SDV8 UM

STOCKHOLM 81 23 2050

FECHA Y HORA DE RECEPCION

1947 OCT 24 AM 3: 15

NLT PROFESSOR BERNARDO A HOUSSAY INSTITUTO  
DE BIOLOGIA Y MEDICINA EXPERIMENTAL COSTA  
RICE 4185 BAIRE

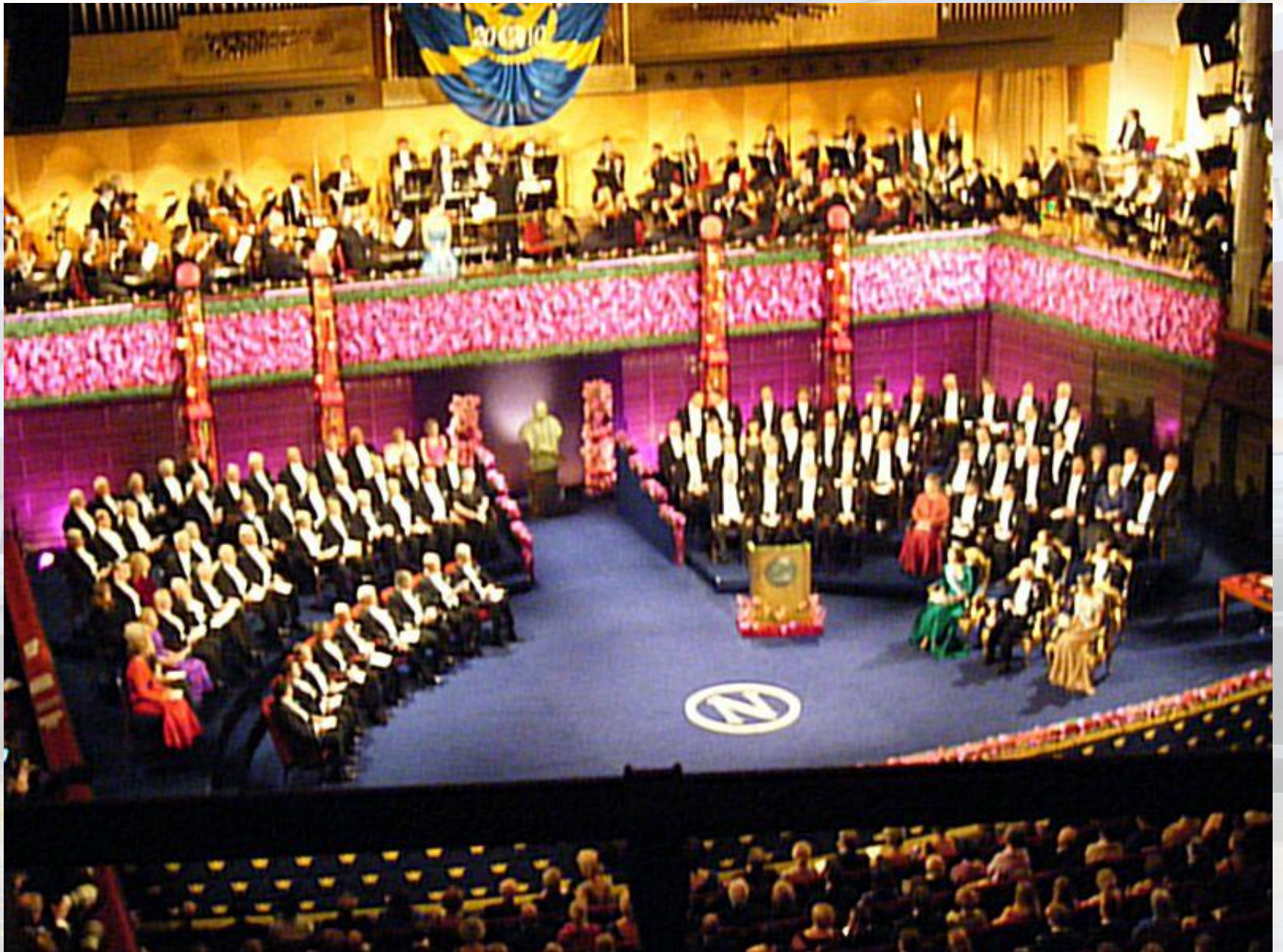
THE CAROLINE INSTITUTE HAS DECIDED TO AWARD THE NOBEL PRIZE  
FOR PHISIOLOGY AND MEDICINE FOR 1947 WITH ONE HALF TO YOU FOR  
YOU DISCOVERY OF THE IMPORTANCE OF THE PITUTARY ANTERIOR LOBE  
FOR THE SUGAR METABOLISM AND THE OTHER HALF TO PROFESSOR CARL

CORI AND DOCTOR GERTY T CORI JOINTLY FOR THEIR DISCOVERY OF  
THE COURSE OF THE CATALYTIC METABOLISM OF GLYCOGEN

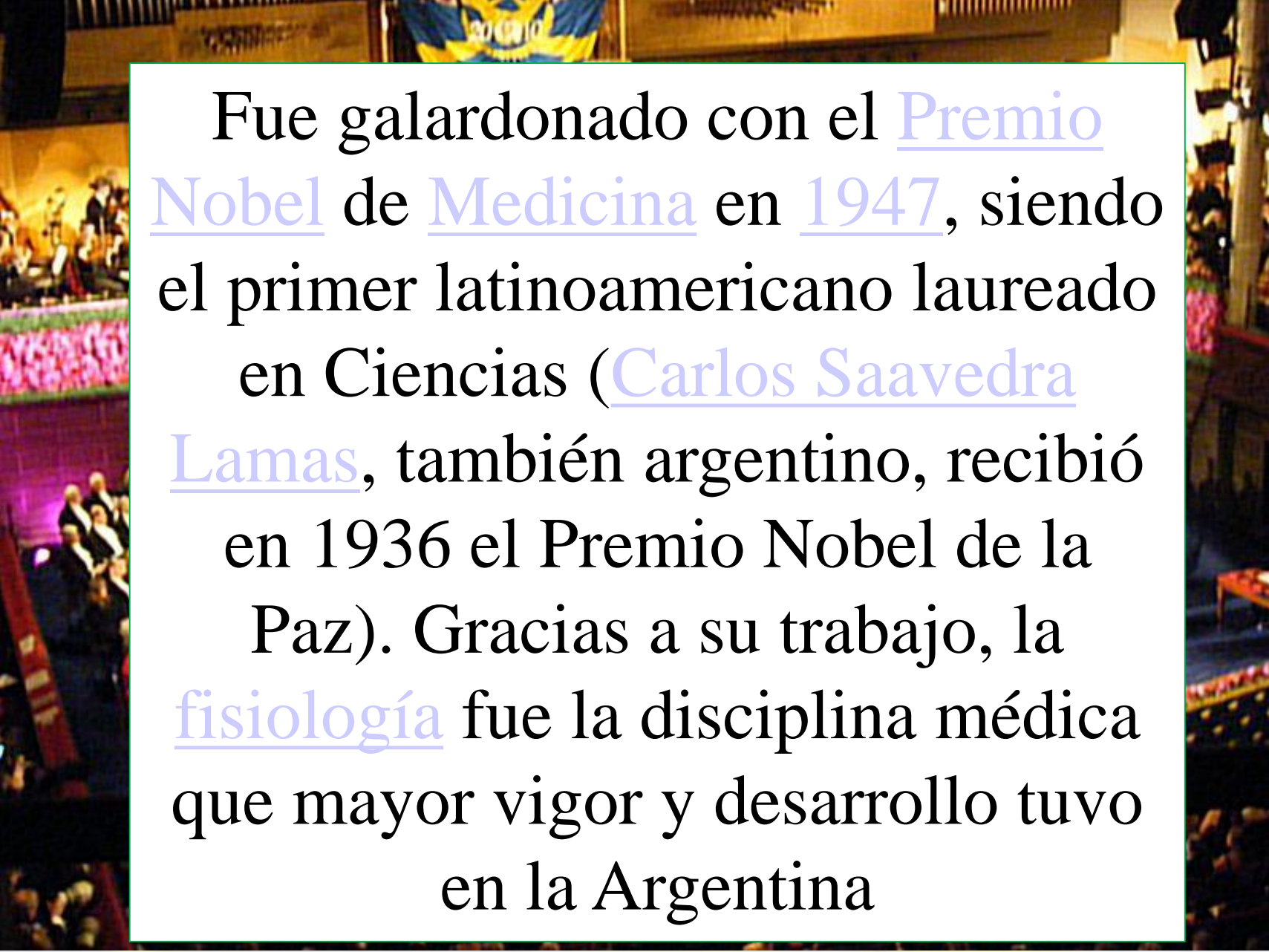
HILDING BERGS-  
TRAND RECTOR











Fue galardonado con el Premio Nobel de Medicina en 1947, siendo el primer latinoamericano laureado en Ciencias (Carlos Saavedra Lamas, también argentino, recibió en 1936 el Premio Nobel de la Paz). Gracias a su trabajo, la fisiología fue la disciplina médica que mayor vigor y desarrollo tuvo en la Argentina

5 minutos ...





# HIOPERFUSION ANTEROGRA DA



A green rowing boat is positioned on a dry, grassy field. The background shows a vast expanse of tall, golden-brown grasses under a dark, overcast sky. The boat is oriented diagonally, with its bow pointing towards the bottom right. A wooden post with a metal ring is attached to the front of the boat. The overall scene conveys a sense of isolation and abandonment.

# MECANISMOS PSEUDOCOMPENSADORES DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

**Insuficiencia cardíaca**

**ACTIVACIÓN SRAA**

**Rafael Porcile**

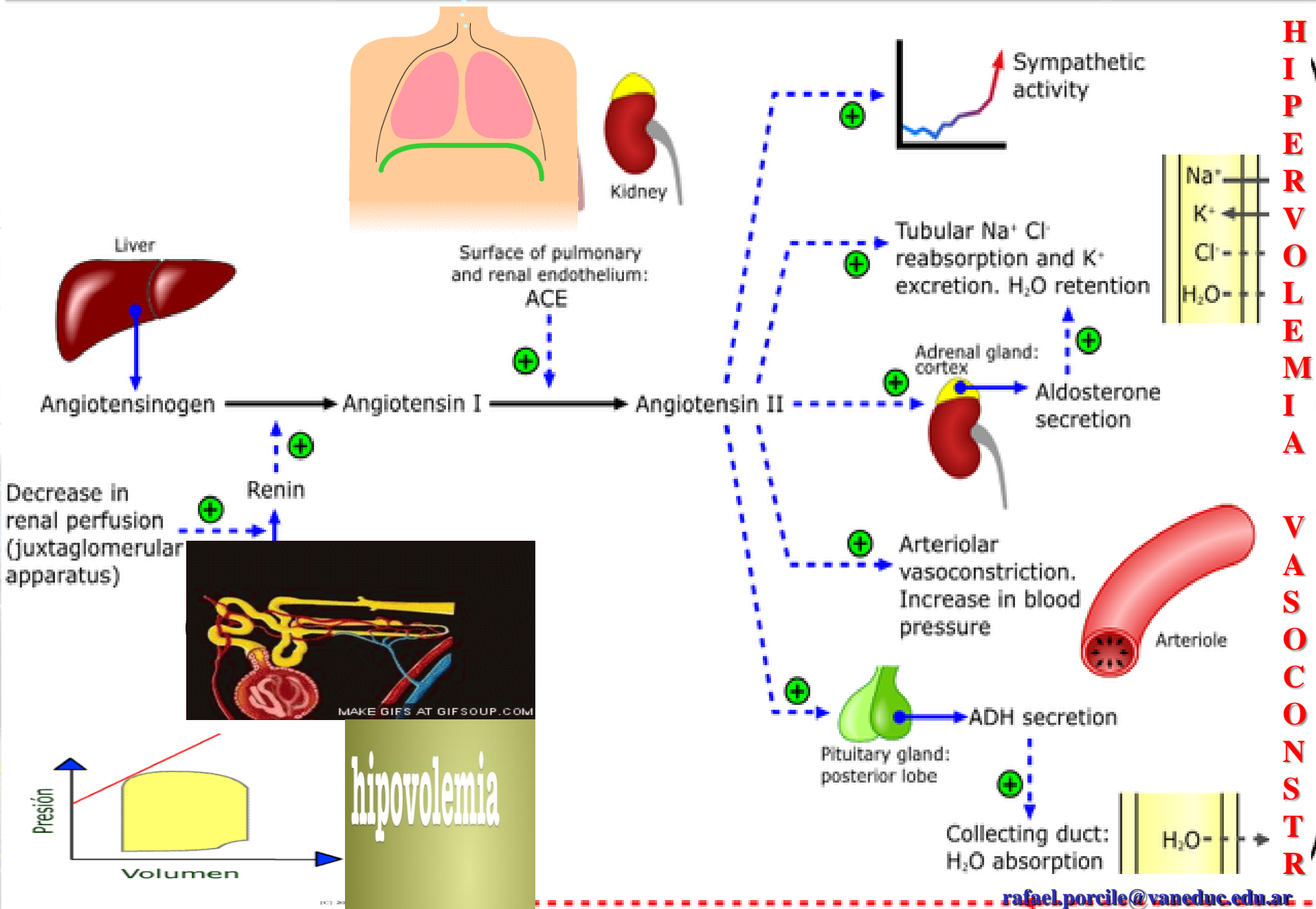
**[rafael.porcile@vandeduc.edu.ar](mailto:rafael.porcile@vandeduc.edu.ar)**

**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA**

**CATEDRA DE FISIOLÓGÍA**

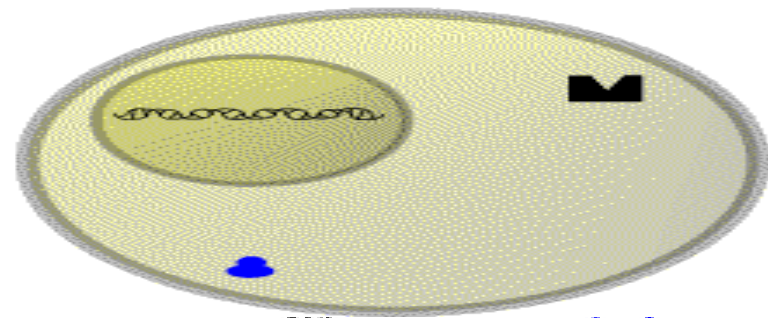
**Universidad Abierta Interamericana**

# Renin-angiotensin-aldosterone system





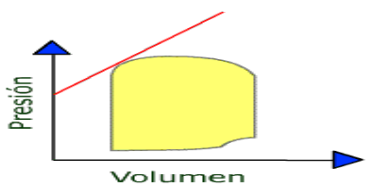
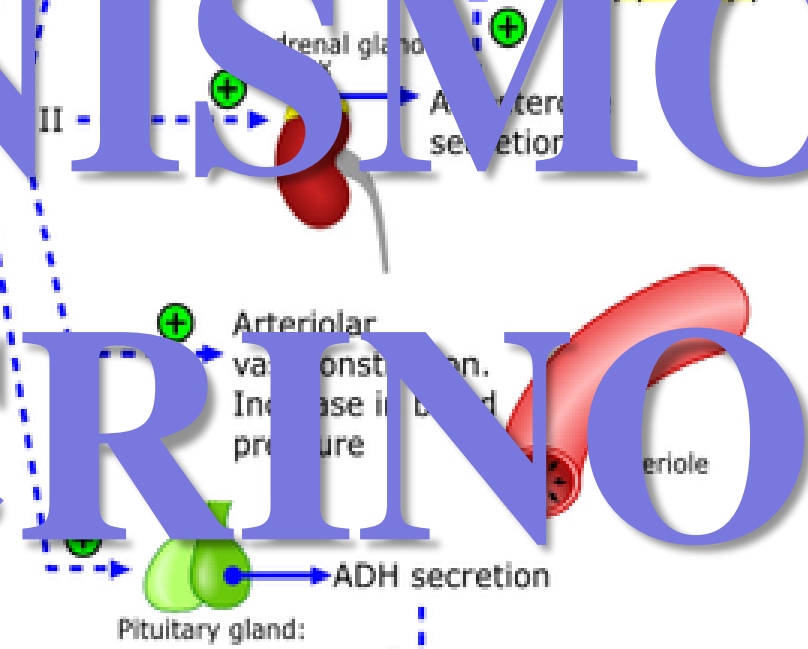
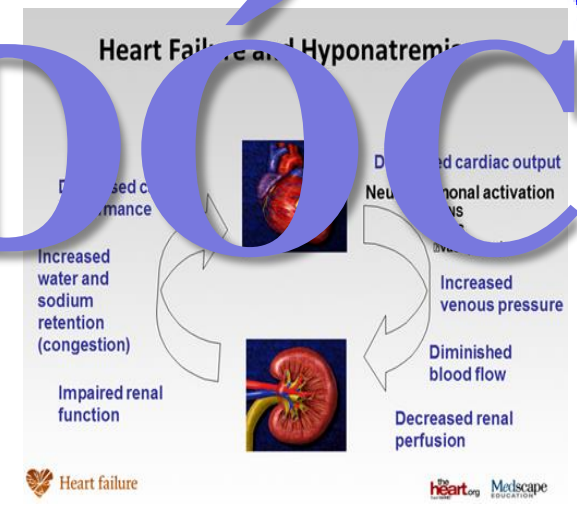
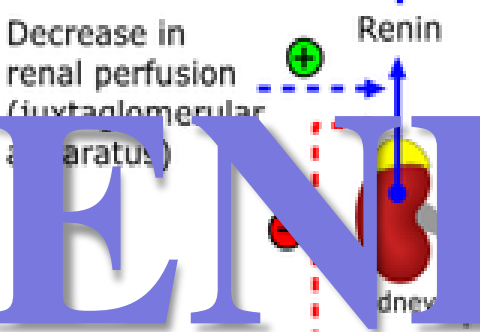
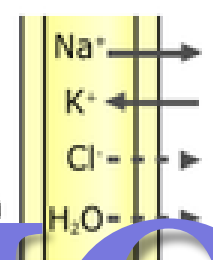
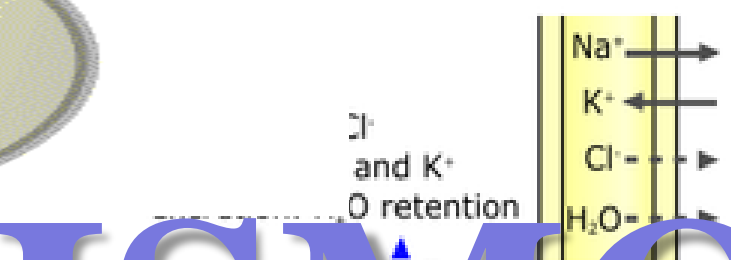
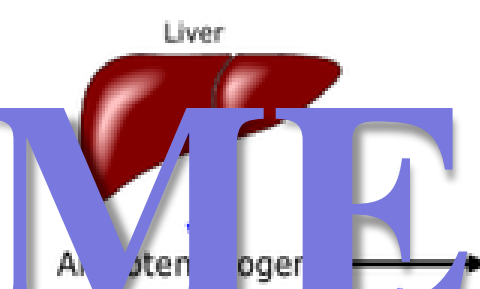
# Renin-angiotensin-aldosterone system



Sympathetic activity

M E C A N I S M O

E N D Ó C R I N O



# Effects of Ang II at AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> Receptors



**AT<sub>1</sub>**

*Inhibited by ACEIs and ARBs*

**Vasoconstriction**  
**Aldosterone release**  
**Oxidative stress**  
**Vasopressin release**  
**SNS activation**  
**Inhibits renin release**  
**Renal Na<sup>+</sup> & H<sub>2</sub>O reabsorption**  
**Cell growth & proliferation**

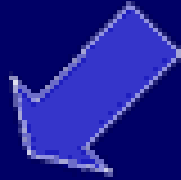
**AT<sub>2</sub>**

*Stimulated by ARBs*

**Vasodilation**  
**Antiproliferation**  
**Apoptosis**  
**Antidiuresis/antinatriuresis**  
**Bradykinin production**  
**NO release**

# Effects of Ang II at AT1 and AT2 Receptors

**AT<sub>1</sub>**



*Inhibited by ACEIs and ARBs*

**Vasoconstriction**  
**Aldosterone release**  
**Oxidative stress**  
**Vasopressin release**  
**SNS activation**  
**Inhibits renin release**  
**Renal Na<sup>+</sup> & H<sub>2</sub>O reabsorption**  
**Cell growth & proliferation**

Ante la caída del volumen sistólico de cualquier causa el sistema intenta mantener la presión de perfusión mediante



**VASOCONSTRICCIÓN**

**AUMENTO DE LA VOLEMIA**





**RENINA**

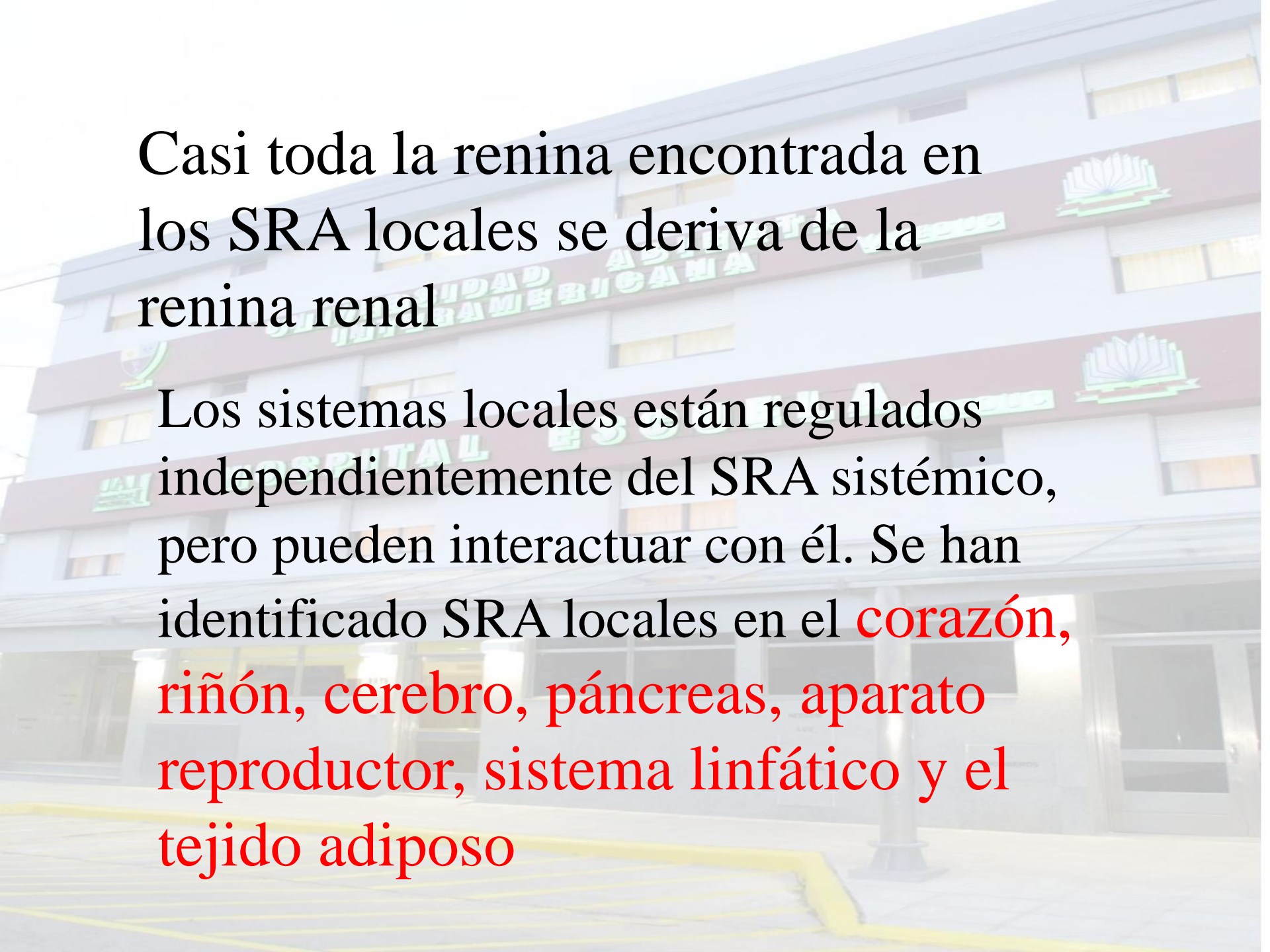
**PARACRINA**

**Y**

**ATOCRINA**

The image shows the exterior of a multi-story building with a light blue facade and a prominent red horizontal band. The red band contains the text 'UNIVERSIDAD INTERAMERICANA' in white, uppercase letters. Below this, the word 'ESCUELA' is visible in a similar font. The building has several windows with white frames and a covered entrance area with glass doors and pillars. A large, bold, black serif font is overlaid on the center of the image, reading 'autócrina'.

**autócrina**



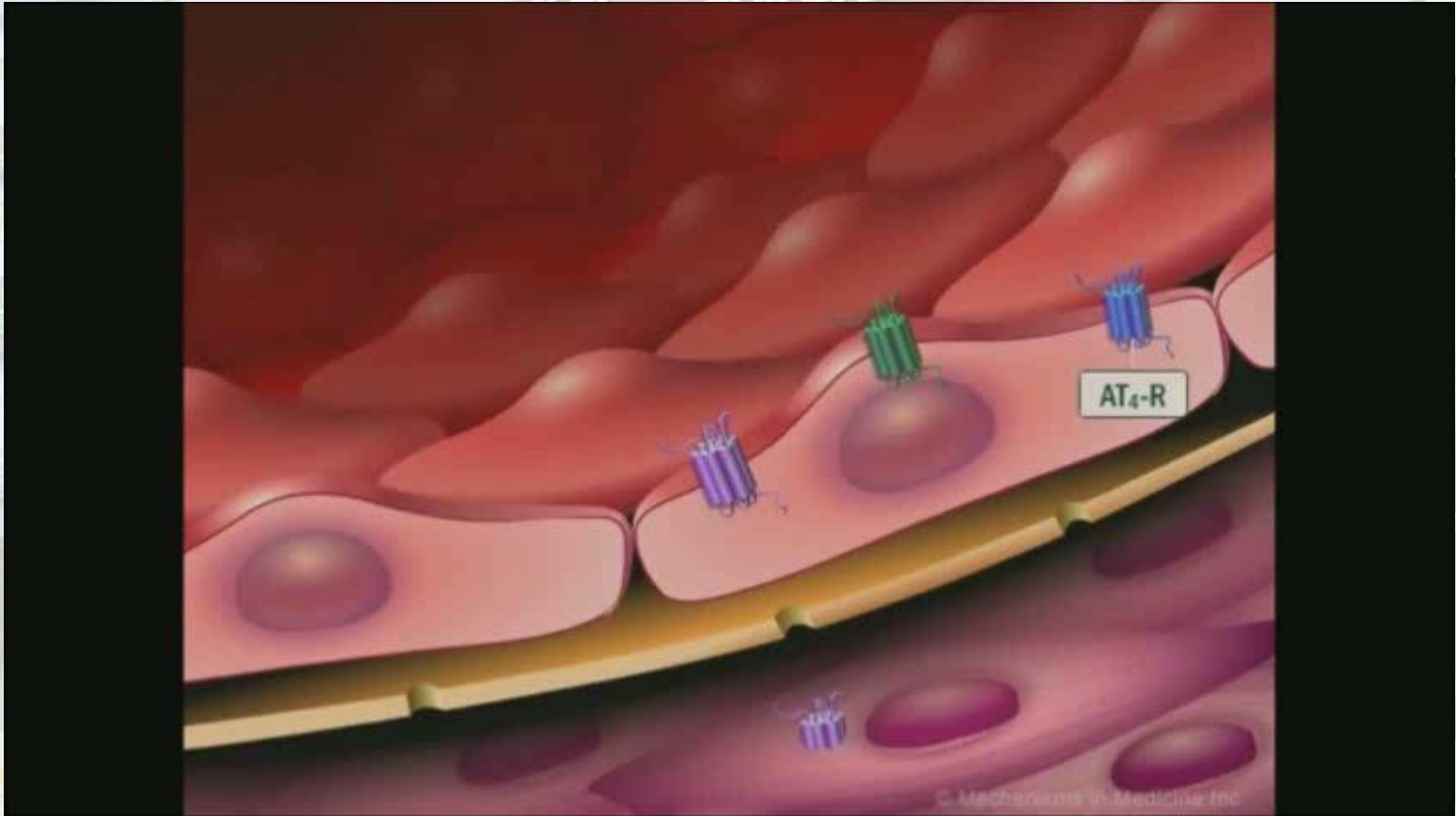
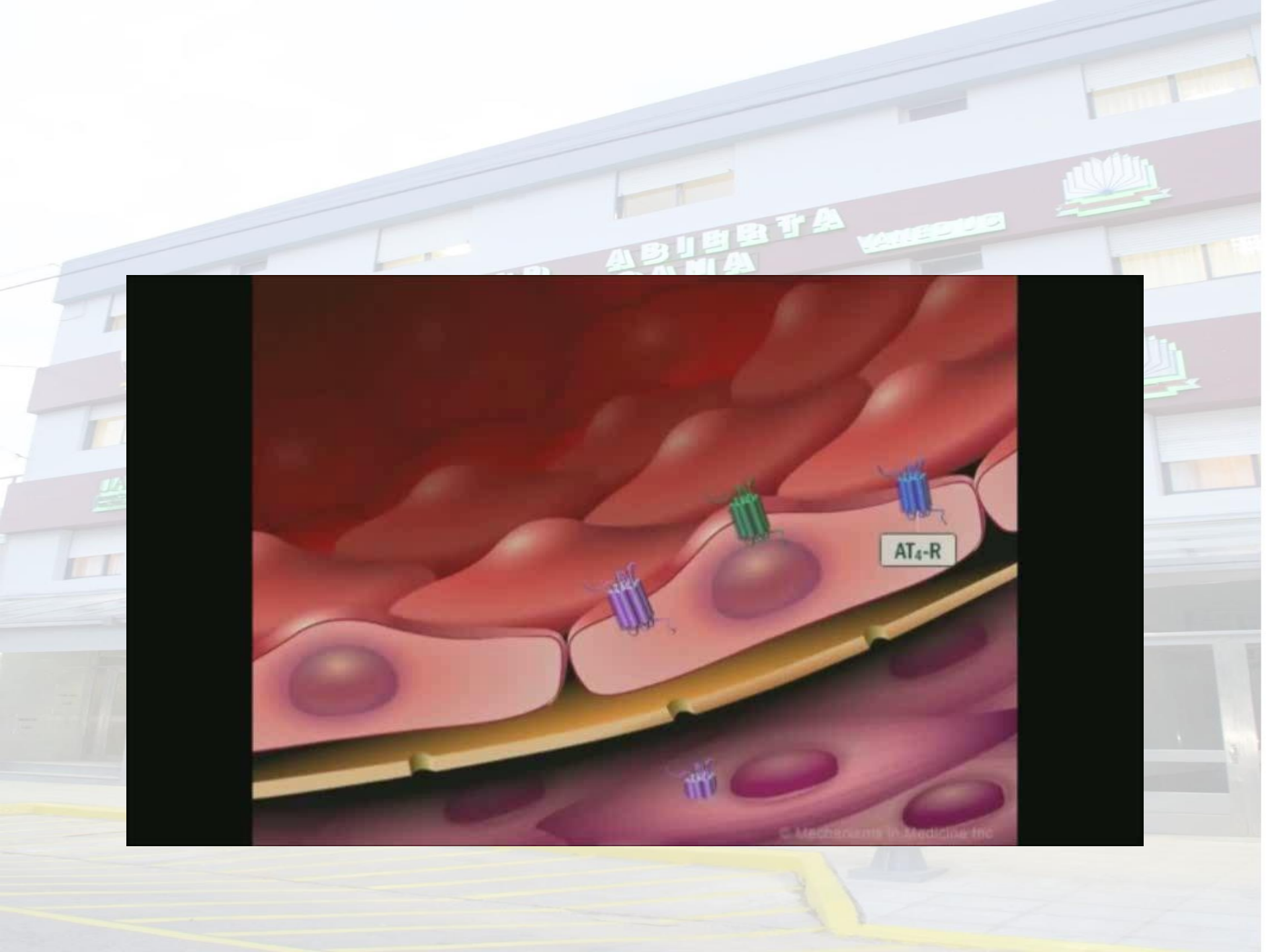
Casi toda la renina encontrada en los SRA locales se deriva de la renina renal

Los sistemas locales están regulados independientemente del SRA sistémico, pero pueden interactuar con él. Se han identificado SRA locales en el **corazón, riñón, cerebro, páncreas, aparato reproductor, sistema linfático y el tejido adiposo**

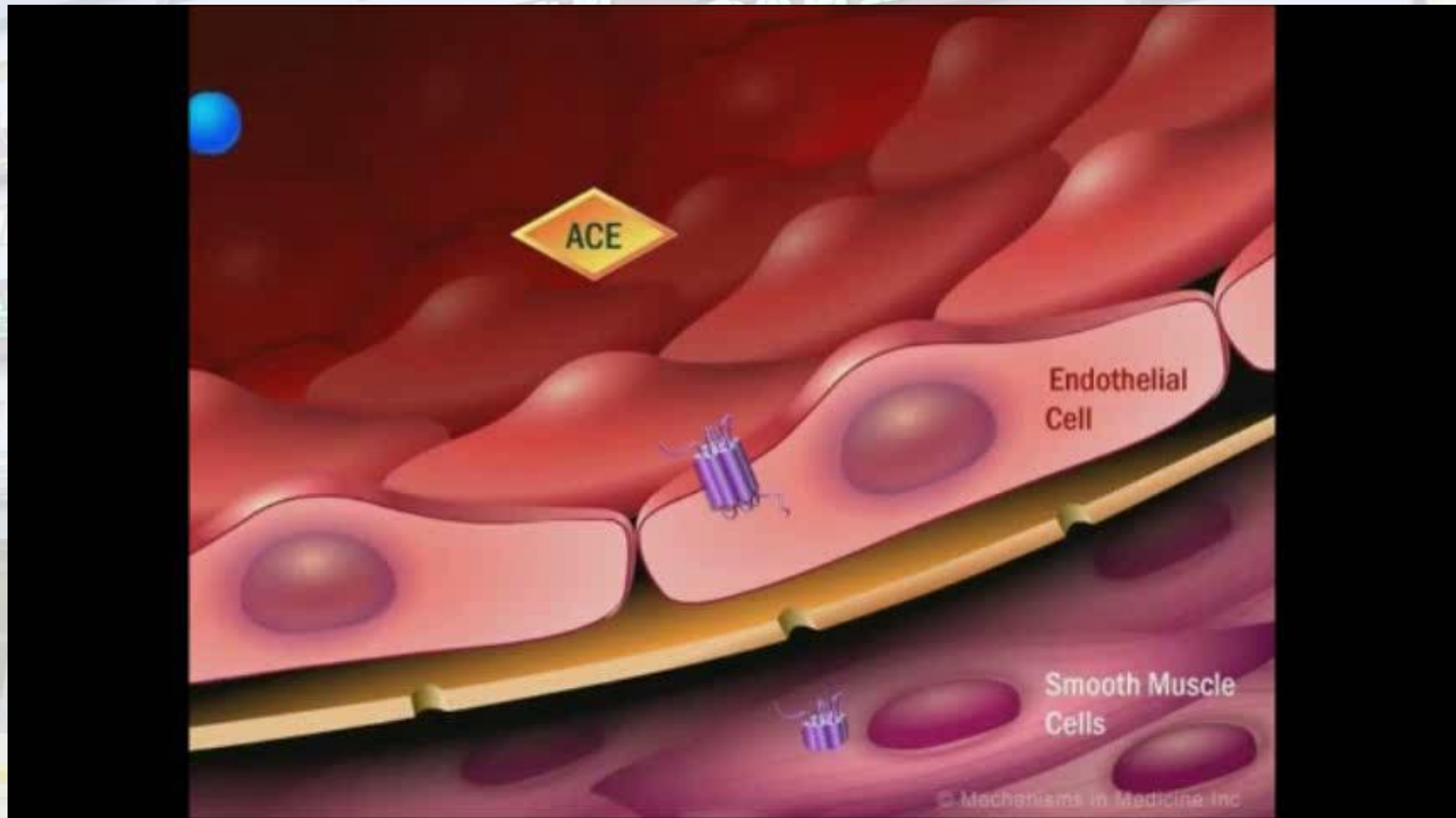


**El ANGIOTENSINOGENO y la renina provienen tanto de la producción local como de la circulación.**

**La síntesis extracelular de Ang II depende generalmente de la prorrenina y la ECA. En cardiomiocitos, la síntesis intracelular de Ang II puede ocurrir en el citoplasma, mediada por renina y quimasa, o en vesículas secretoras**



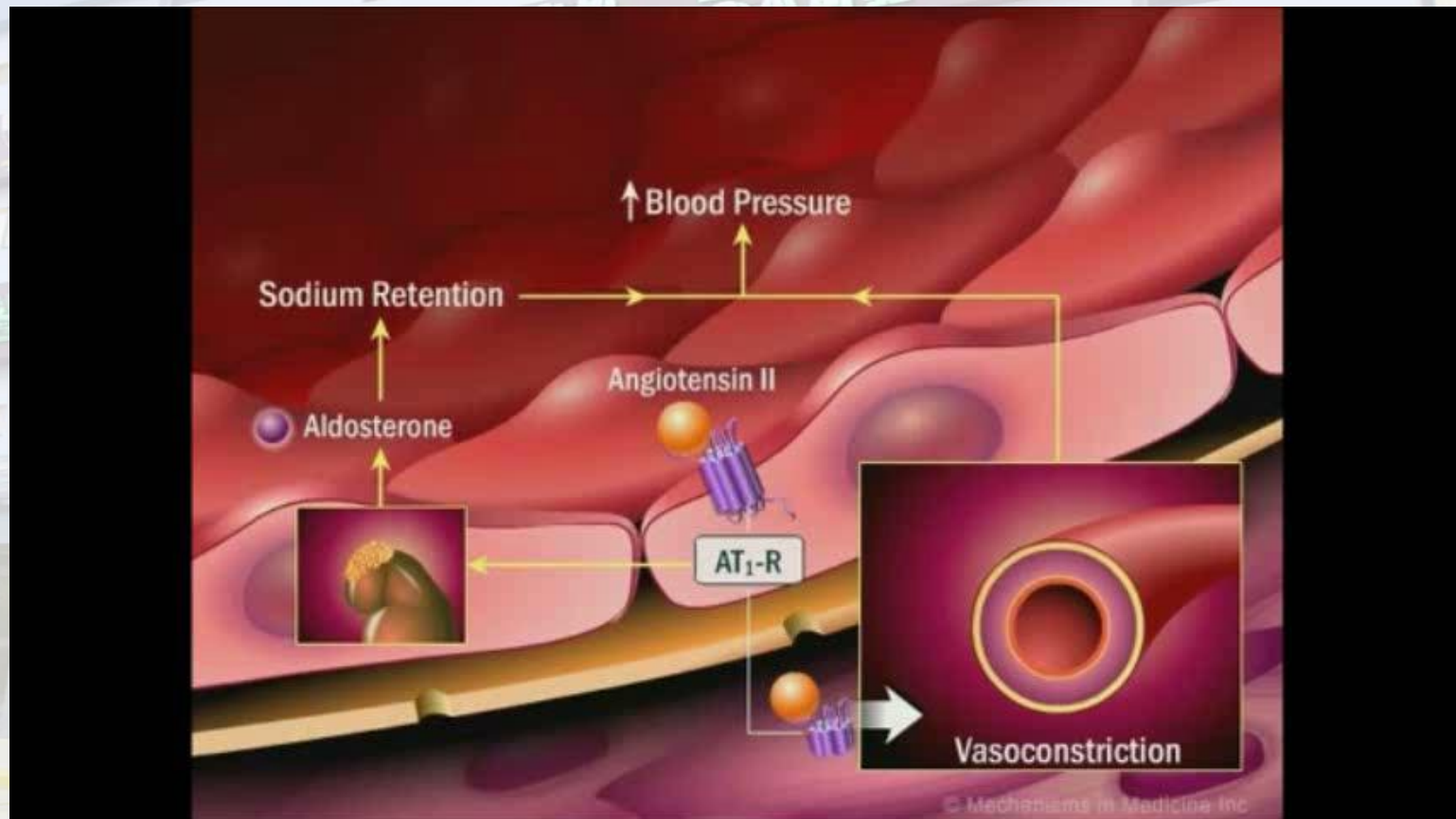
© Mechanisms in Medicine Inc





山西医科大学  
山西医科大学

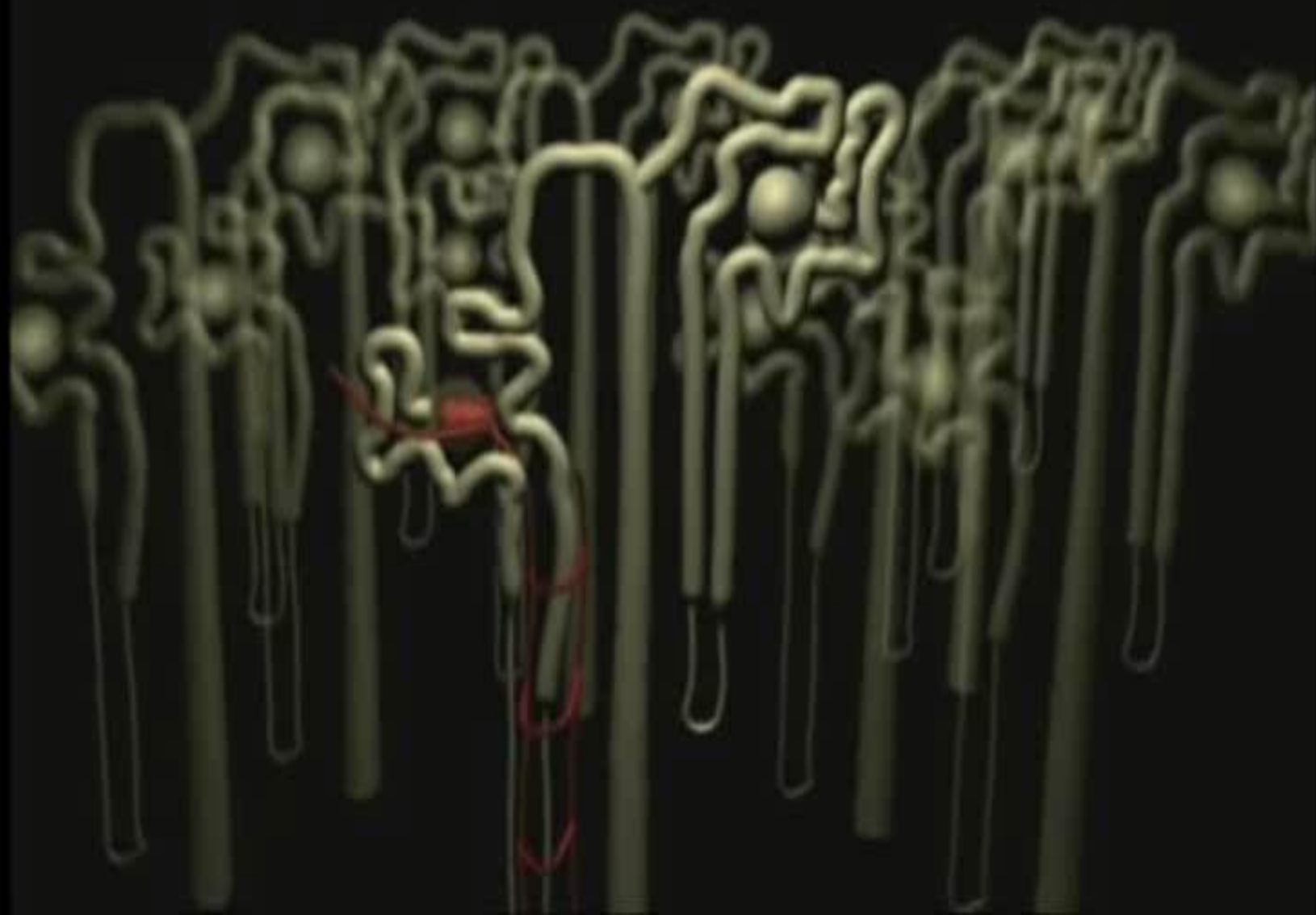
山西医科大学





**RENINA**

**ENDOCRINA**





# Hipertension arterial

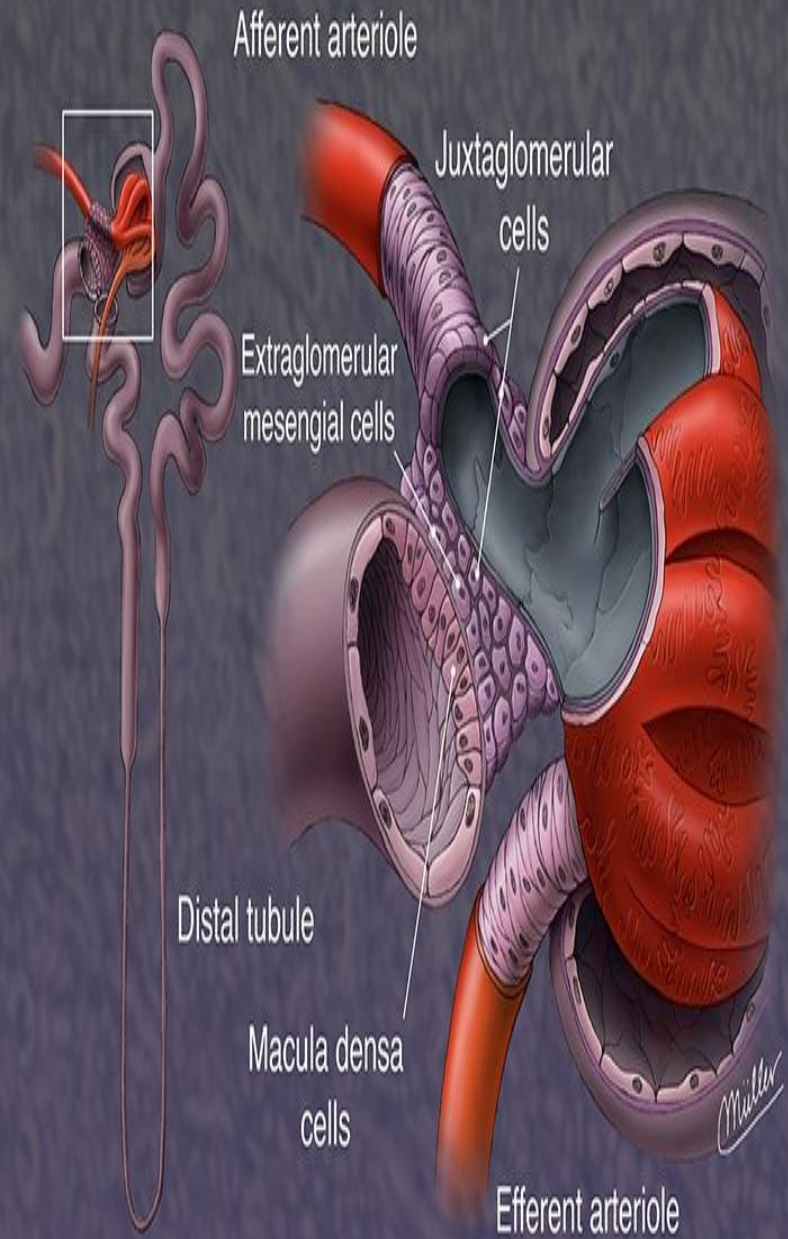
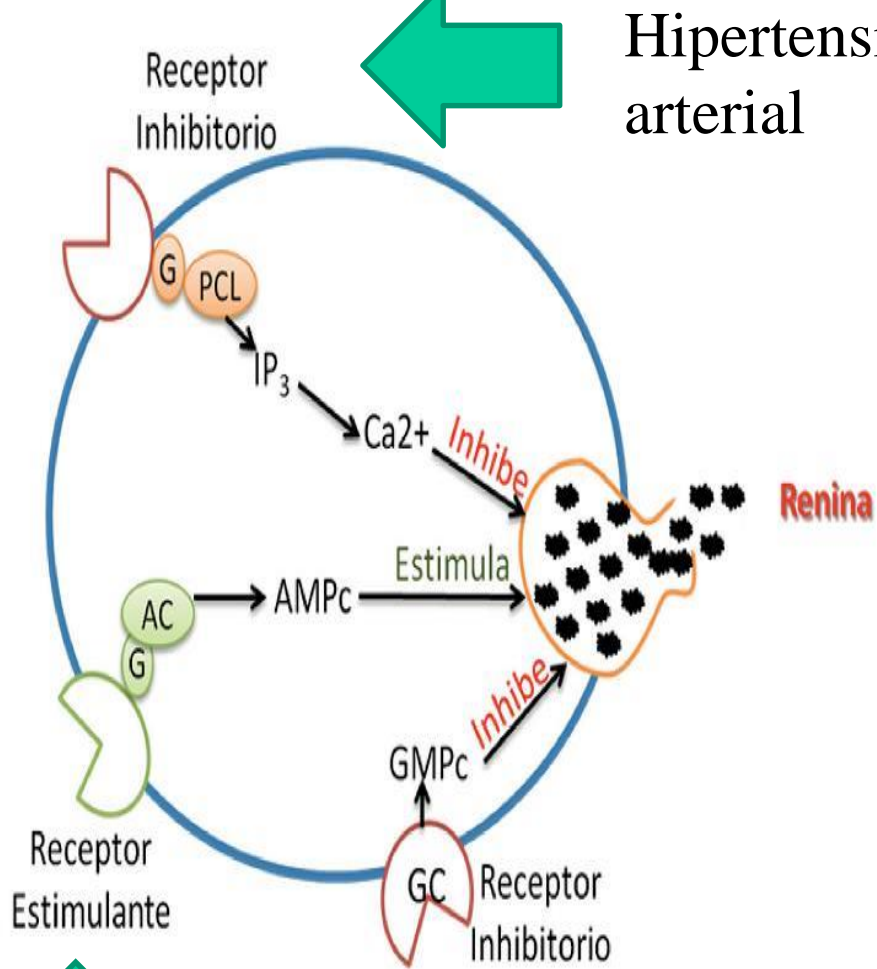
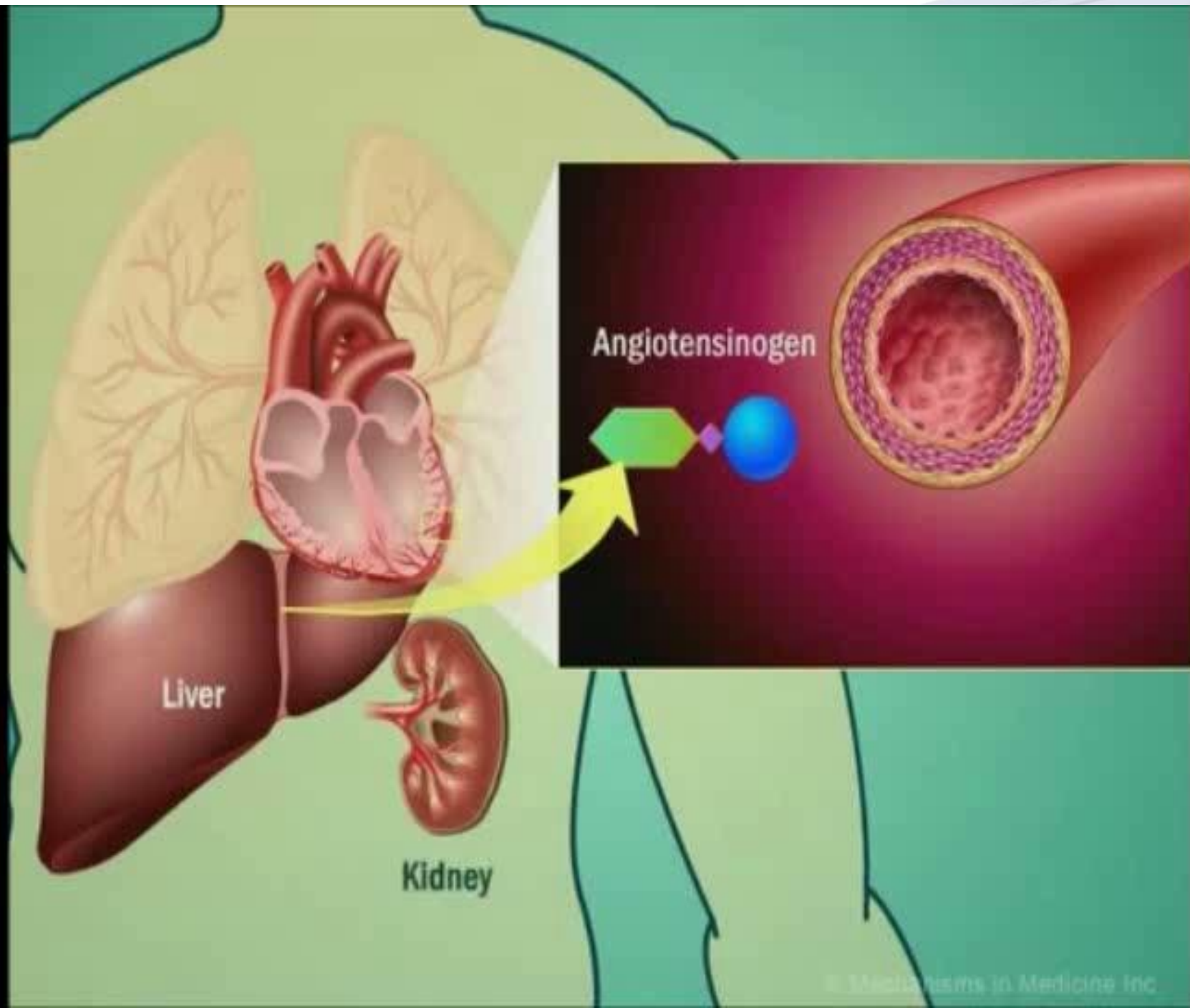
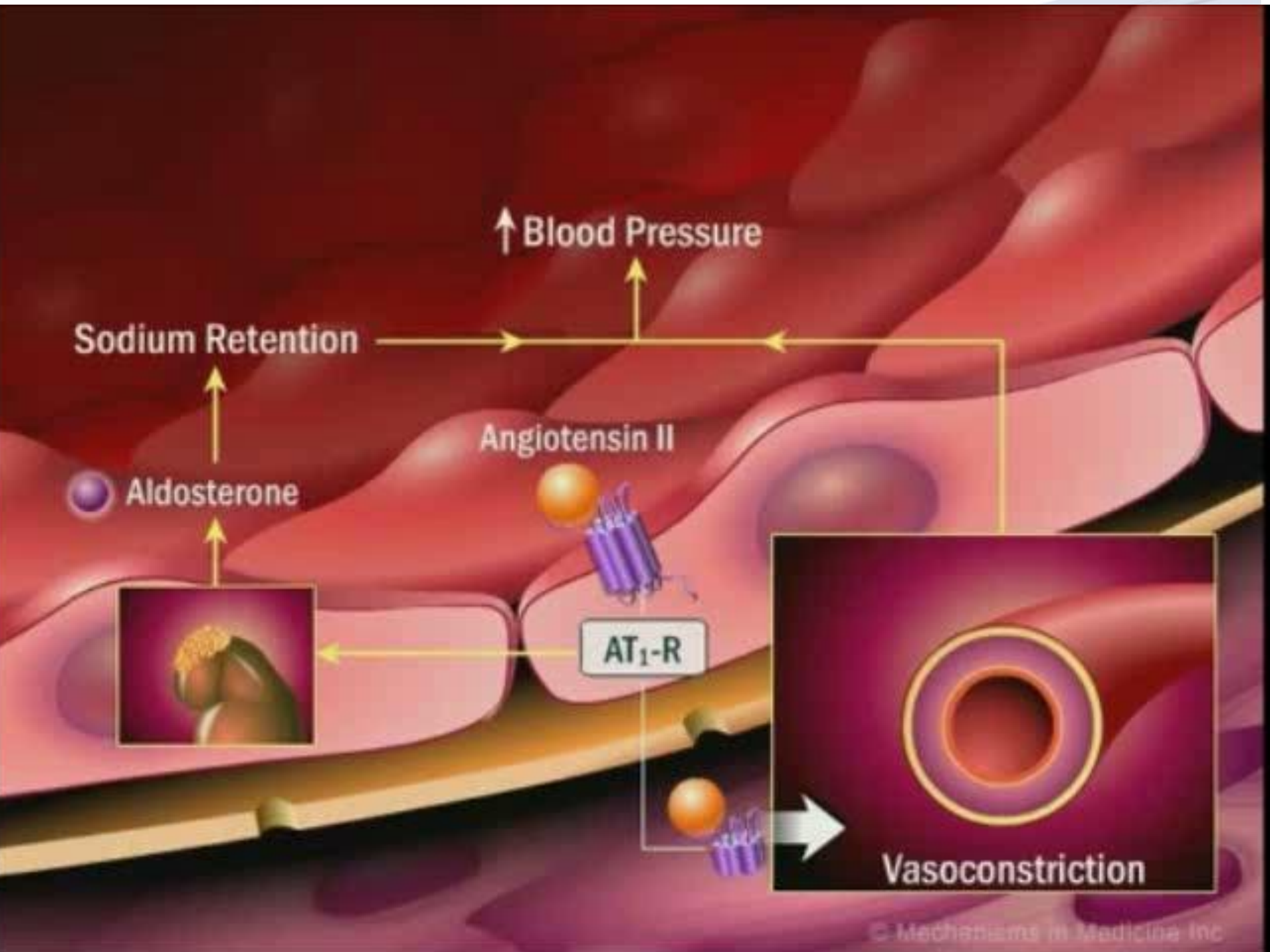


Figura 2. Mecanismos intracelulares a través de los cuales factores mecánicos, humorales y nerviosos, regulan la liberación de renina. Vía AMPc (AMP cíclico) estimula la liberación de renina, vías IP<sub>3</sub> (inositol trifosfato) y formación de GMPc (GMP cíclico), inhiben su liberación (Modificado de Barber y Barber, 2003)



# Bajo flujo Hipotensión arterial







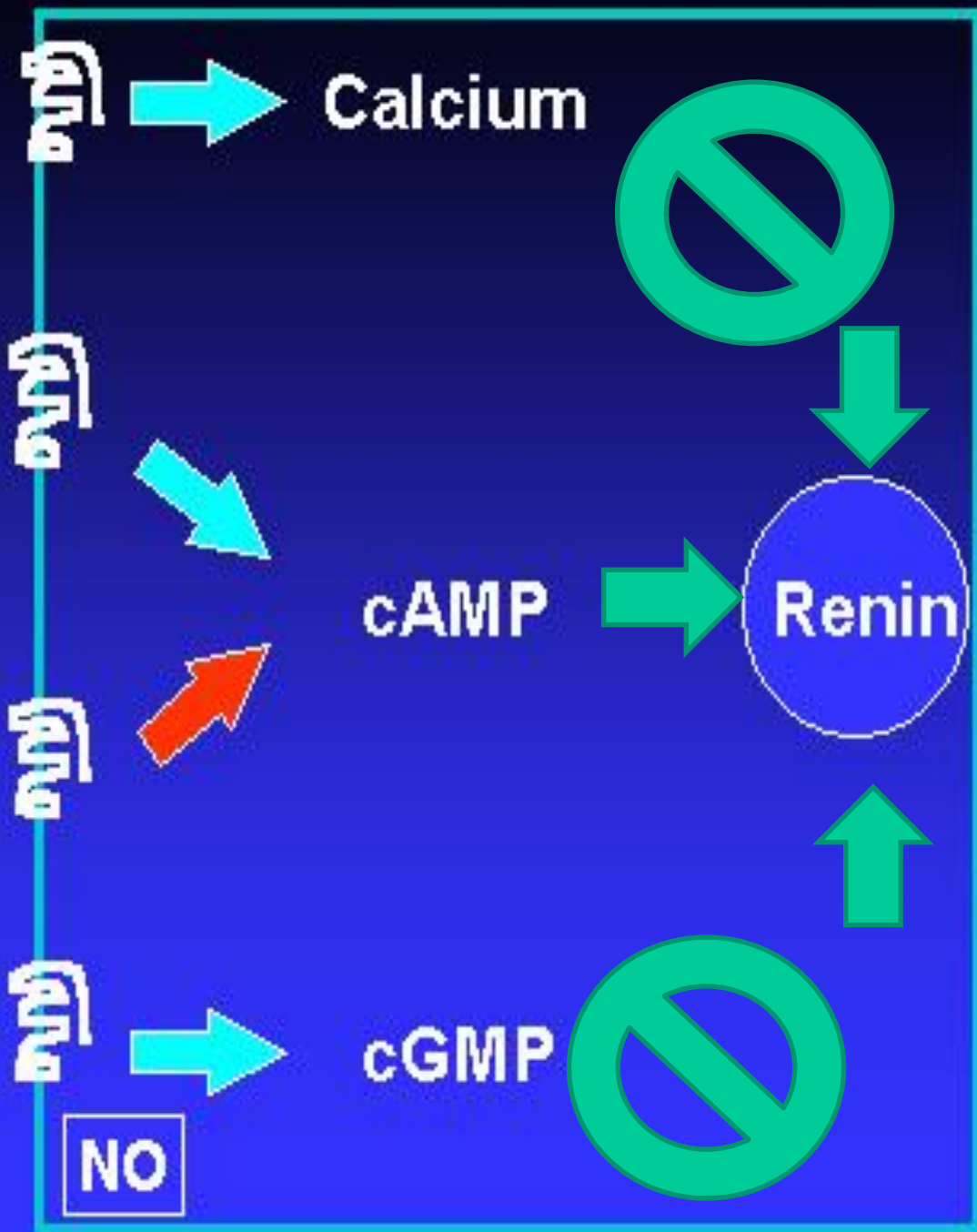
# Juxtaglomerular cell

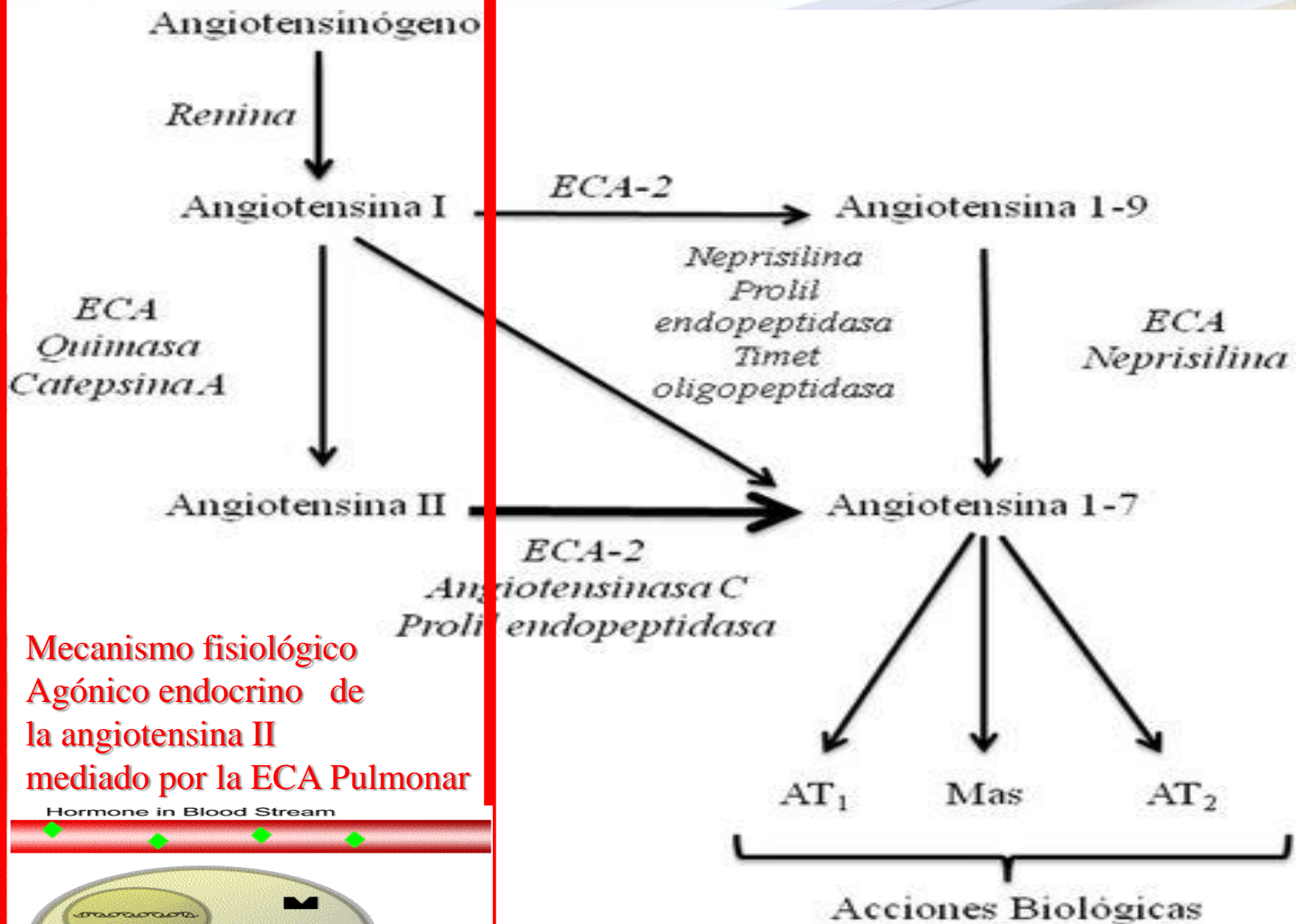
Angiotensin II  
Endothelin  
 $\alpha$ -1 adrenergic

Dopamine-1  
PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>  
 $\beta$  - adrenergic  
Adrenomedullin

Adenosine-1

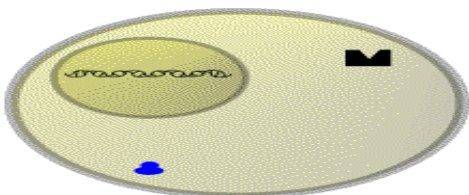
Atrial natriuretic  
peptide

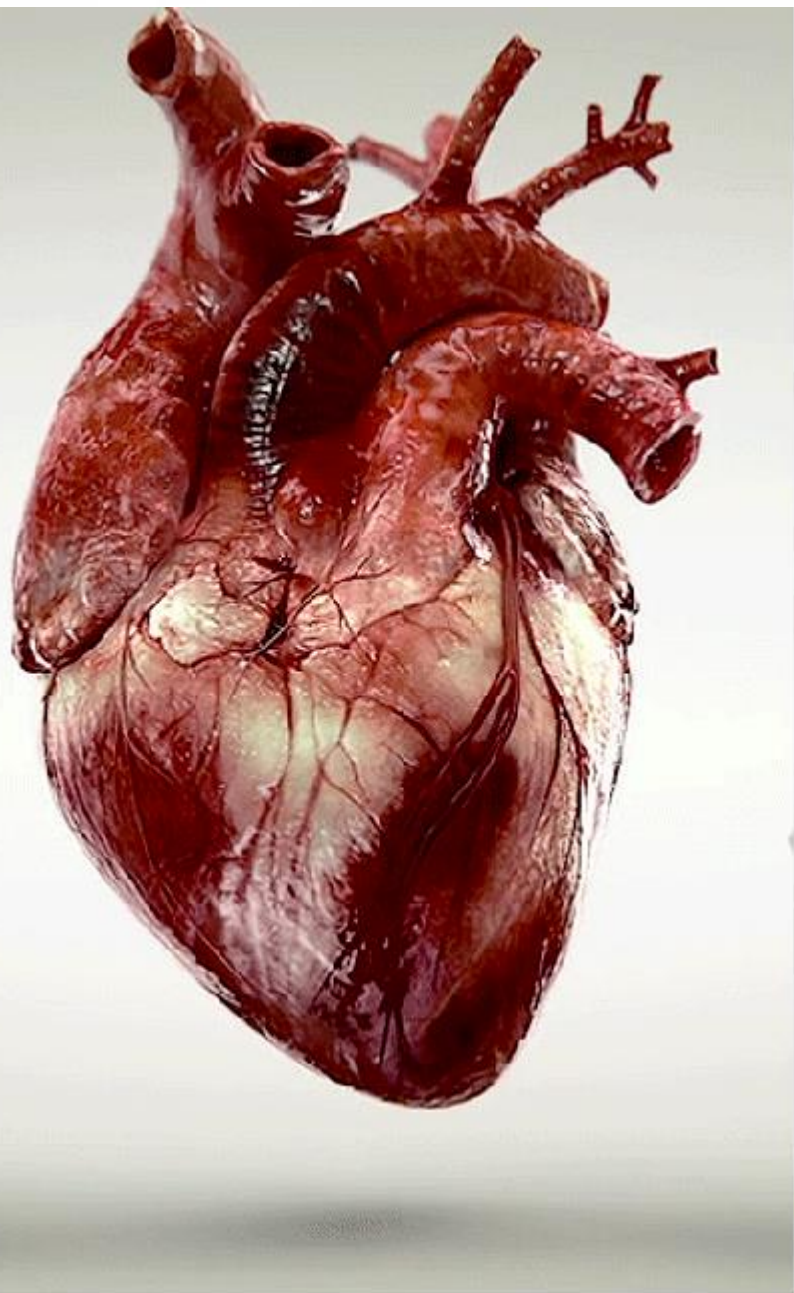




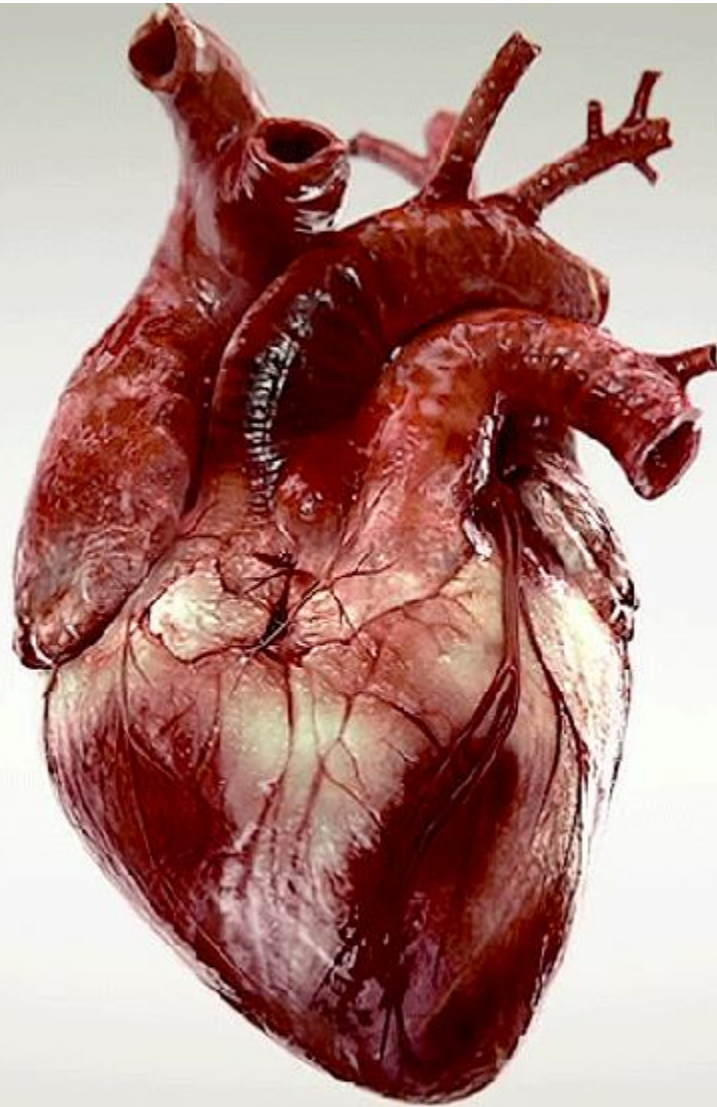
Mecanismo fisiológico  
Agónico endocrino de  
la angiotensina II  
mediado por la ECA Pulmonar

Hormone in Blood Stream









# **El corazón como glándula autócrina y parácrina**

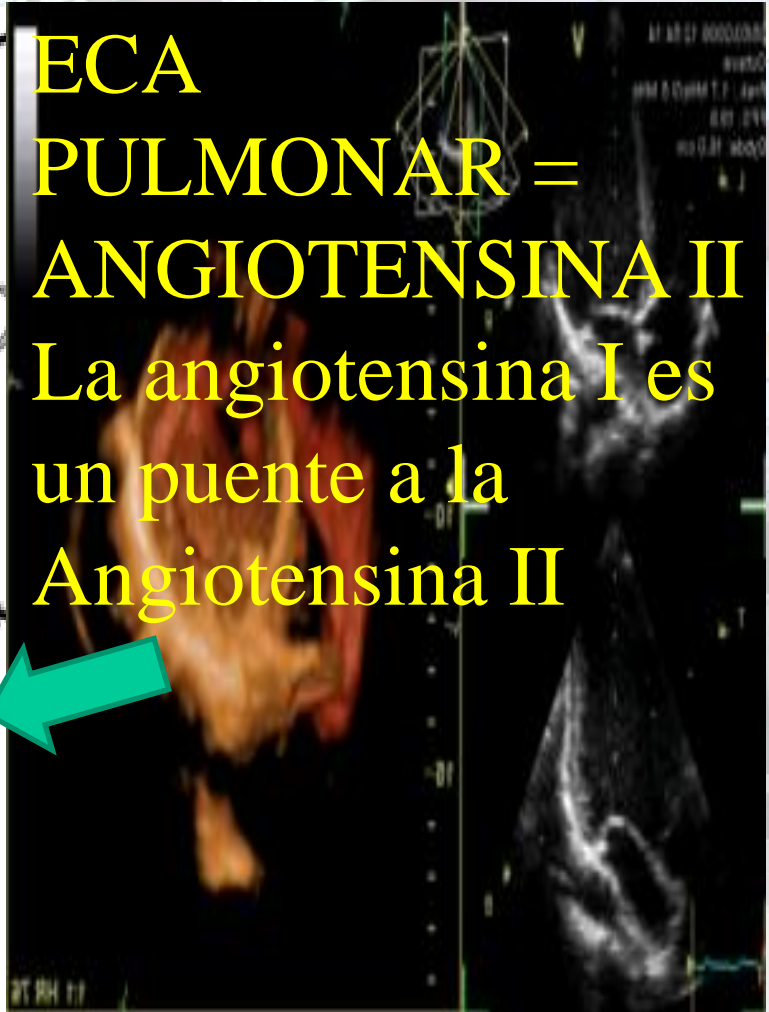
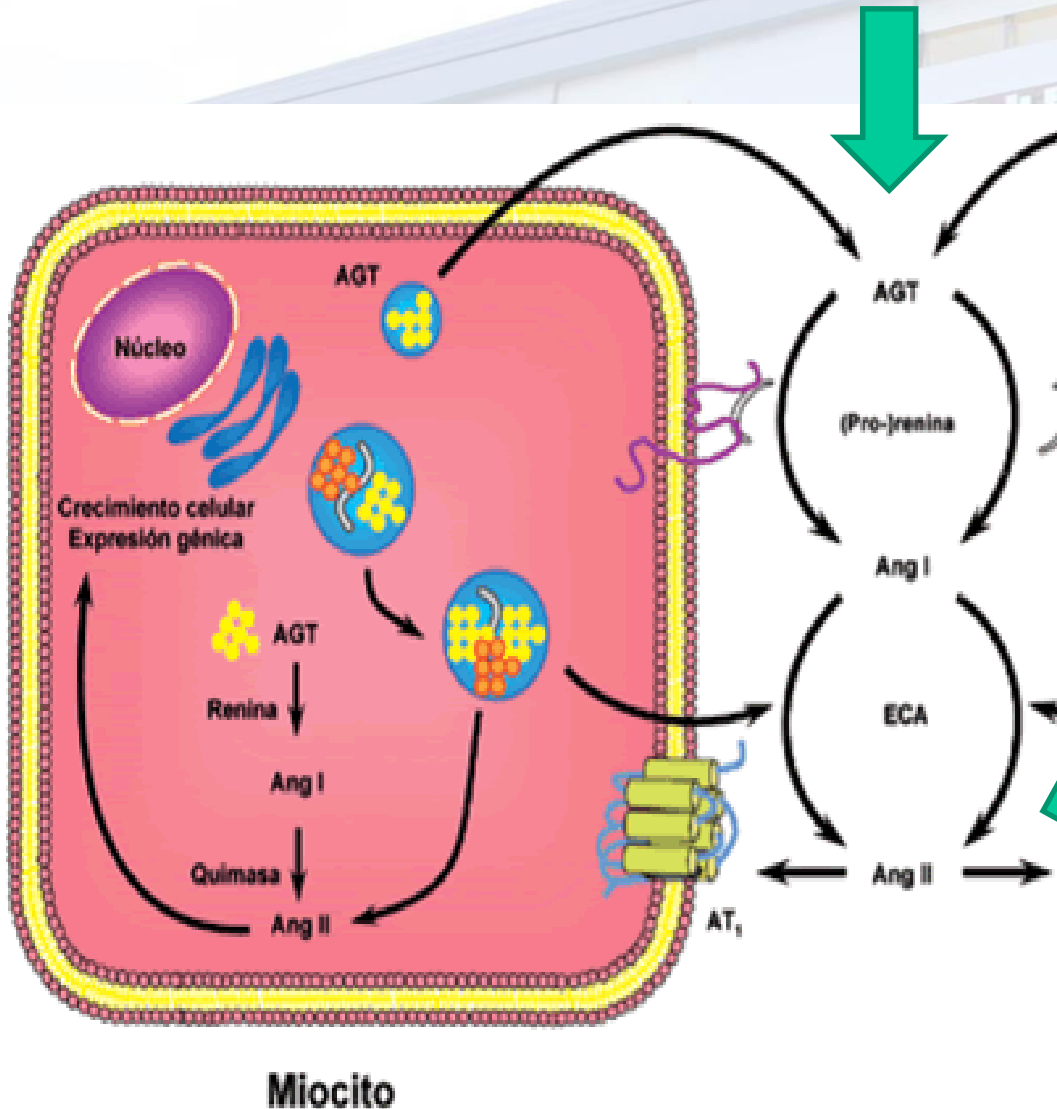
Dos estímulos para la actividad  
parácrina

- El SRAA

Endocrino

- El estiramiento  
del miocito

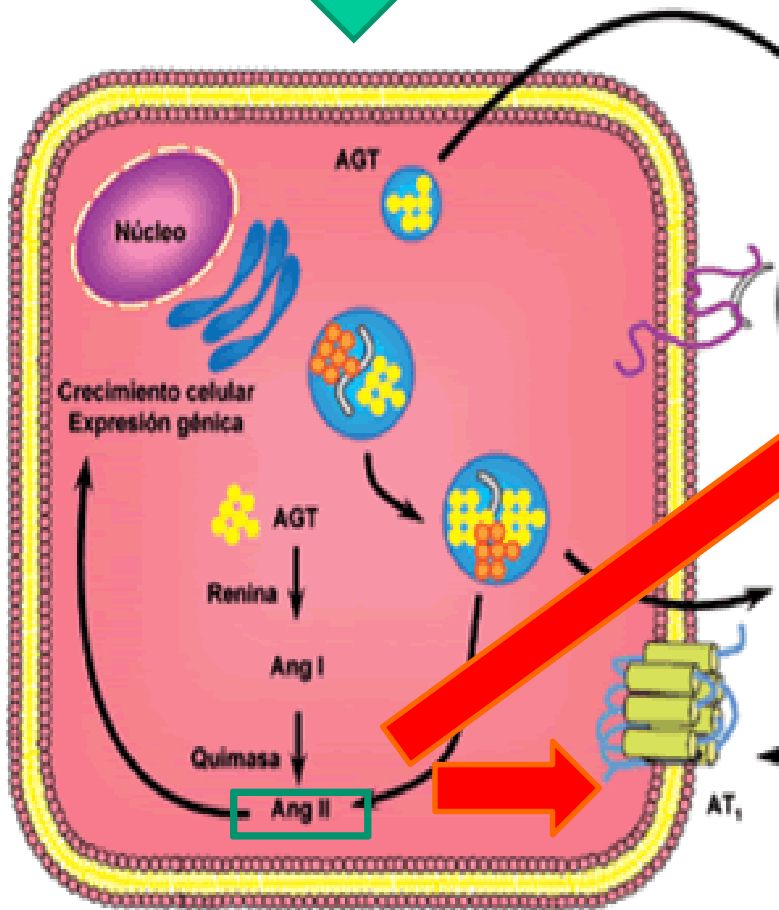
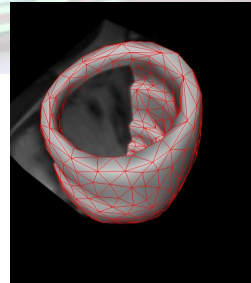
Vía endocrina



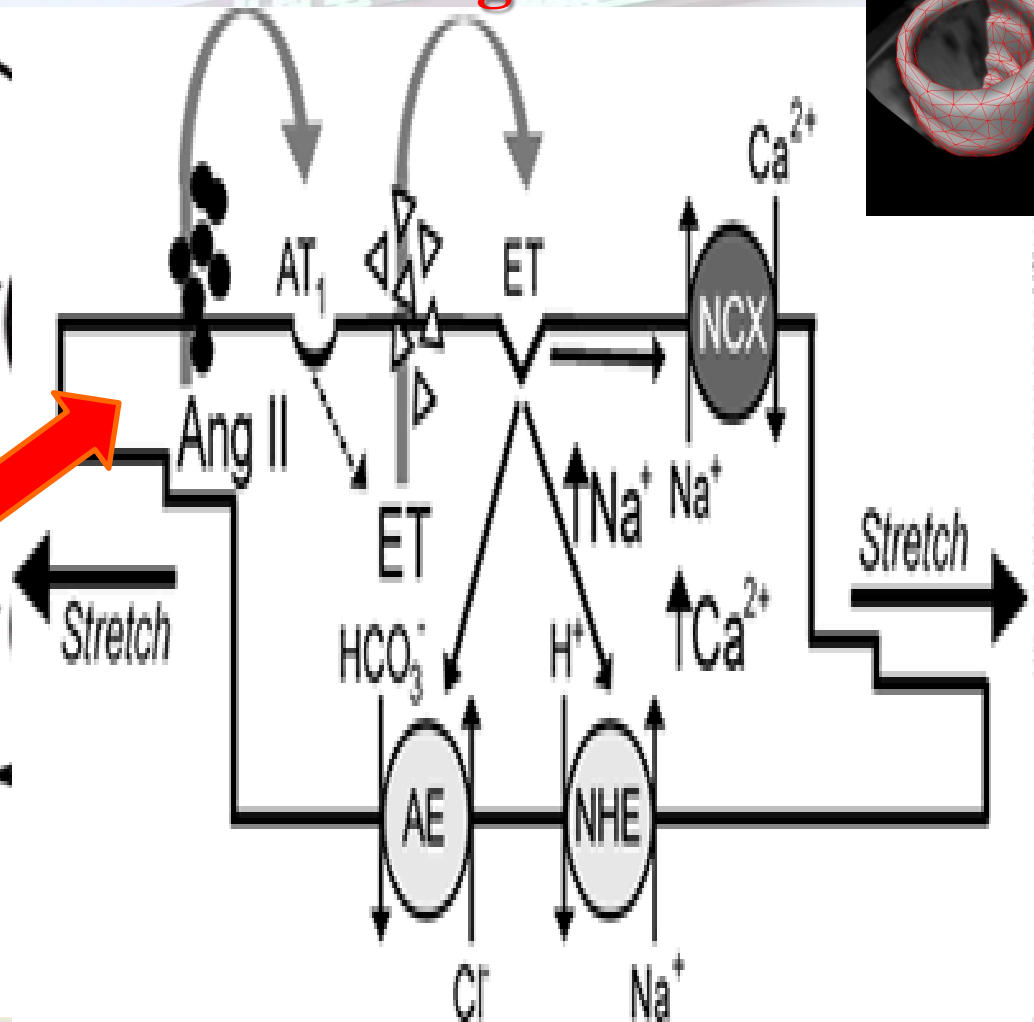


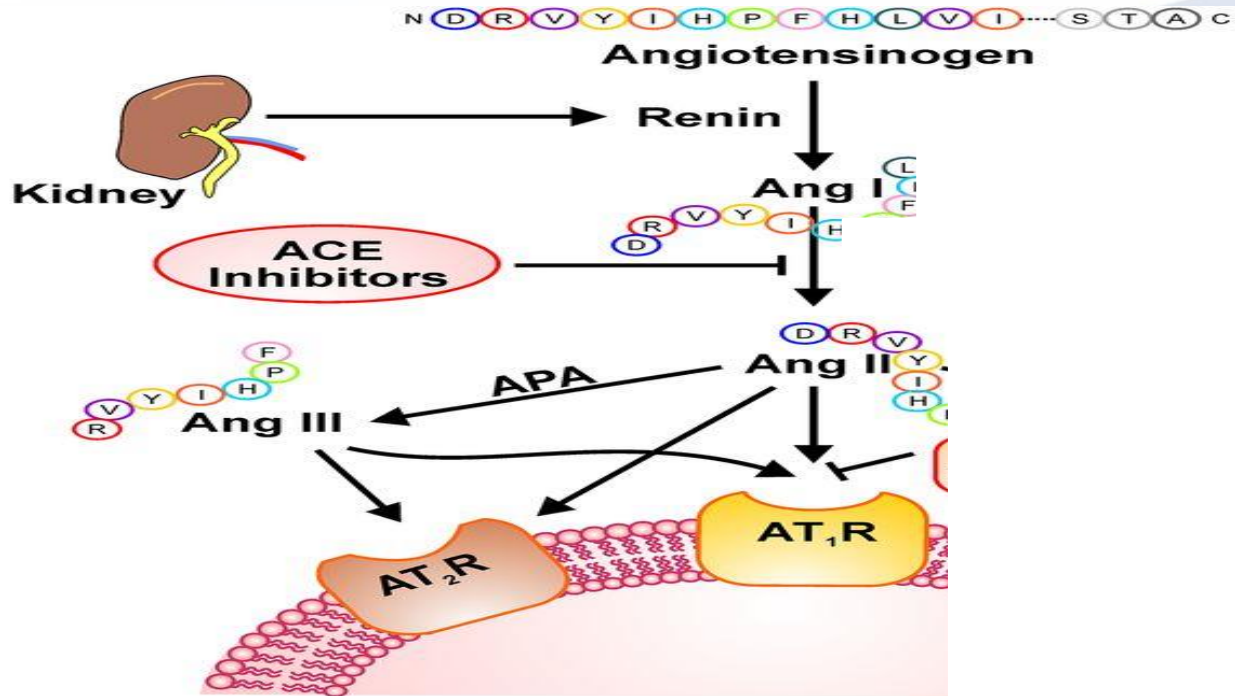
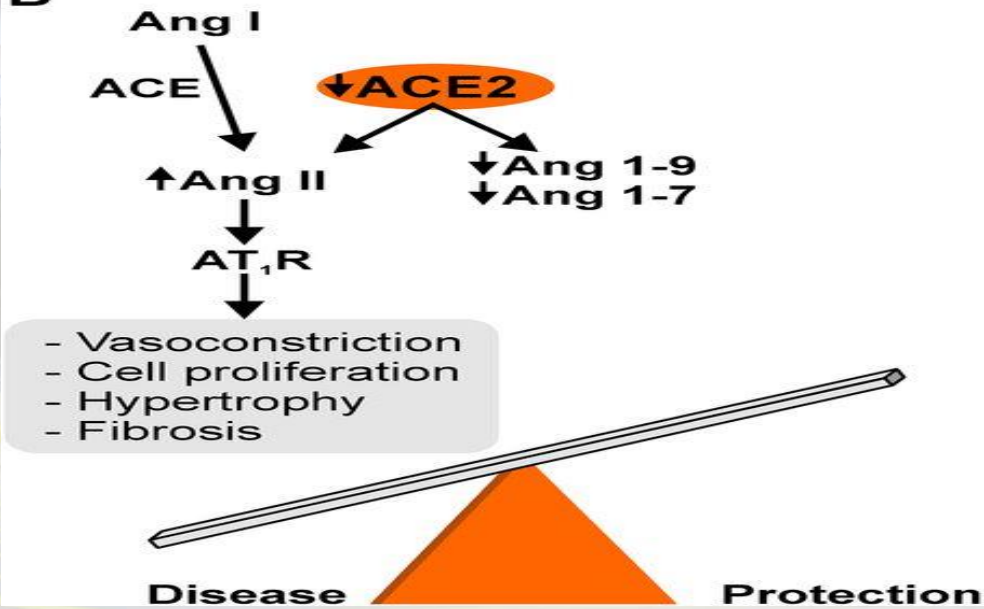
Vía autocrina y paracrina

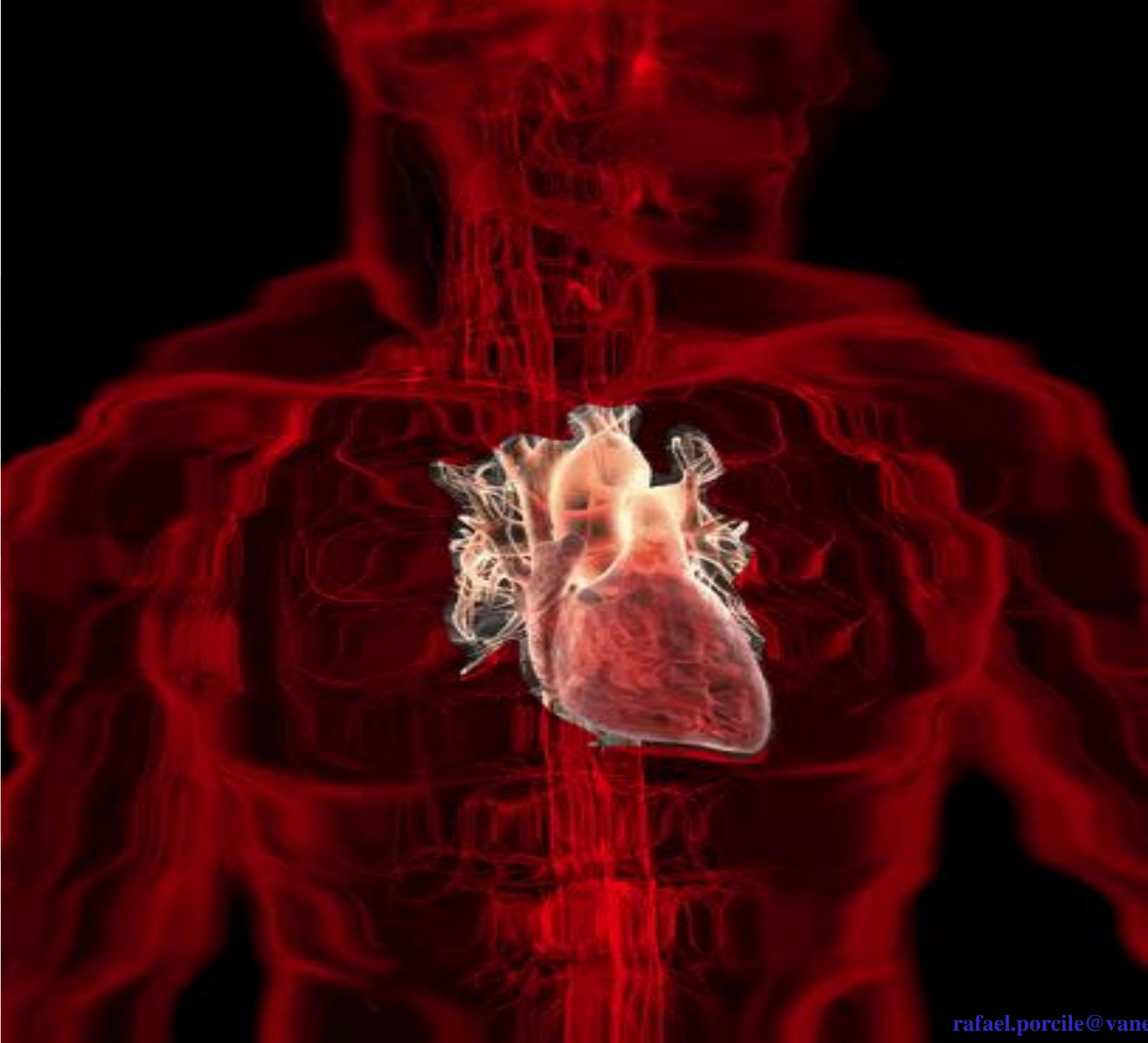
# EL ESTIRAMIENTO AUTOESTIMULA LA PRODUCCIÓN CELULAR DE Ang II



Miocito




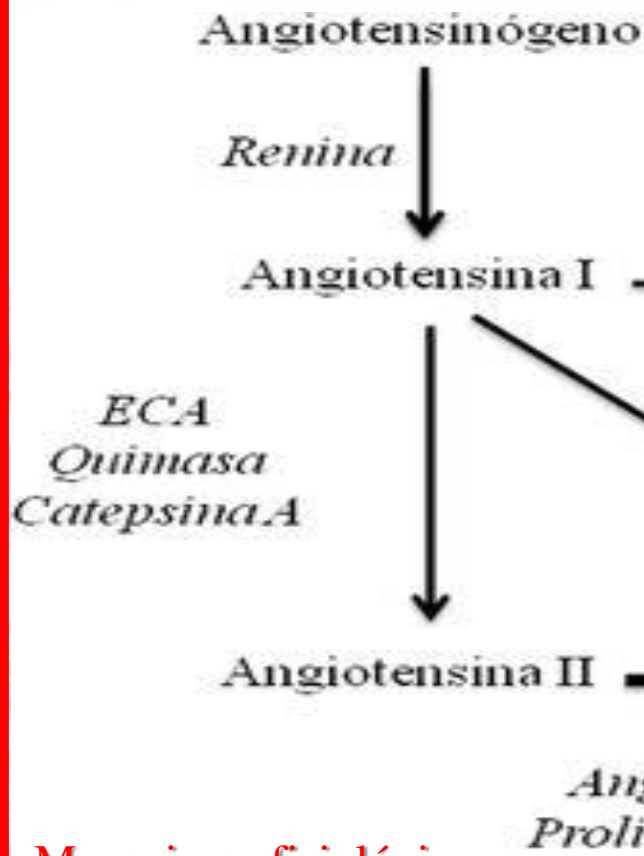
**A****B**





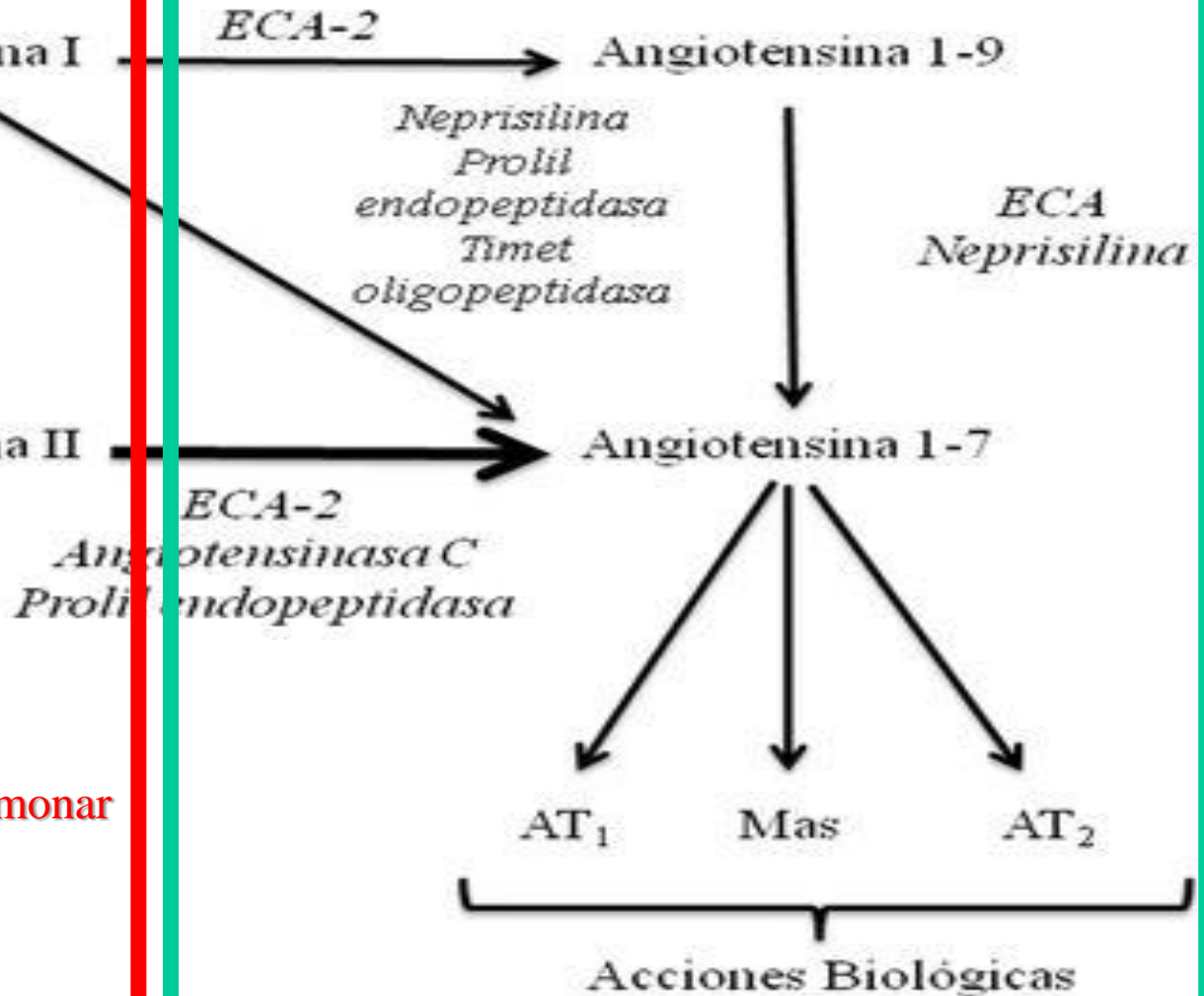
**La fisiología  
siempre presenta  
un mecanismo  
agónico y otro  
antagónico para  
garantizar la  
homeostasis**

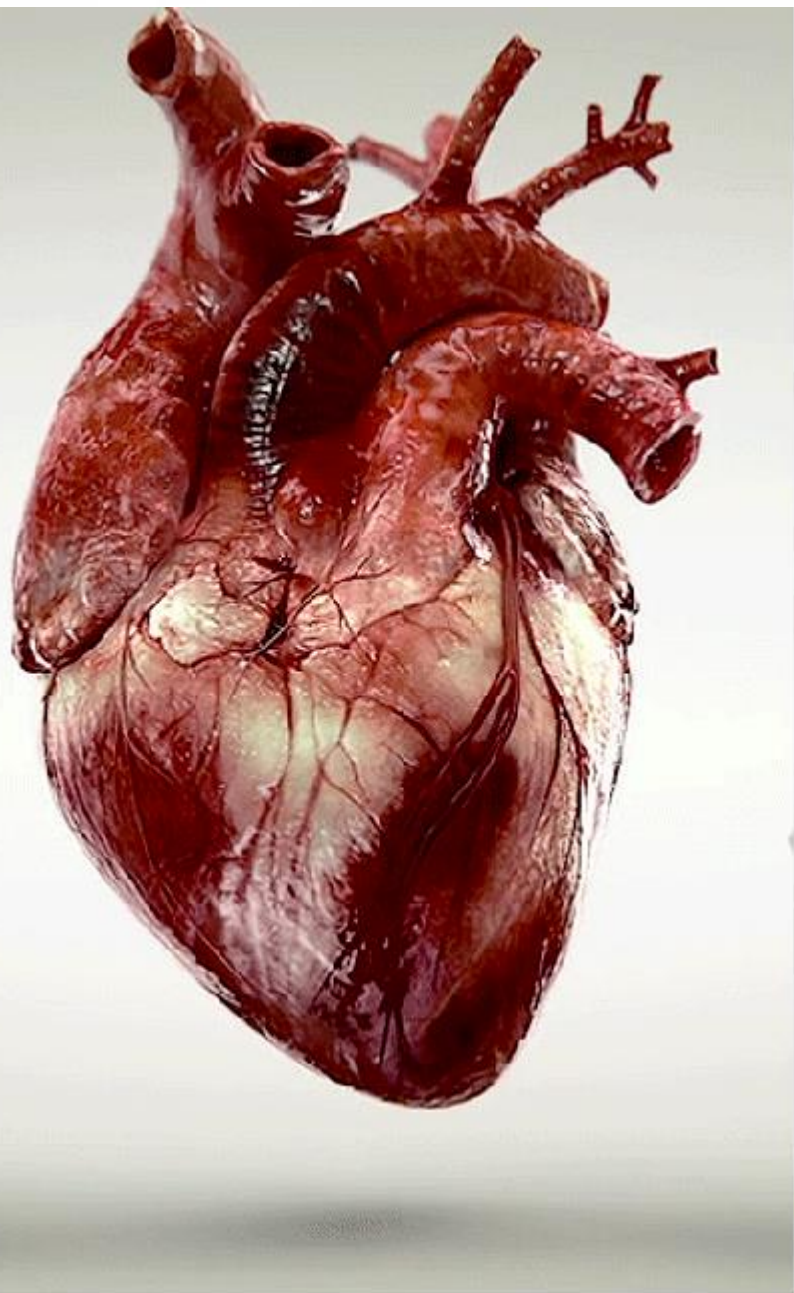




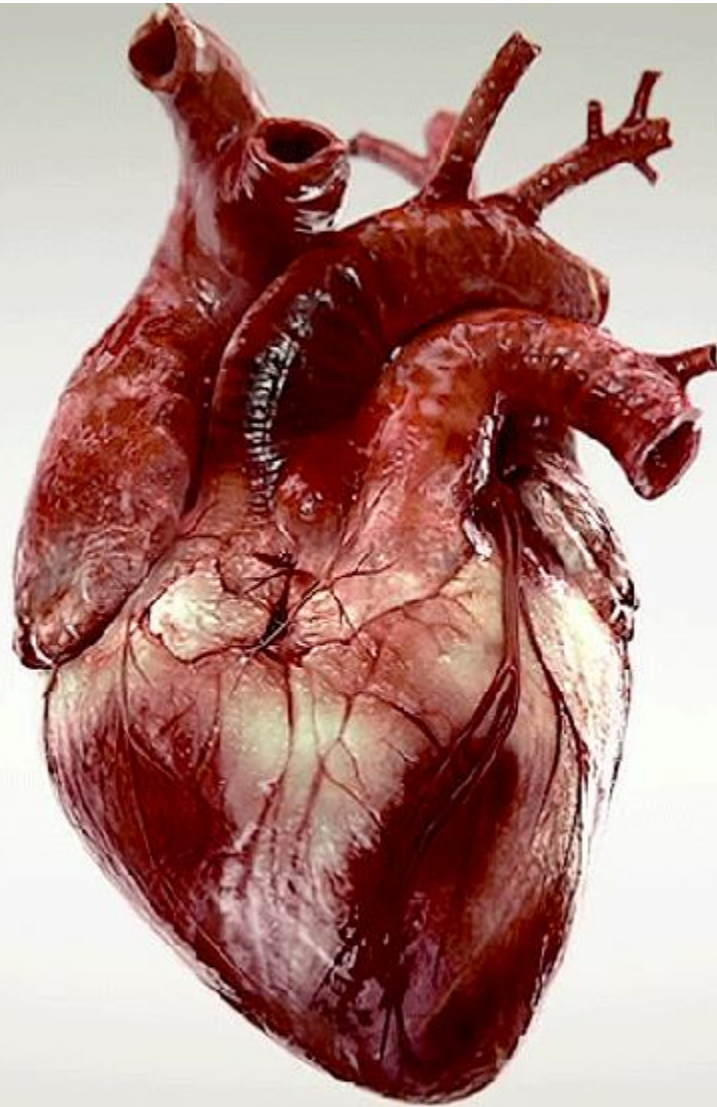
Mecanismo fisiológico  
Agónico endocrino de  
la angiotensina II  
mediado por la ECA Pulmonar

Mecanismo fisiológico antagónico a la  
angiotensina II mediado por la ECA tisular









# **El corazón como glándula autócrina y parácrina**



**FENOMENO  
TISULAR  
CARDÍACO Y  
CONNECTIVO**

Mecanismo fisiológico antagónico a la  
angiotensina II mediado por la ECA tisular

**Enzima  
Convertidora  
Angiotensina  
2 +  
QUINASAS**





**PRESIONES > 16 mm Hg**  
**CONGESTION RETROGRADA**

**MECANISMOS**  
**COMPENSADORES**  
**El corazón autocrino y**  
**paracrino**

**ECA2**

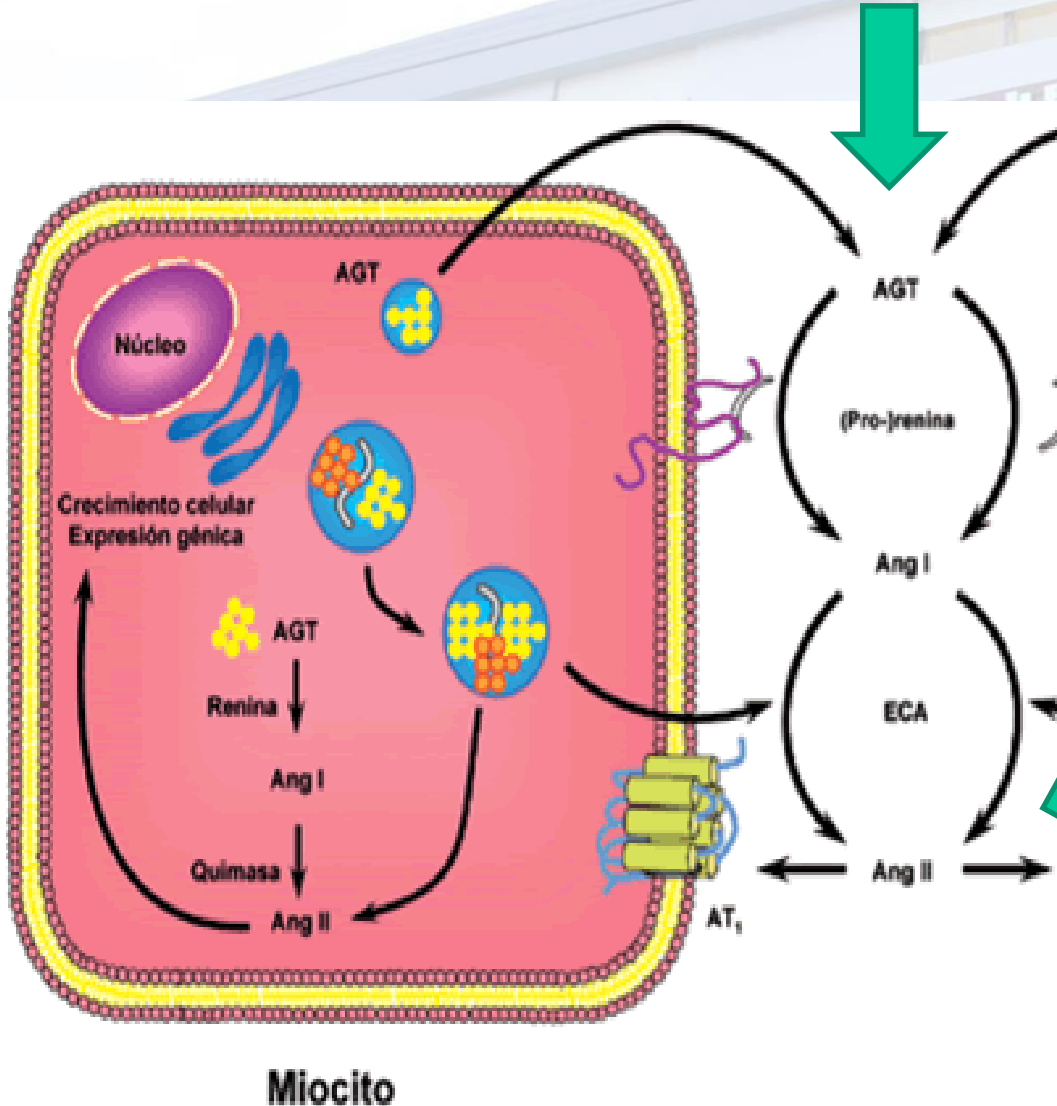


# Enzima Conversora de Angiotensina 2

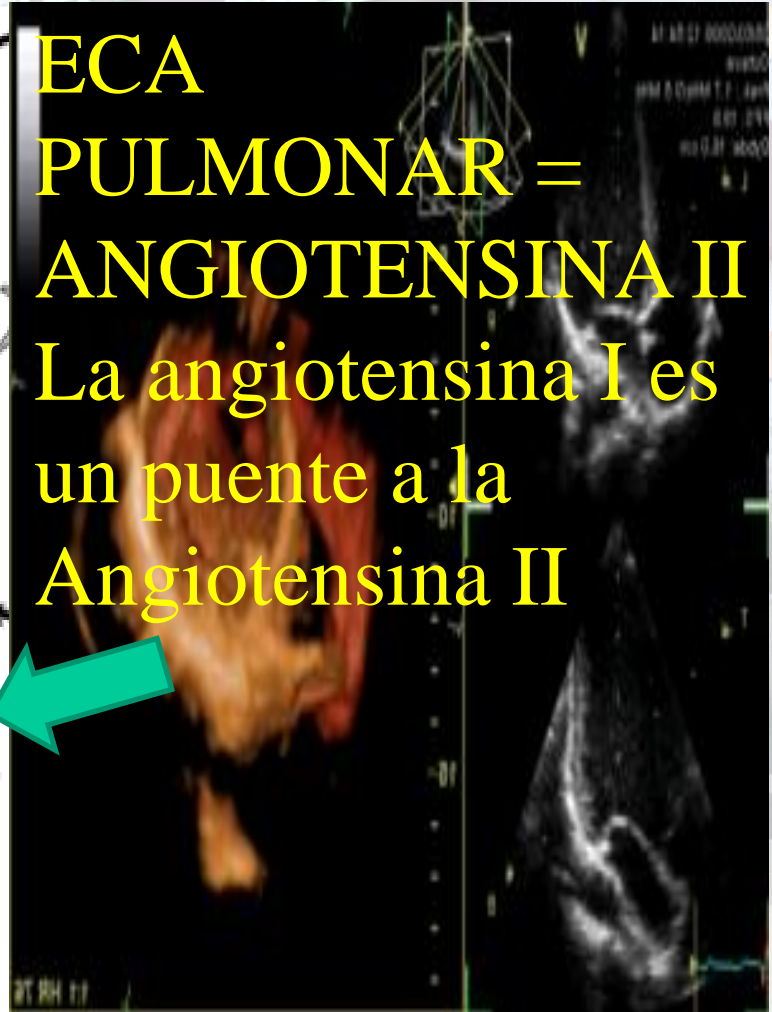
*La ECA 2 se une a un residuo de Ang I  
para generar Ang 1-9, y a un residuo de  
Ang II para formar Ang 1-7*

*La ECA 2 riñón, corazón, hipotálamo,  
pared aórtica, testículos.*

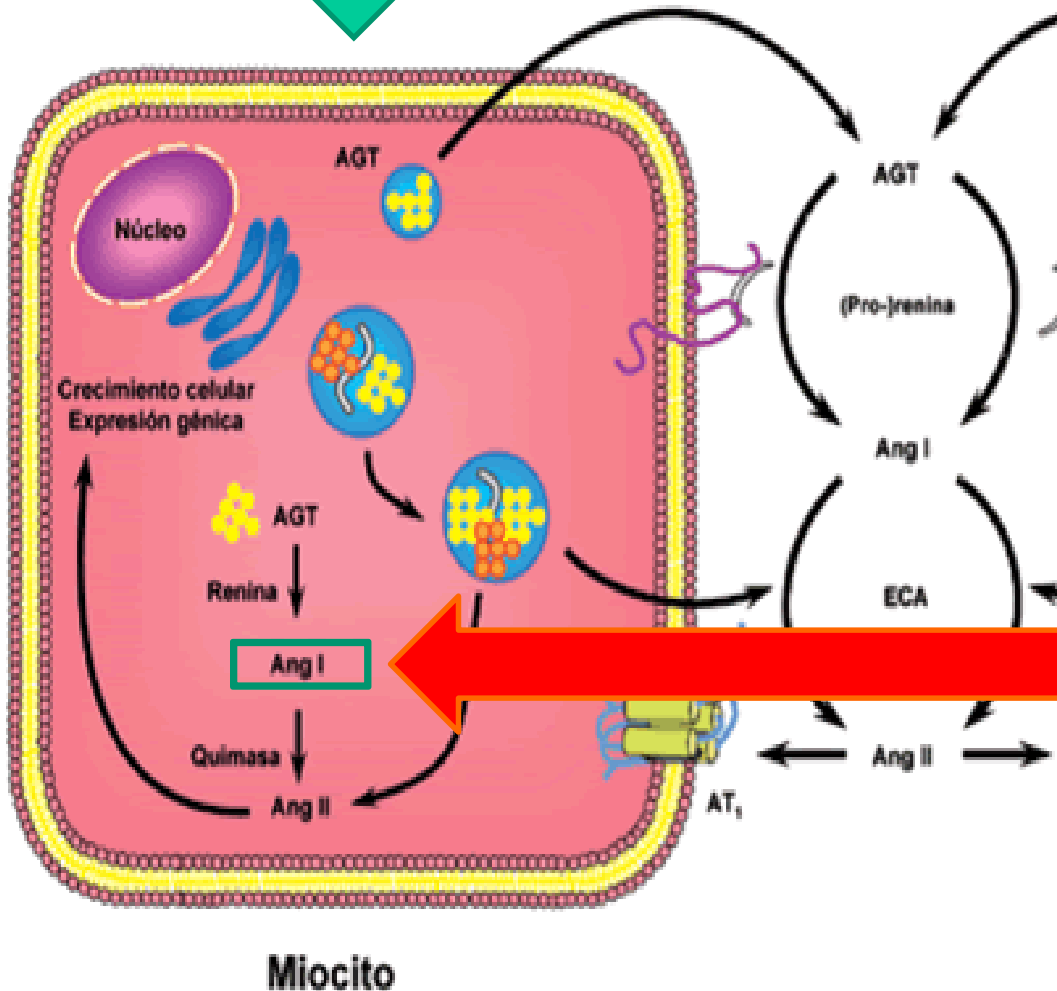
Vía endocrina



**ECA**  
**PULMONAR =**  
**ANGIOTENSINA II**  
La angiotensina I es  
un puente a la  
Angiotensina II



Vía autocrina y paracrina





Dos tipos de enzima convertidora

- **ECA PULMONAR = ANGIOTENSINA II**
- **ECA2 + QUINASAS tisulares = Angiotensina 1-7 y 1-9**

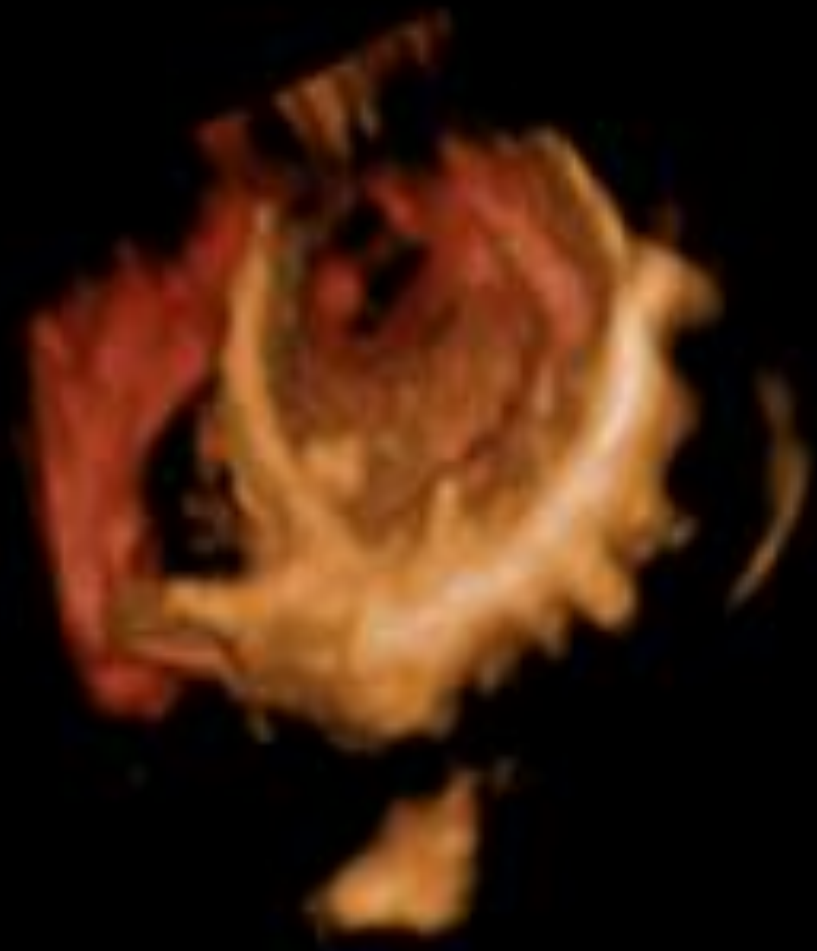
00000000 12 fe 14  
Octave  
Pres: 1.7 MHz @ 5 MHz  
PRF: 10.0  
Cycle: 16.0 cm

V



L \*

T \*



20030009 12:54:14  
Octave  
Freq.: 5.7 MHz @ 5 MHz  
Fps: 19.8  
Cycle: 16.0

# Los sistemas **RENINA ANGIOTENSINA** **locales O TISULARES**

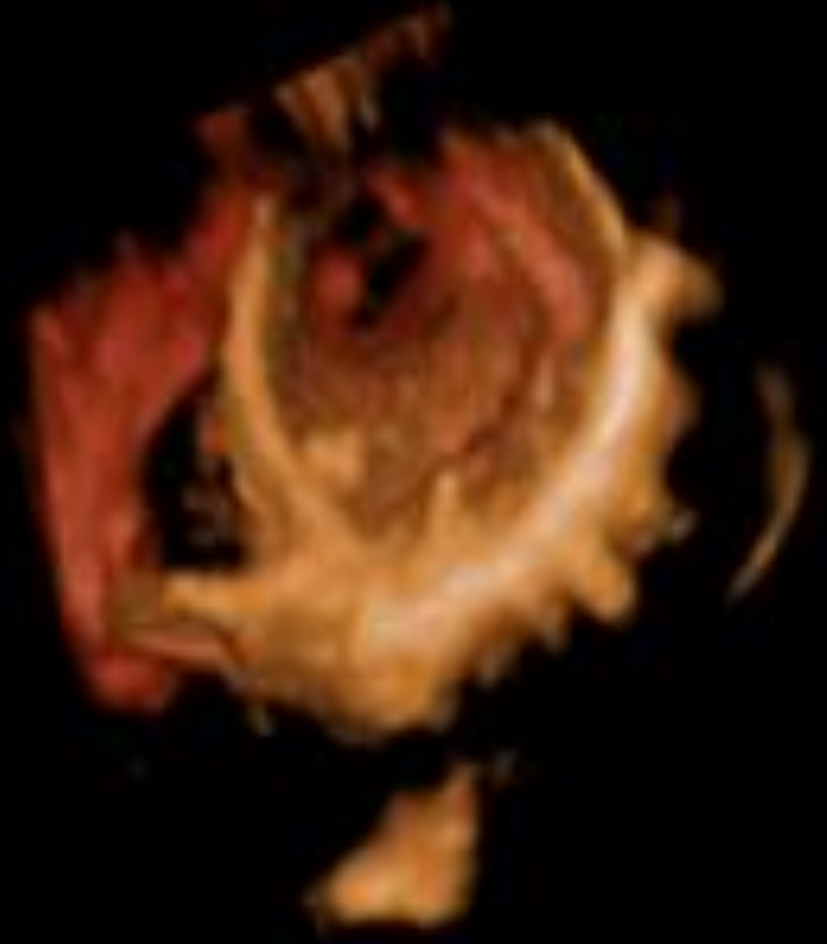
Gatillados por  
**RENINA ANGIOTENSINA** sistémica.

Sistemas Renina Angiotensina locales en  
el **Corazón, riñón, cerebro,**  
**páncreas, aparato reproductor,**  
**sistema linfático y el tejido adiposo**



00000000 12 fe 14  
Octave  
Pres: 1.7 MHz @ 5 MHz  
PRF: 10.0  
Cycle: 16.0 cm

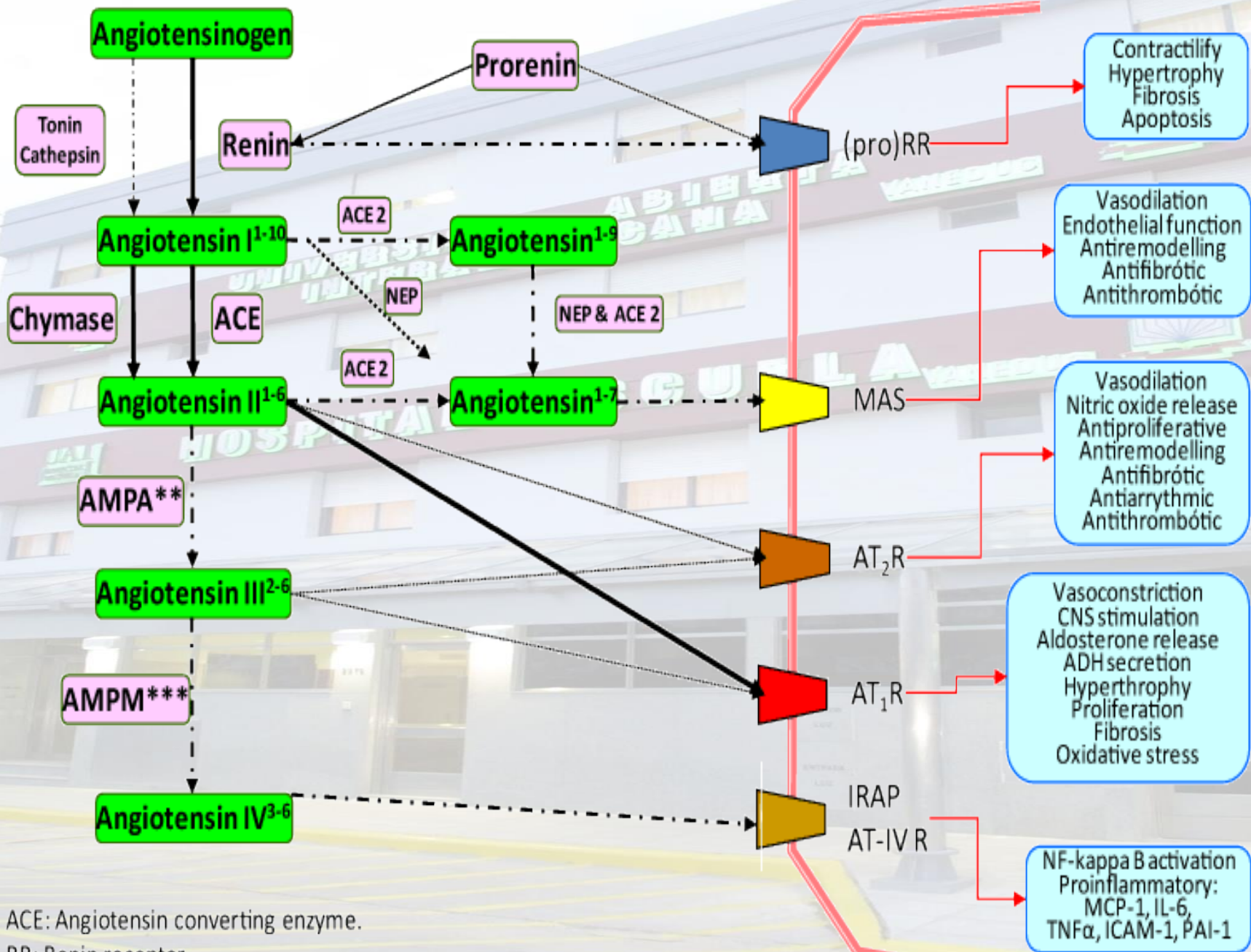
V



20030000 12:54:14  
Dobave  
Peak: 1.7 Min: 0.5 Min  
FPS: 19.9  
Code: 16.1

**El ANGIOTENSINOGENO y la RENINA  
proviene tanto de la producción local  
como de la circulación.**

**En cardiomiocitos, la síntesis  
intracelular de Ang I y II  
puede ocurrir en el  
citoplasma, mediada por  
renina y quimasa**



ACE: Angiotensin converting enzyme.

RR: Renin receptor.



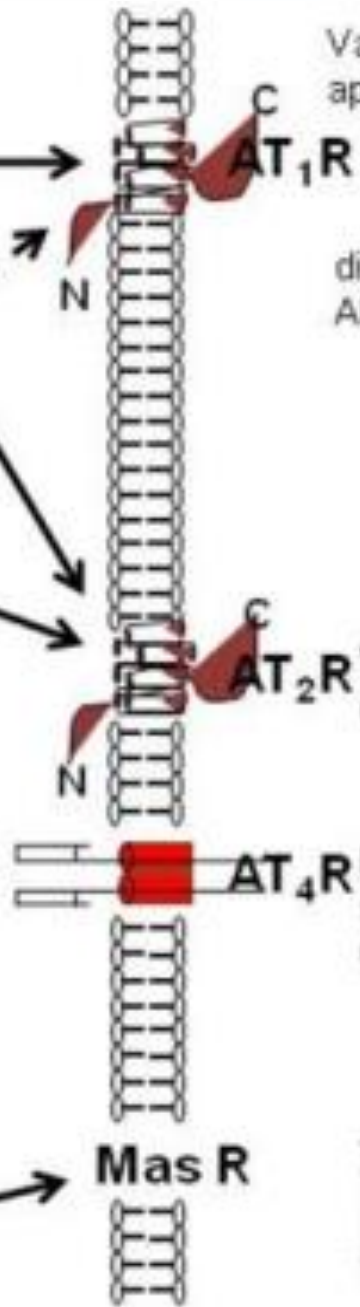
**Angiotensin II**  
(Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe)

**Angiotensin III**  
(Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe)

**Angiotensin IV**  
(Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe)

**Angiotensin (3-7)**  
(Val-Tyr-Ile-His-Pro)

**Ang(1-7)**  
(Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro)

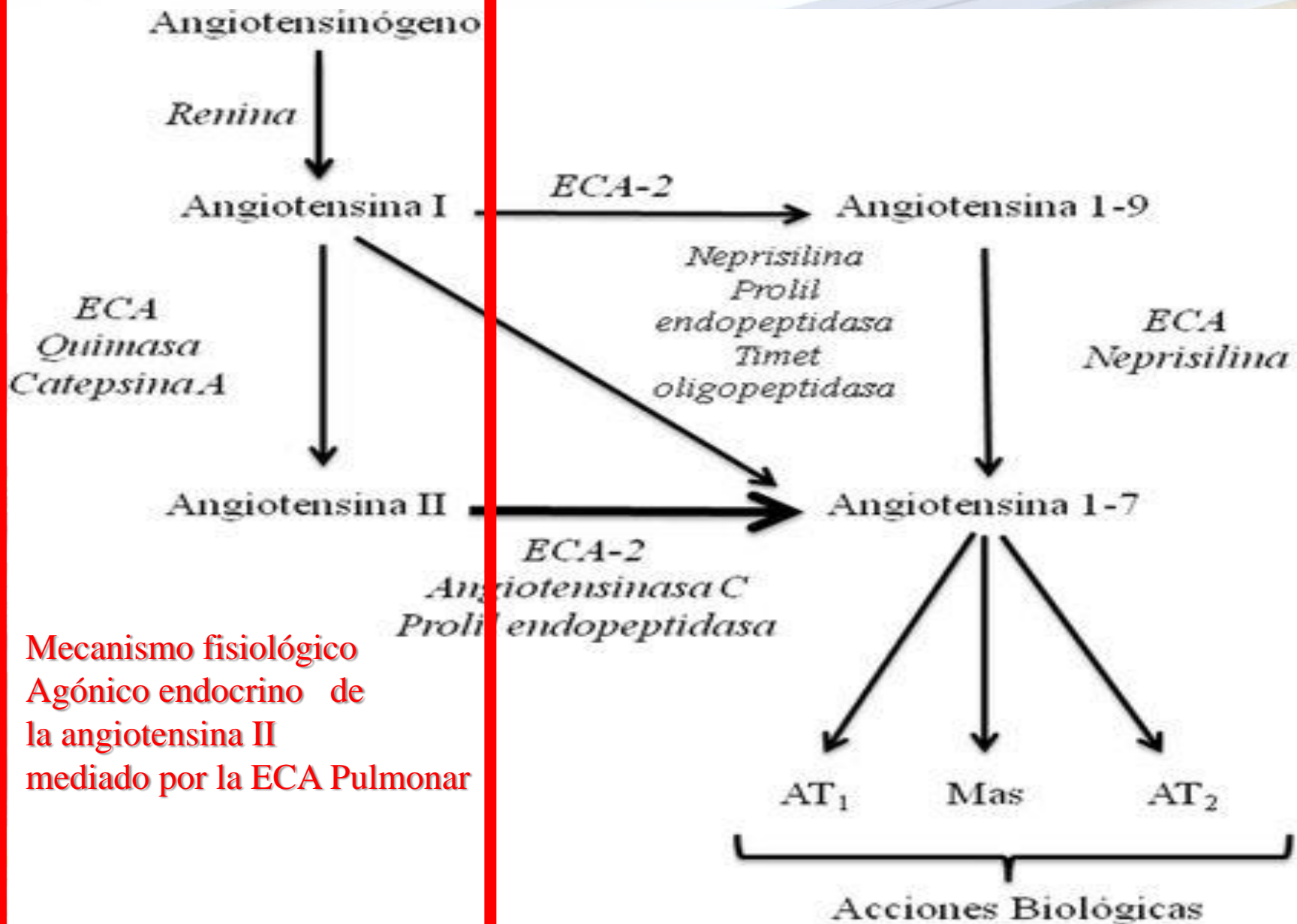


**AT<sub>1</sub>R**  
Vasoconstriction, drinking, sodium appetite, baroreceptor reflex, sexual behavior, cellular growth, stress, depression, seizure, gastric ulceration, alcohol consumption, diabetes, Parkinson's disease, Alzheimer's disease

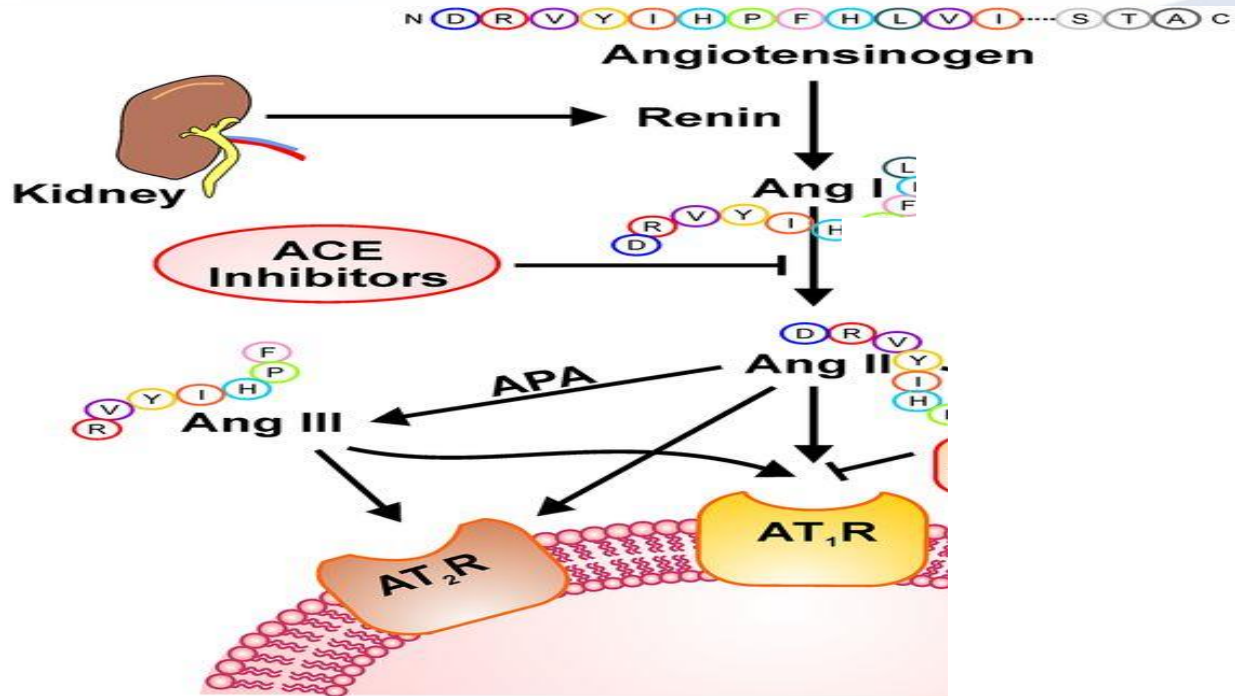
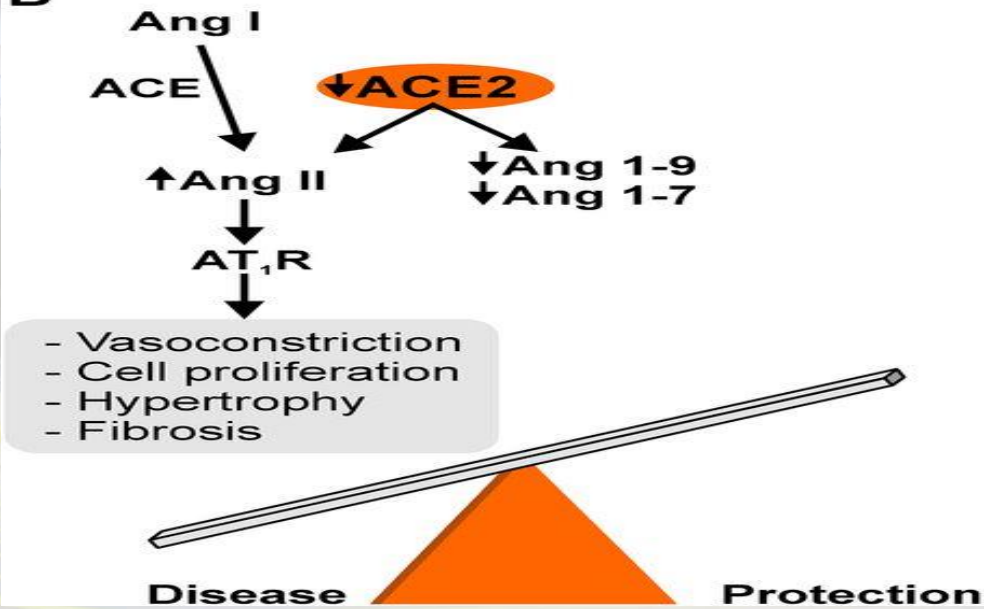
**AT<sub>2</sub>R**  
Vasodilation, anti-proliferation, cerebroprotection, drinking

**AT<sub>4</sub>R**  
Blood flow, cerebroprotection, seizure, memory, Alzheimer's disease, Parkinson's disease

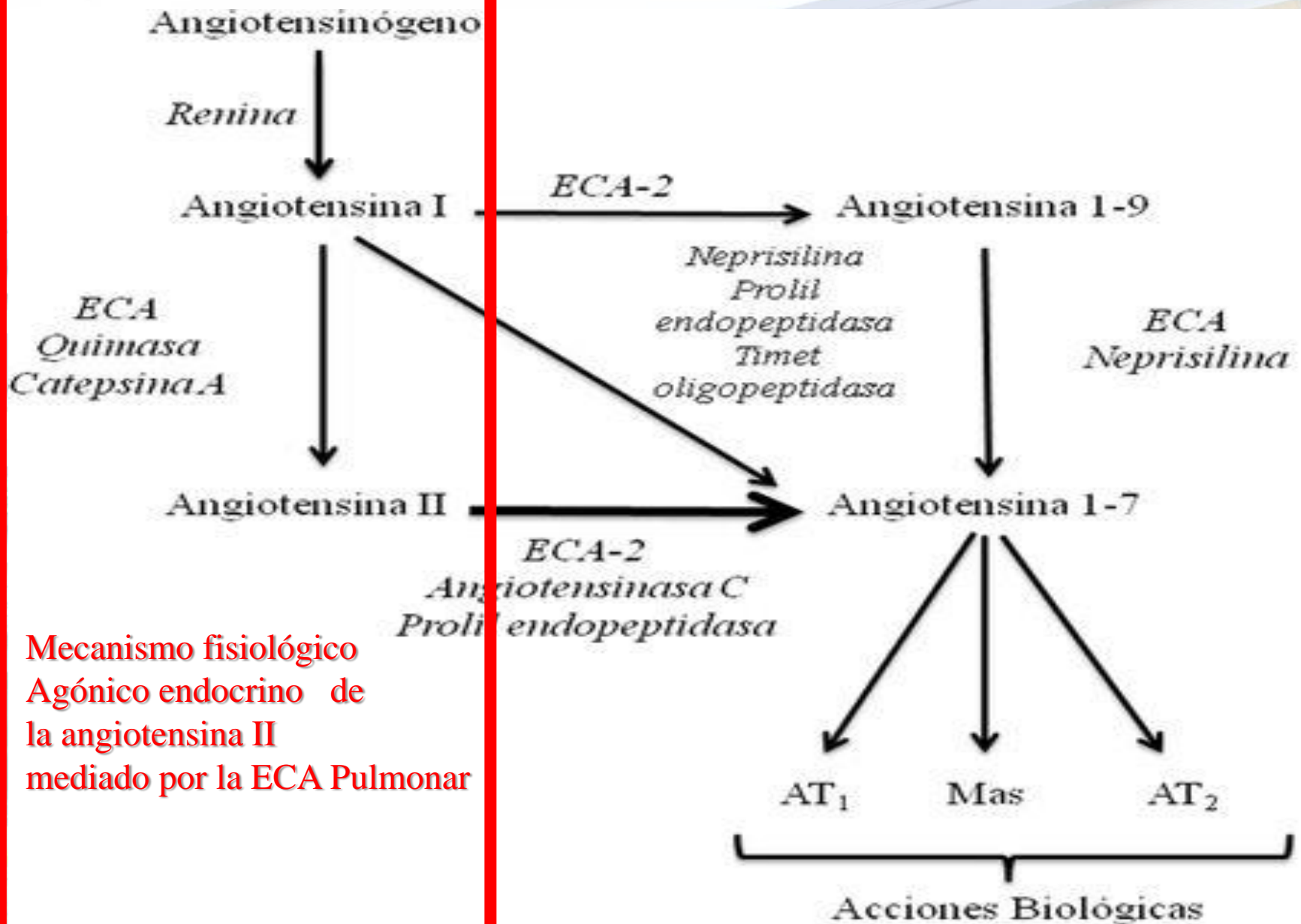
**Mas R**  
Anti-inflammatory, anti-fibrotic, facilitates glucose utilization and decreases insulin resistance, facilitates hippocampal LTP



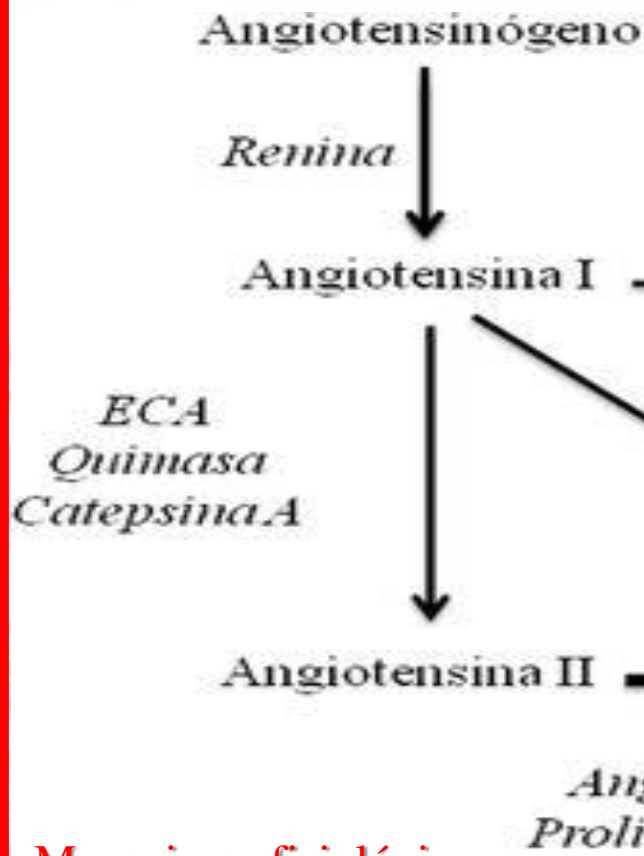
Mecanismo fisiológico  
 Agónico endocrino de  
 la angiotensina II  
 mediado por la ECA Pulmonar

**A****B**



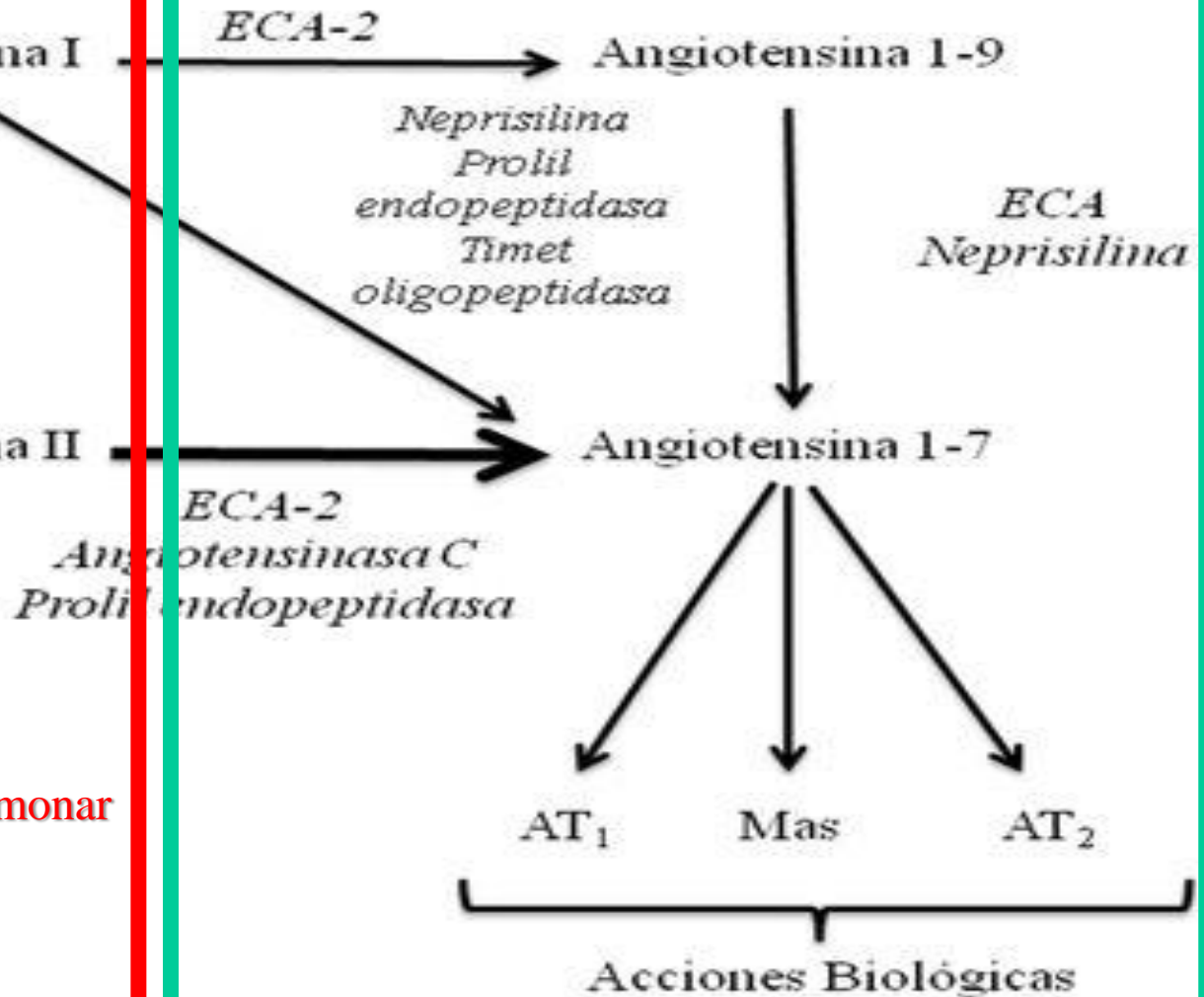


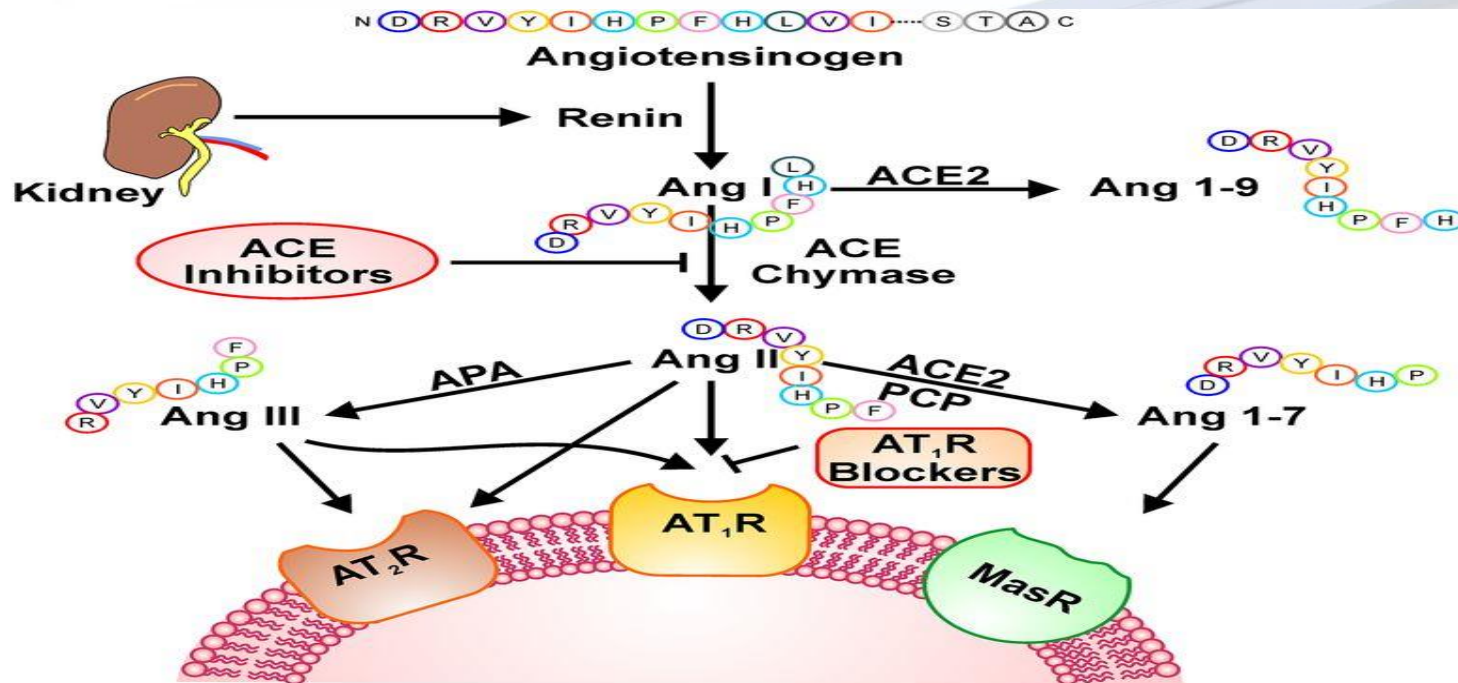
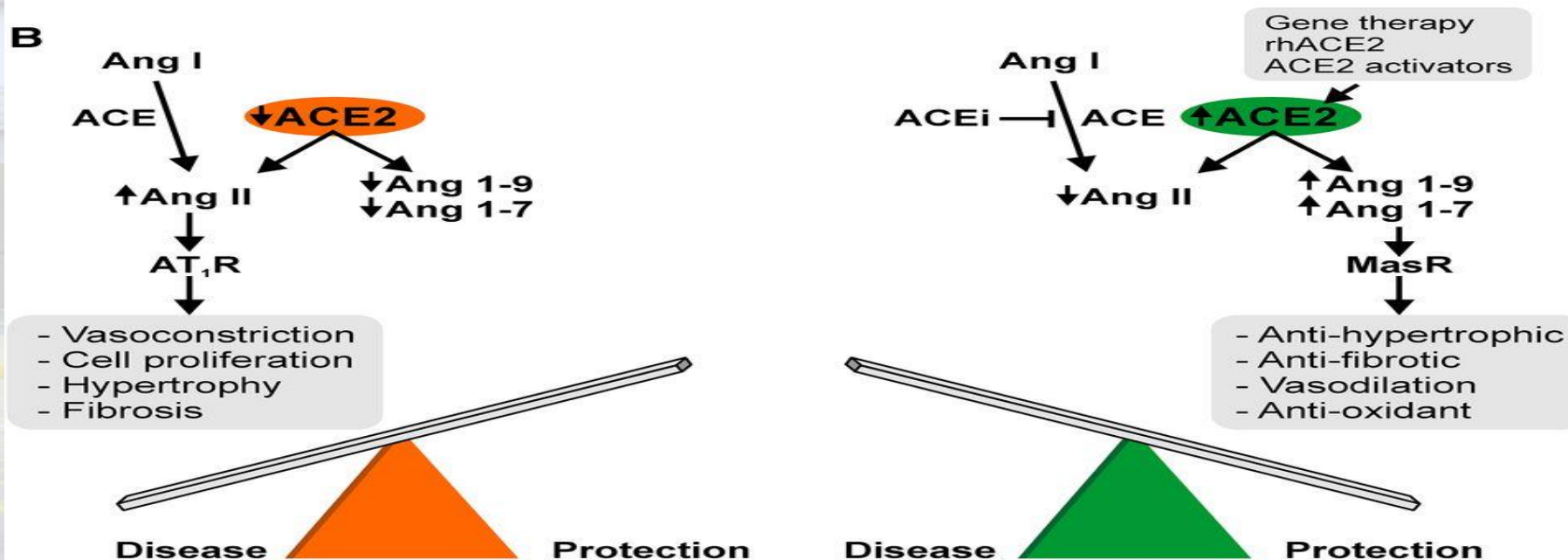
Mecanismo fisiológico  
 Agónico endocrino de  
 la angiotensina II  
 mediado por la ECA Pulmonar



Mecanismo fisiológico  
Agónico endocrino de  
la angiotensina II  
mediado por la ECA Pulmonar

Mecanismo fisiológico antagónico a la  
angiotensina II mediado por la ECA tisular



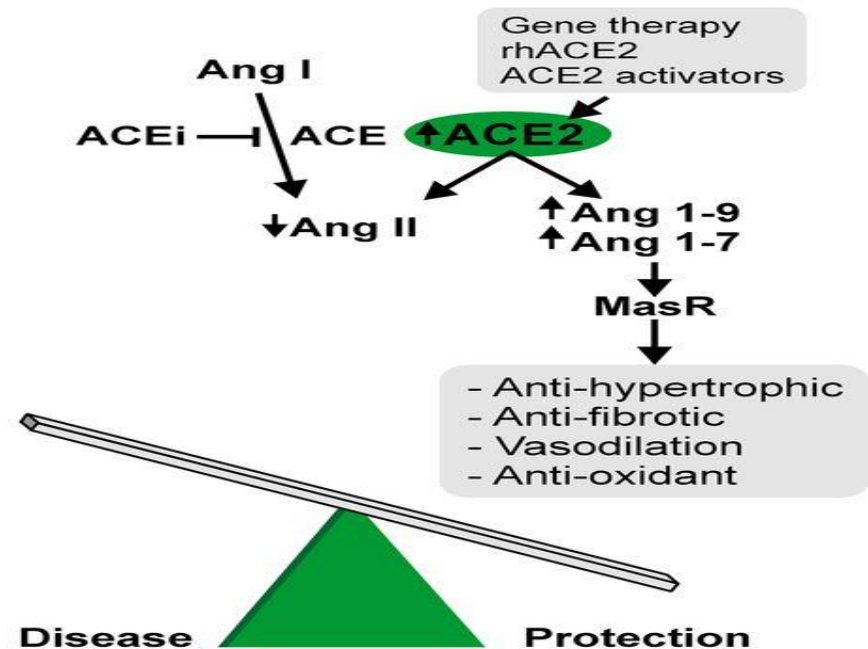
**A****B**



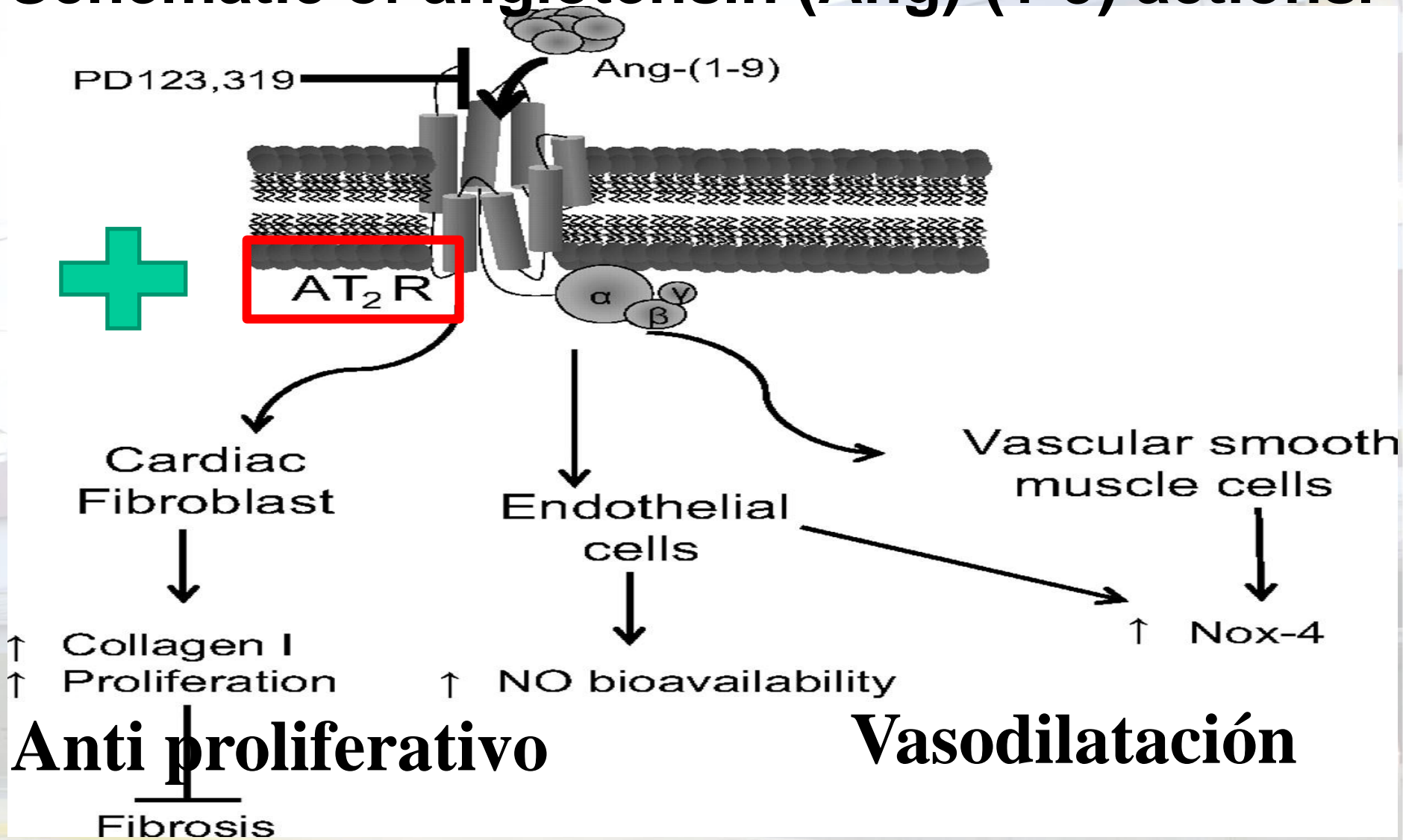
# TIPOS DE ANGIOTENSINA 1

• 1-9 + AT2

• 1-7 - AT1 + MAS



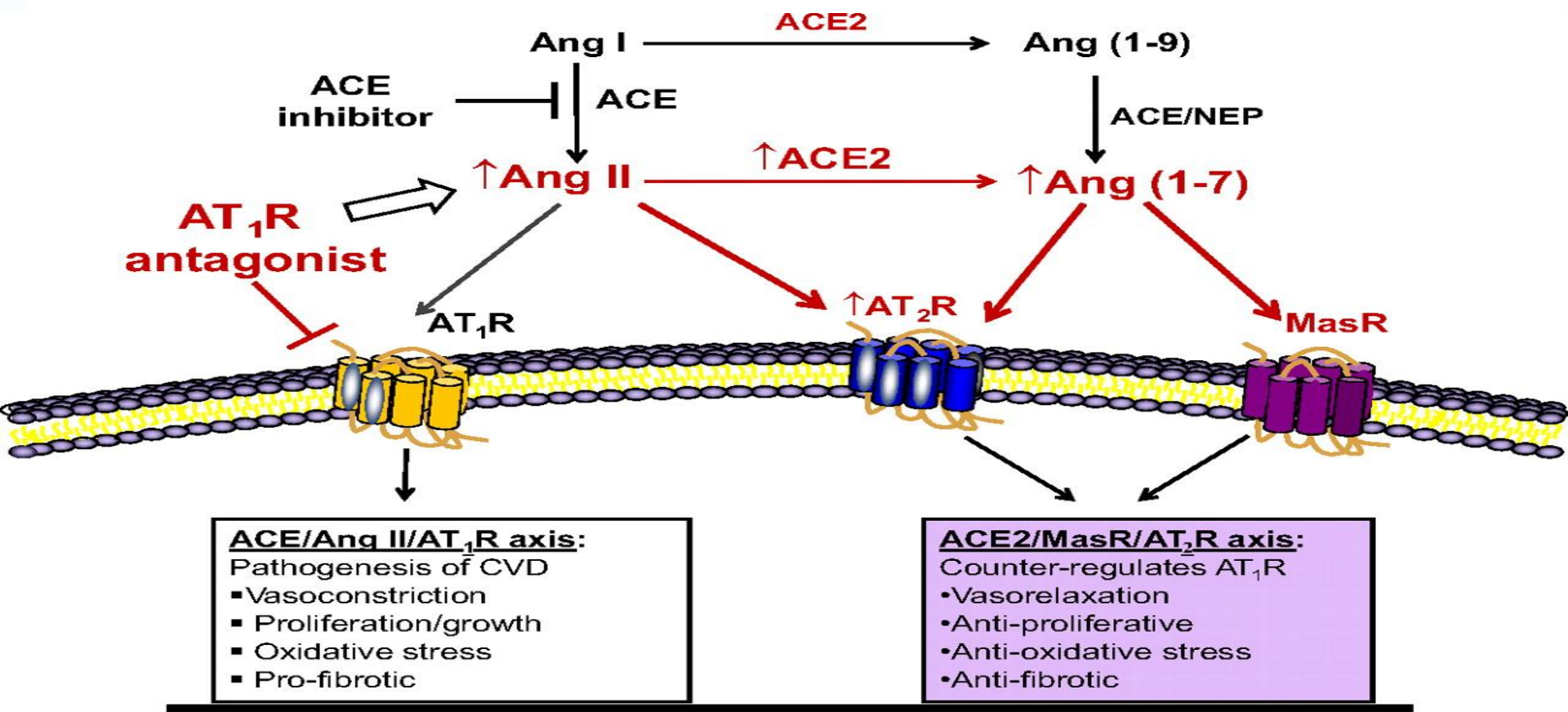
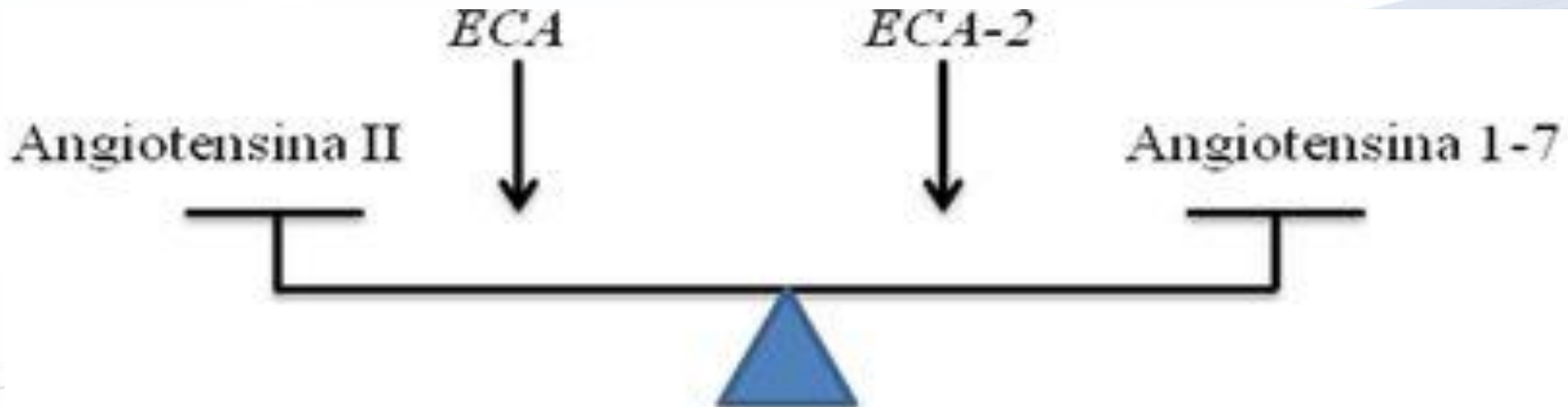
# Schematic of angiotensin (Ang)-(1-9) actions.

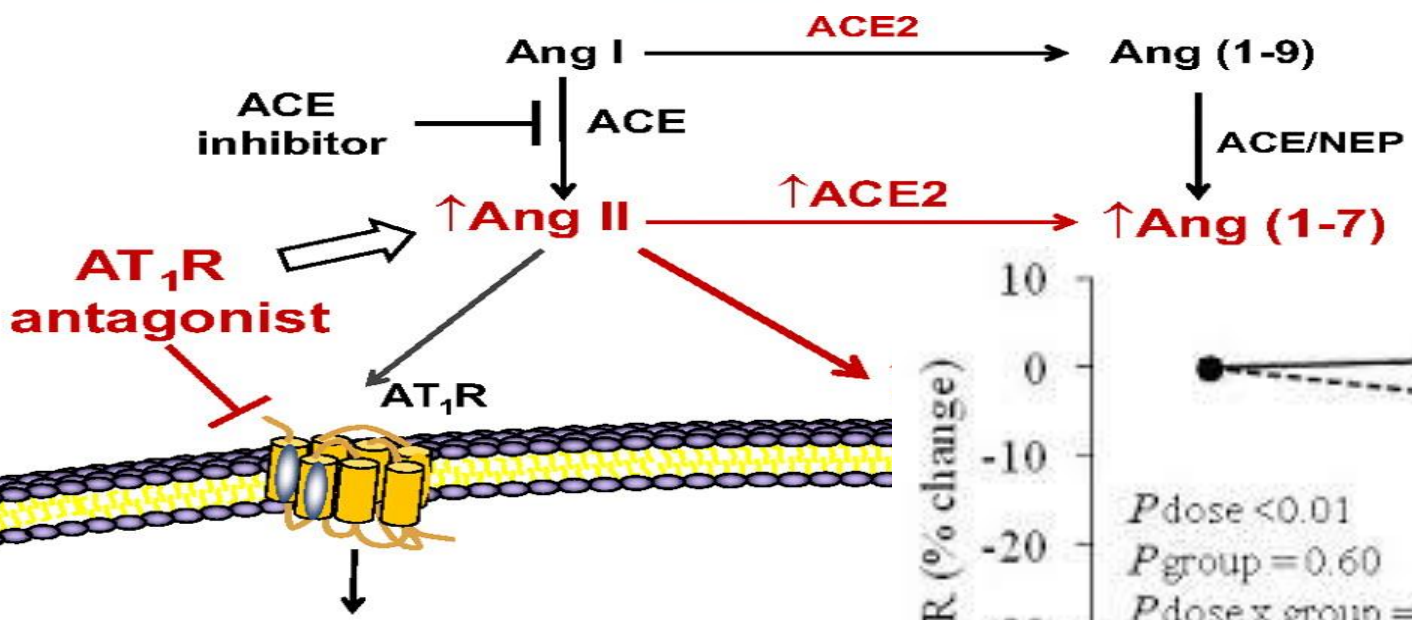
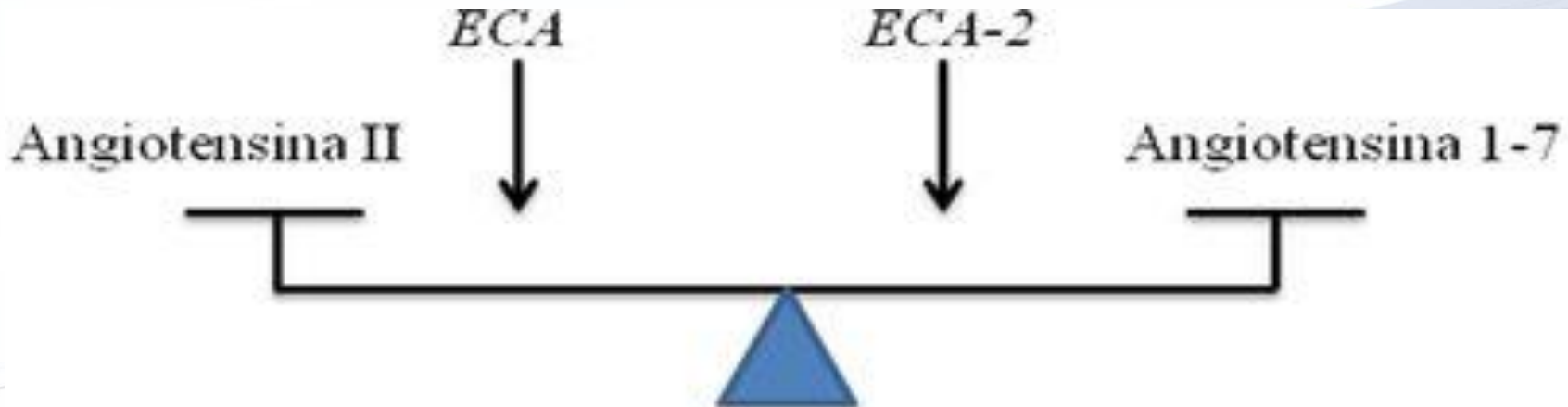


Monica Flores-Munoz et al.  
Hypertension. 2012;59:300-307



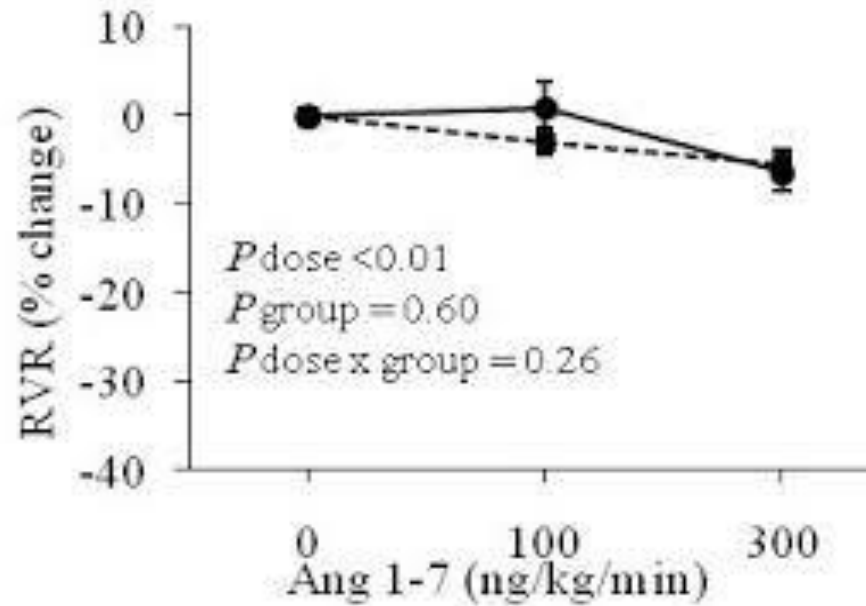




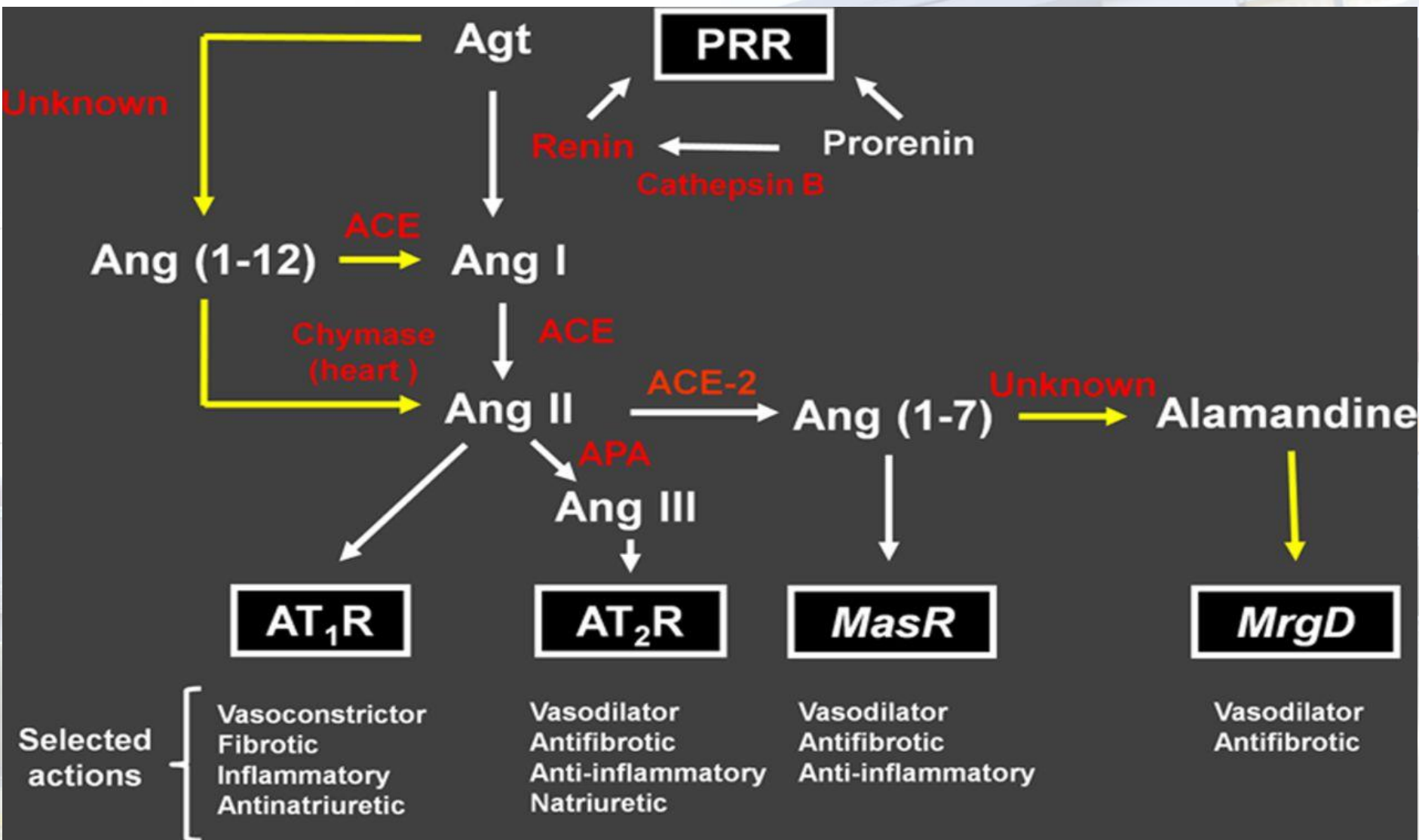


**ACE/Ang II/AT<sub>1</sub>R axis:**  
 Pathogenesis of CVD

- Vasoconstriction
- Proliferation/growth
- Oxidative stress
- Pro-fibrotic



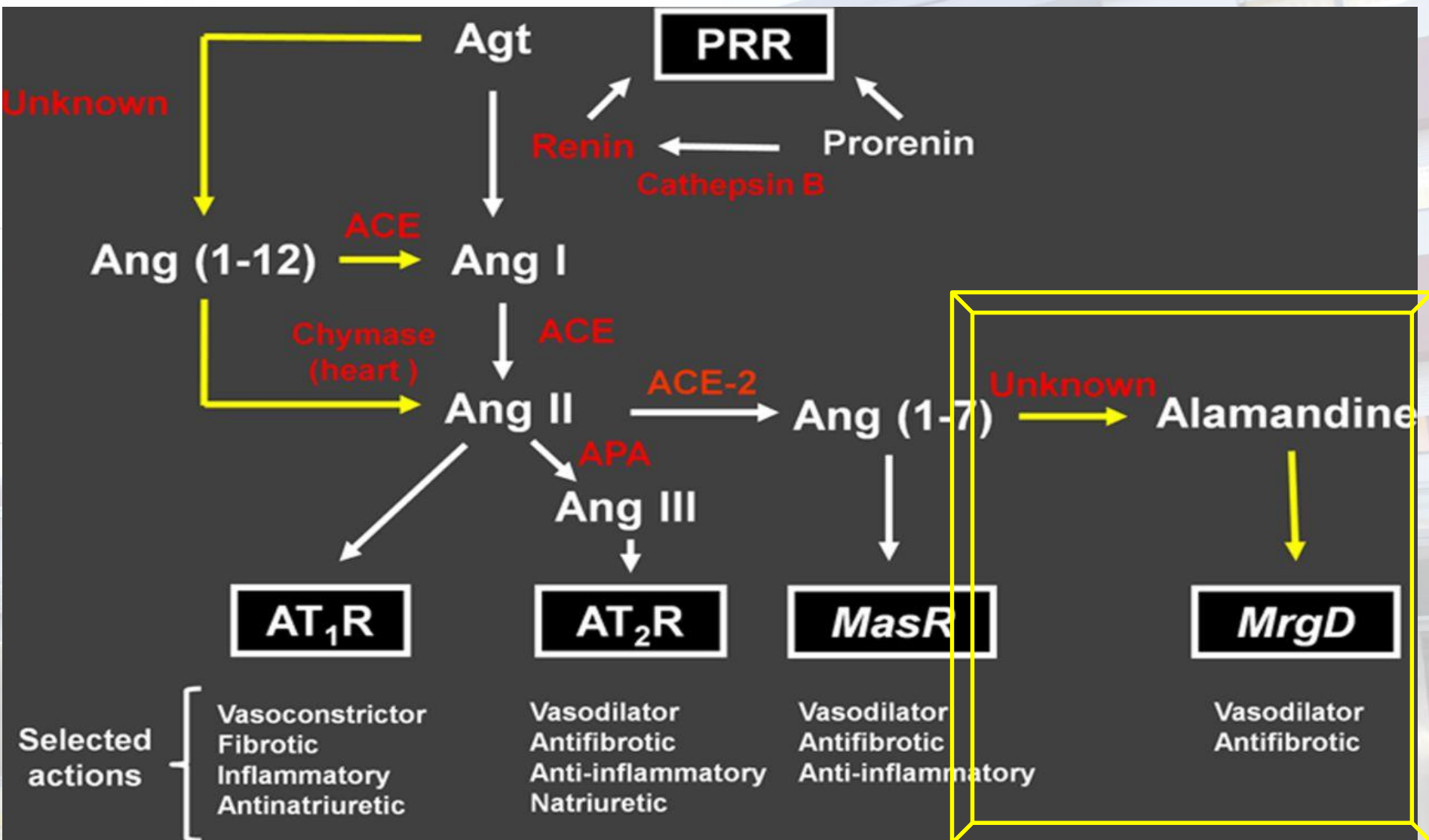
Schematic depiction of the renin–angiotensin system components and selected actions.



Robert M. Carey Hypertension. 2015;62:818-822



Schematic depiction of the renin–angiotensin system components and selected actions.



Robert M. Carey Hypertension. 2015;62:818-822

Los Bloqueantes AT1  
actúan igual que la  
angiotensina 1-7 y 1-9  
favoreciendo la acción  
autocrina  
cardiovascular

# *Antagonistas del receptor $AT_1$*

## *Valsatrán , Losartan , Ibersartan*



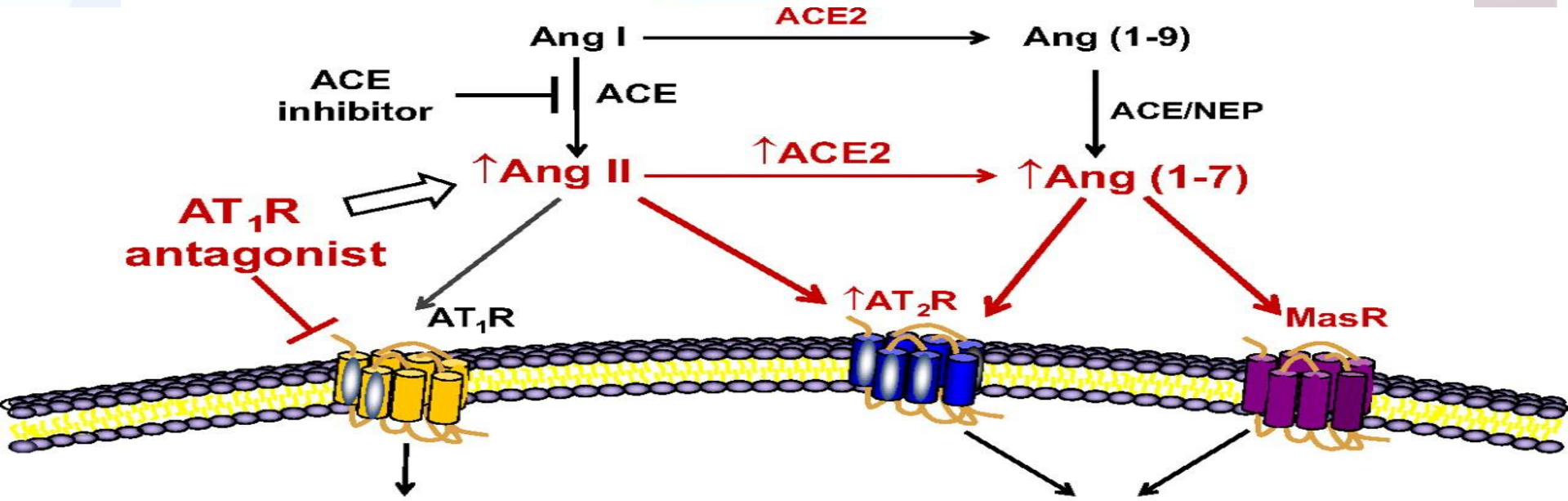
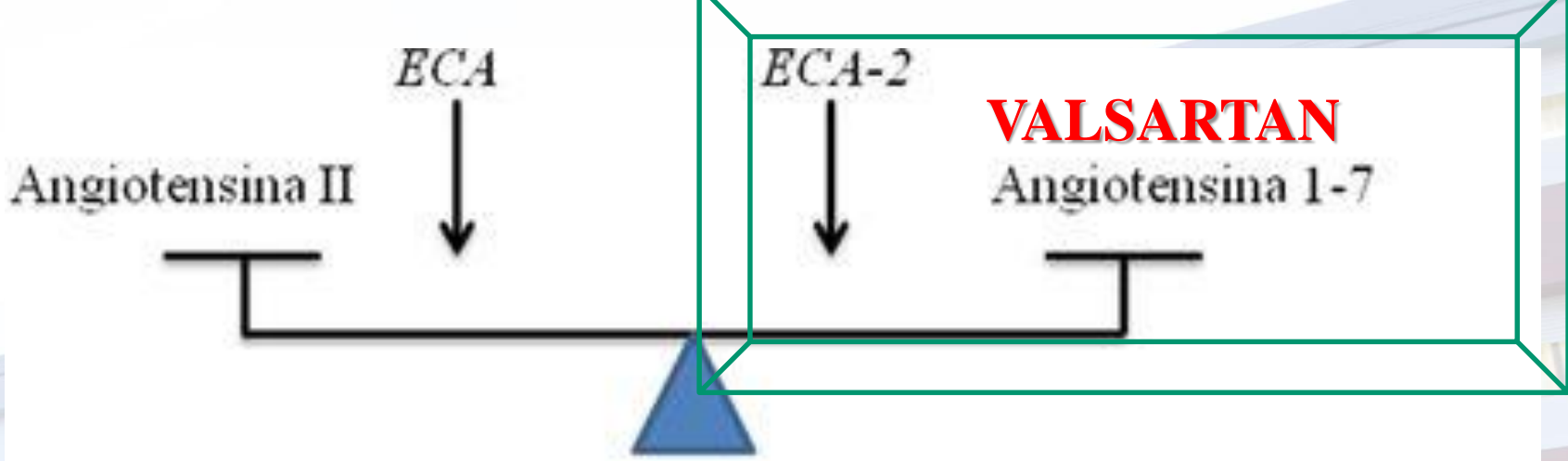
- Vasoconstricción
- Activación NADPH oxidasa
- Actividad promotora de crecimiento

**Endotelio disfuncional**

- Vasorelajación
- Activación NOS III
- Liberación BK endógena
- Modulador del crecimiento

**Endotelio funcional**





**ACE/Ang II/AT<sub>1</sub>R axis:**  
 Pathogenesis of CVD

- Vasoconstriction
- Proliferation/growth
- Oxidative stress
- Pro-fibrotic

**ACE2/MasR/AT<sub>2</sub>R axis:**  
 Counter-regulates AT<sub>1</sub>R

- Vasorelaxation
- Anti-proliferative
- Anti-oxidative stress
- Anti-fibrotic

5 minutos ...



# Angiotensina II



# RECONOCIMIENTO A NUESTROS MAYORES



Taquini AC, Braun-Menéndez E. Liberación de sustancia vasoconstrictora en el riñón completamente isquemiado. *Revista Sociedad Argentina Biología* 1938; 14: 422-9.

<b>Año</b>	<b>Autores</b>	<b>Descubrimiento</b>	<b>Referencia</b>
1898	Tigerstedt R, Bergman G.	Función presora de la renina, extraída de la corteza renal	1
1909	Janeway TC.	Aumento de la presión arterial mediante oclusión de ramas de la arteria renal y nefrectomía contralateral	4
1931	Volhard F.	Sugiere mecanismo humoral en la hipertensión arterial	10
1934	Goldblatt H.	Modelo experimental de hipertensión arterial mediante oclusión de la arteria renal	5
1937	Fasciolo JC, Houssay BA.	Aumento de la tensión arterial en perros tras el implante a nivel cervical de riñones isquémicos	9
1938	Kohlstaedt KG, Helmer OM, Page IH.	Activación de la renina por un componente del plasma.	25
1938	Taquini AC, Houssay BA.	Acción vasoconstrictora directa de preparados de plasma proveniente de la vena renal de perros hipertensos	16
1939	Braun Menéndez E, Fasciolo JC.	Liberación de sustancia vasoconstrictora en isquemia aguda.	18
1939	Braun-Menéndez E, Fasciolo JC, Leloir LF, Muñoz JM.	Se aisló la hipertensina y se propone un mecanismo enzimático para su formación	21
1940	Page IH, Helmer OM.	Aíslan la angiotonina, proponen un mecanismo enzimático, donde la renina es la enzima y el activador de la renina el sustrato	27
1958	Page IH, Braun Menéndez E.	Acuerdan nueva nomenclatura	29
1975	Ondetti MA	Descubrimiento del Captopril	30



Un consenso internacional propuesto por el propio Braun-Menéndez<sup>31</sup> decidió denominarla angiotensina. En 1951 el grupo investigador liderado por Skeggs<sup>32</sup> aisló la «hypertensina» de la sangre dializada del perro con riñón isquémico. Tres años después (1954), ese mismo grupo descubrió, diferenció y aisló las «dos hypertensinas

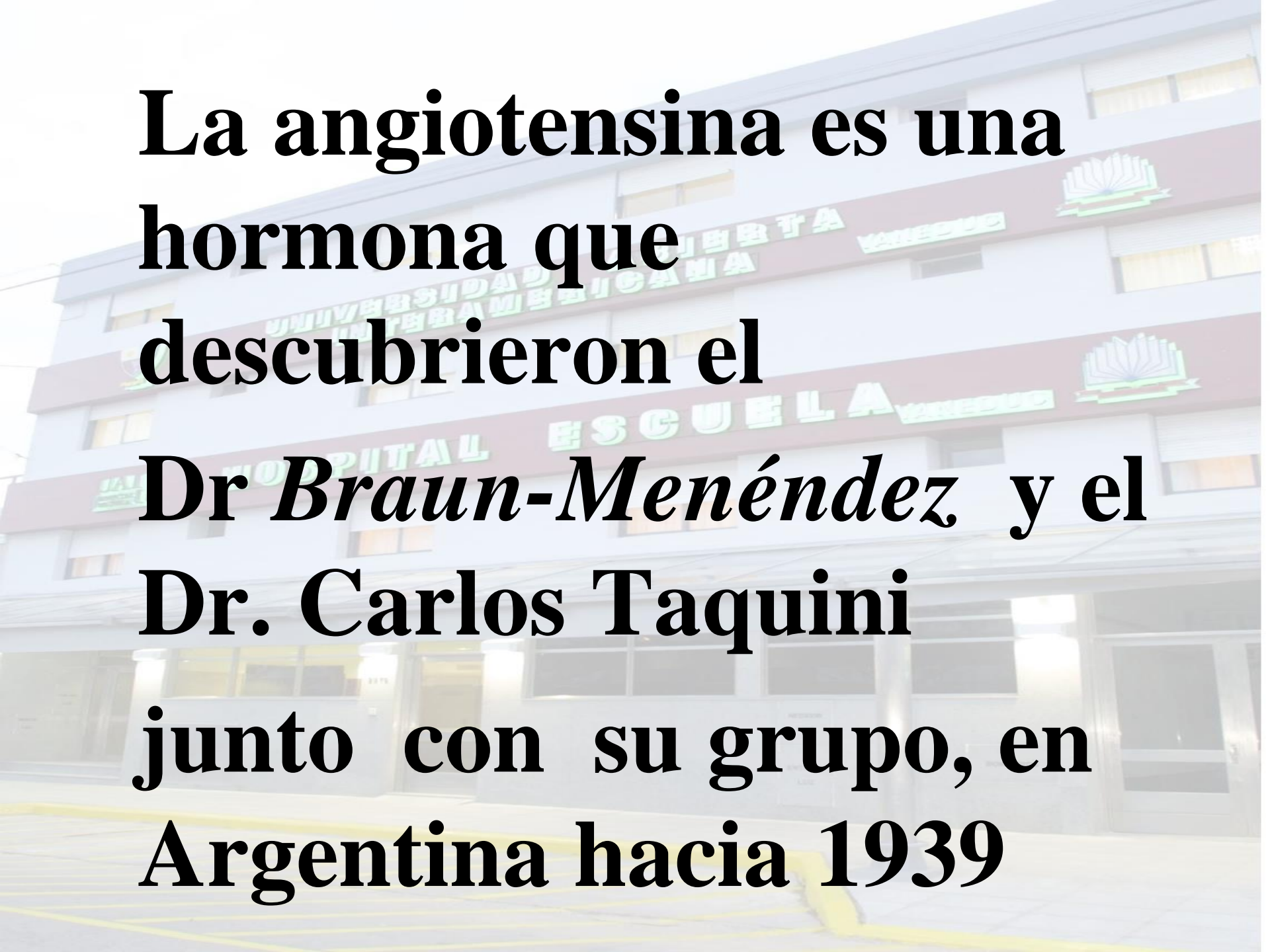
Braun-Menendez E, Page IH.  
Suggested revision of  
nomenclature: Angiotensin.  
Science. 1958;127:242-5.





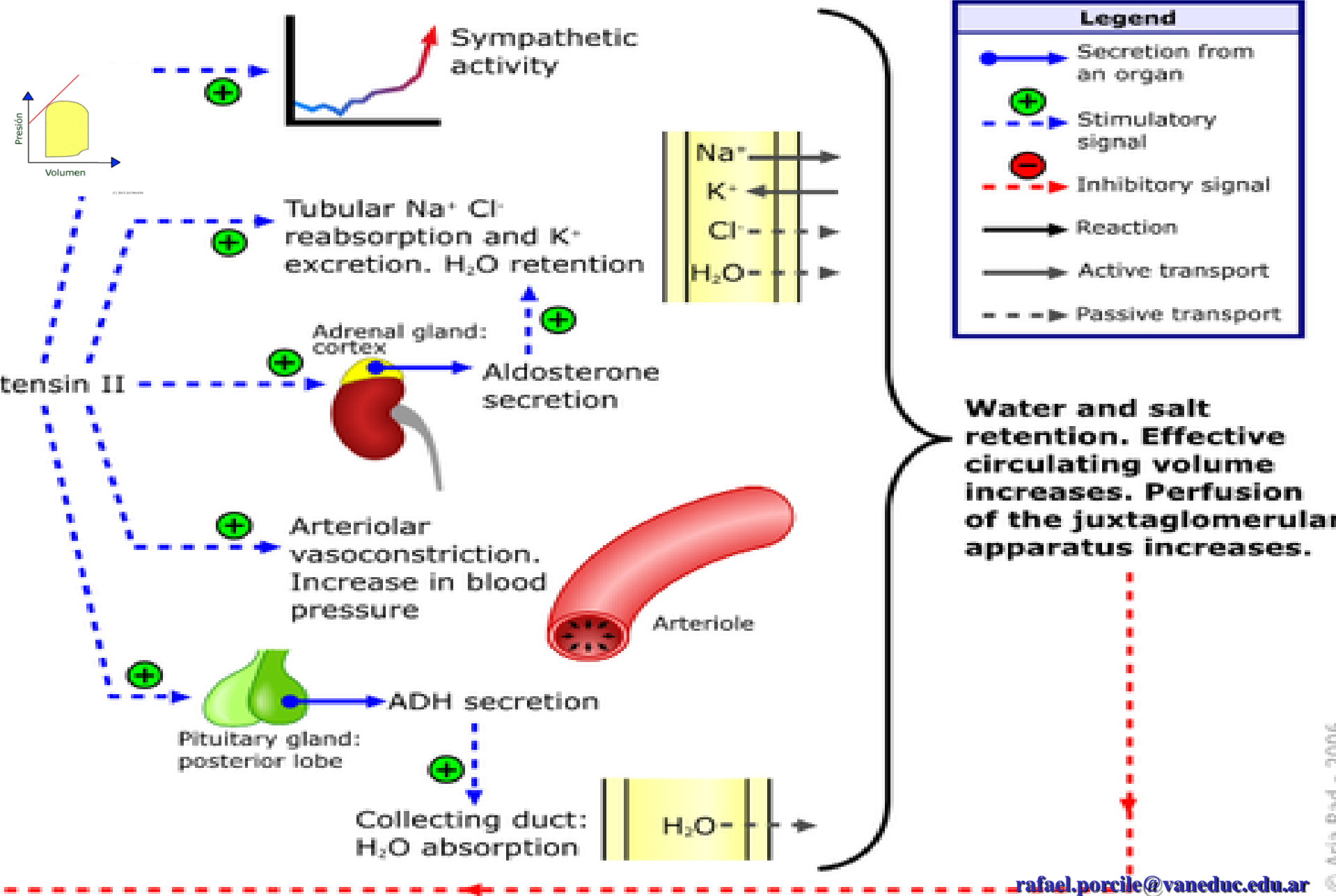
# Alberto Carlos Taquini





**La angiotensina es una  
hormona que  
descubrieron el  
Dr *Braun-Menéndez* y el  
Dr. Carlos Taquini  
junto con su grupo, en  
Argentina hacia 1939**

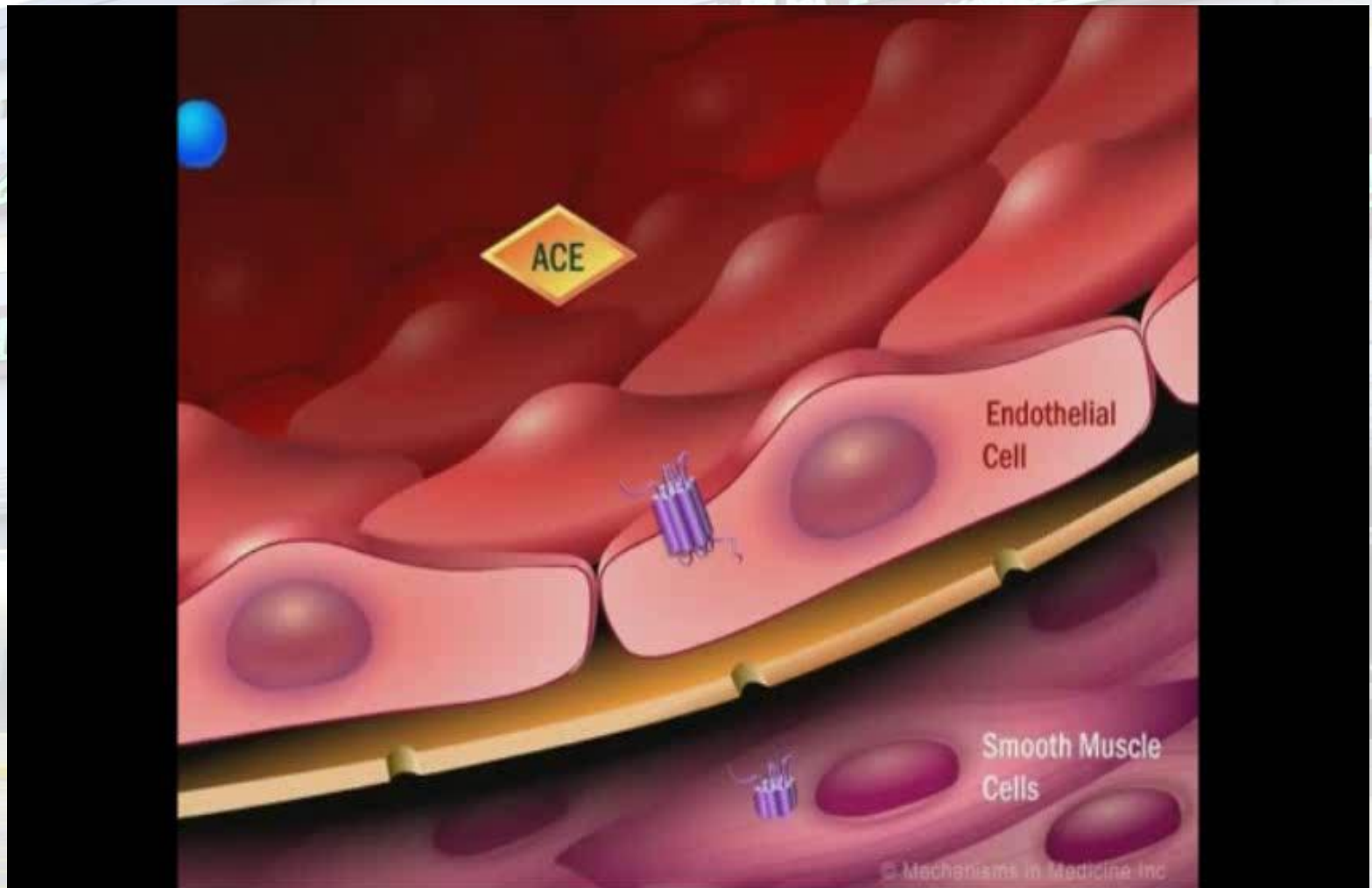
# Aldosterone system





# FUENTES DE ANGIOTENSINA II

## II



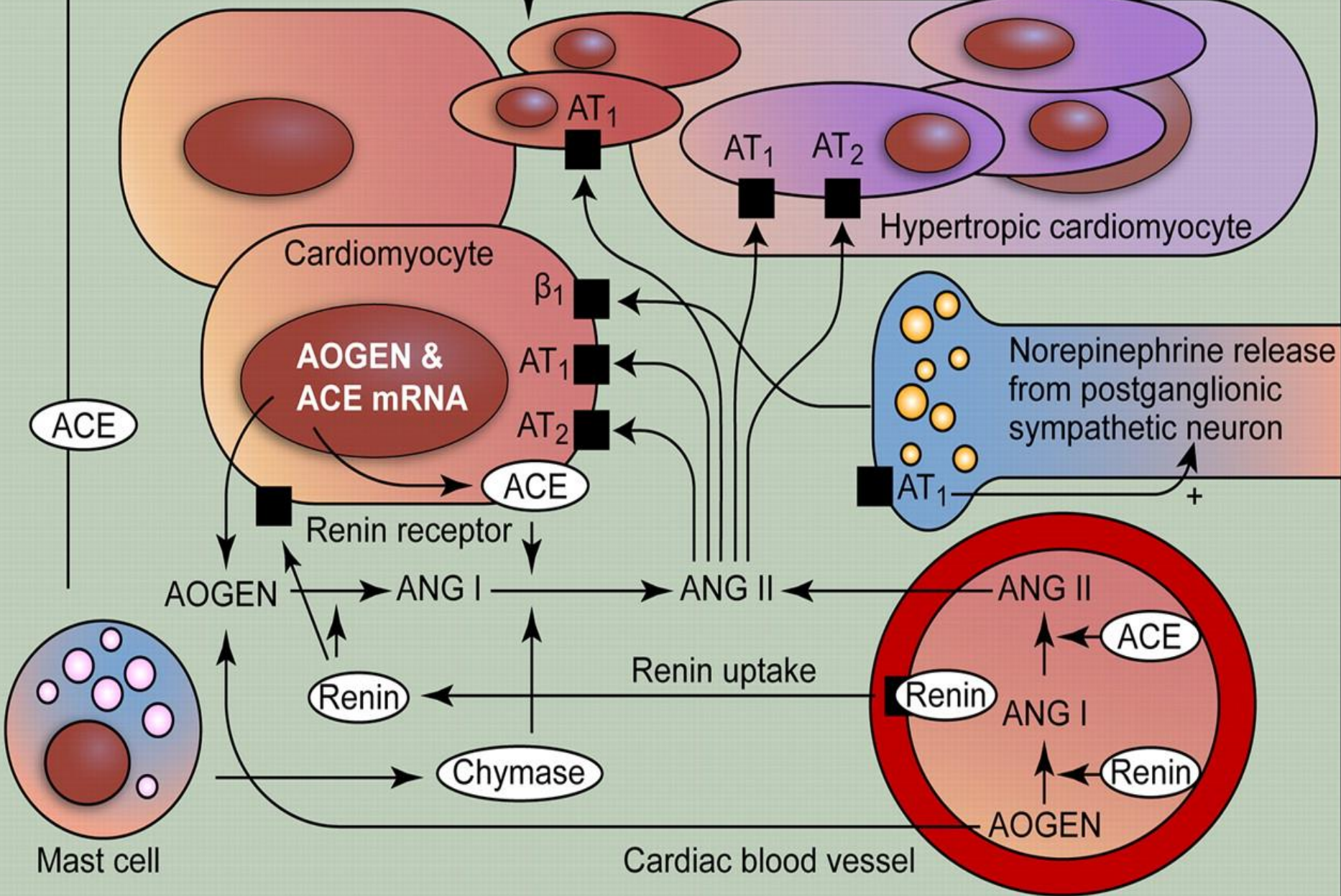
# Funciones de angiotensina II



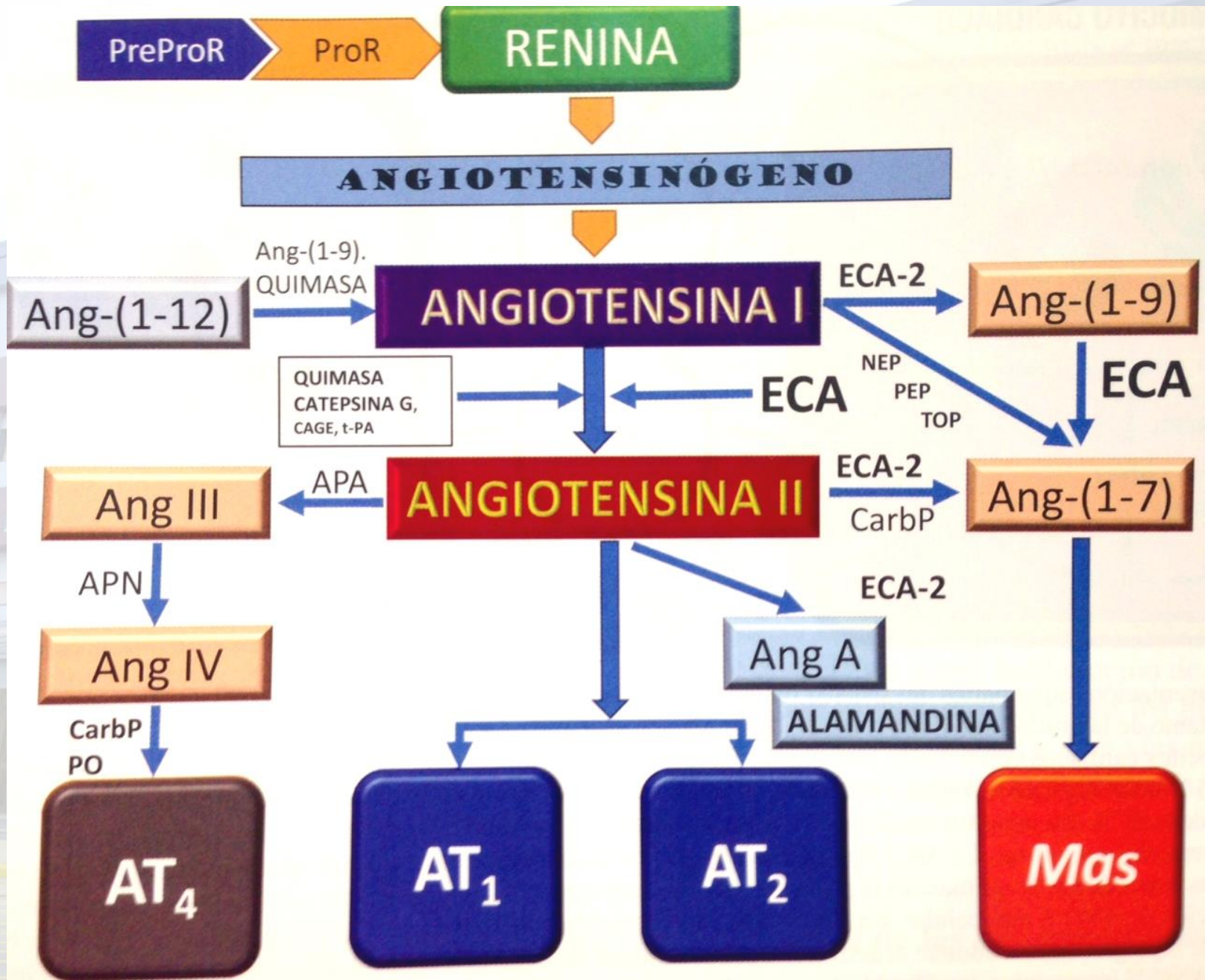
Endocard

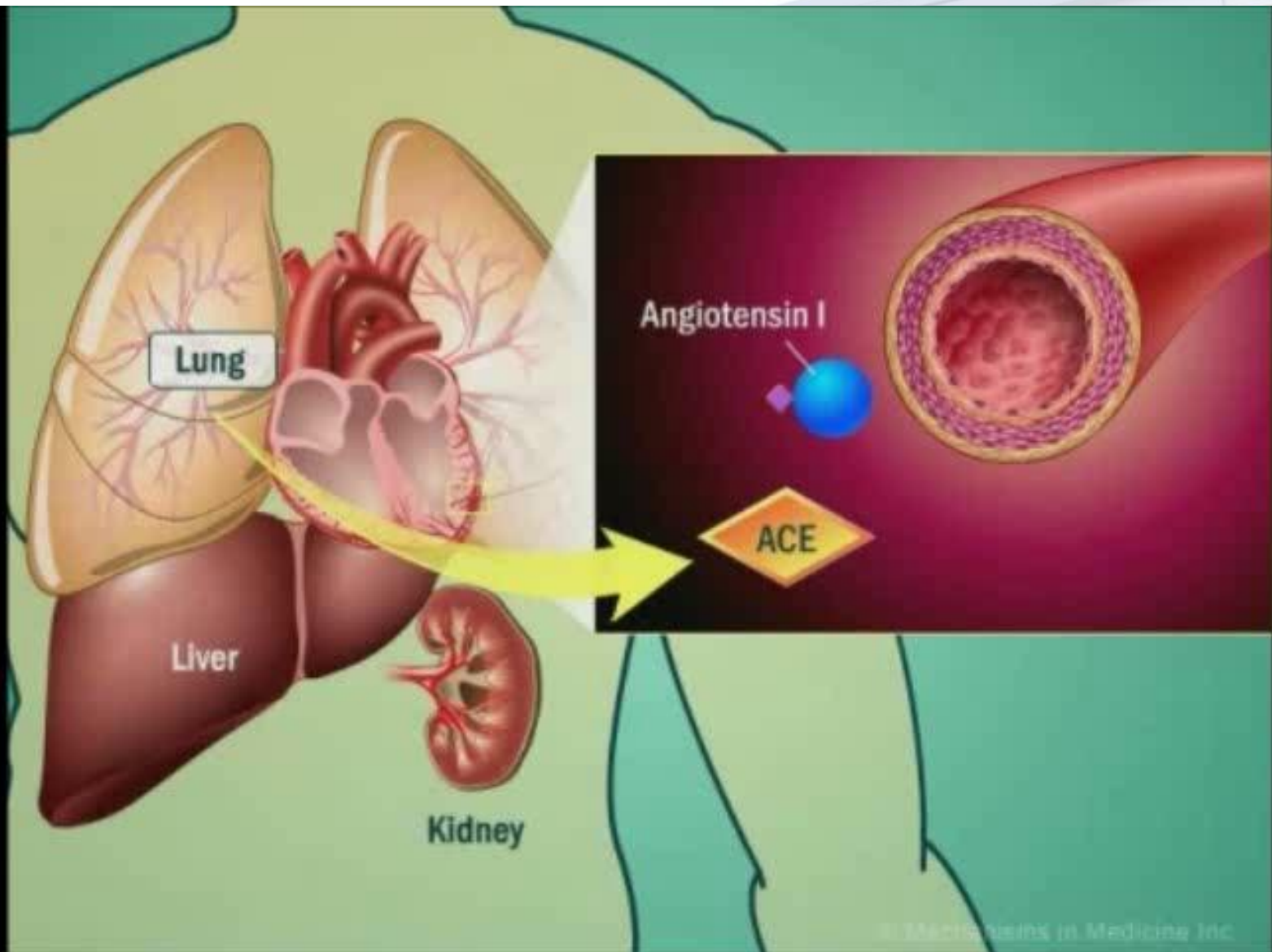
Normal cardiac fibroblasts

Cardiac fibroblasts under pathological conditions















Estímulos

Acetil colina  
ADP  
Bradicinina  
Estrés de  
Cizallamiento  
Glutamato

Calmodulina



Ca



L Arginina



NOs

L-Citrulina

NO



GTP

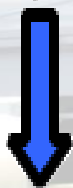
guanilato  
ciclasa



GMP

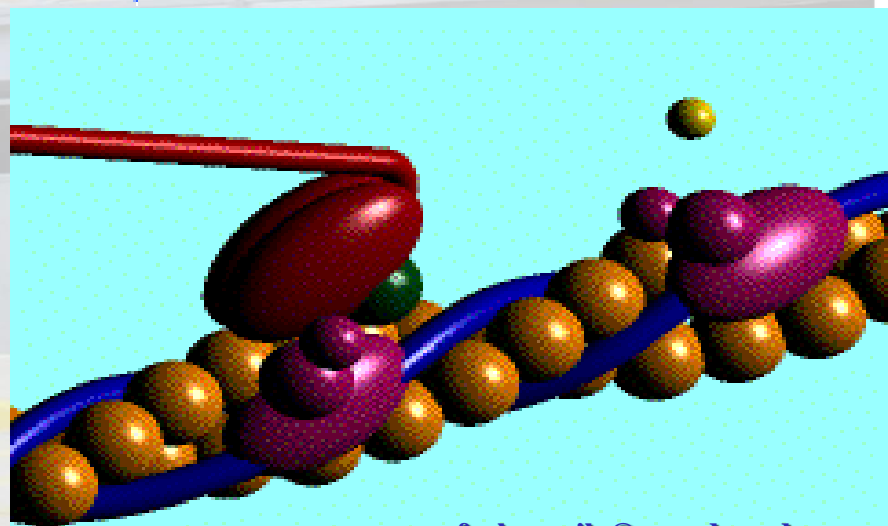


Ingreso de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> a los canales de Ca<sup>++</sup>



RELAJACION  
M.V.L.

Fig. 1 Esquema de la liberación constitutiva del óxido nítrico



# Effects of Ang II at AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> Receptors



**AT<sub>1</sub>**

*Inhibited by ACEIs and ARBs*

**Vasoconstriction**  
**Aldosterone release**  
**Oxidative stress**  
**Vasopressin release**  
**SNS activation**  
**Inhibits renin release**  
**Renal Na<sup>+</sup> & H<sub>2</sub>O reabsorption**  
**Cell growth & proliferation**

**AT<sub>2</sub>**

*Stimulated by ARBs*

**Vasodilation**  
**Antiproliferation**  
**Apoptosis**  
**Antidiuresis/antinatriuresis**  
**Bradykinin production**  
**NO release**



- Vasoconstricción
- Activación NADPH oxidasa
- Actividad promotora de crecimiento

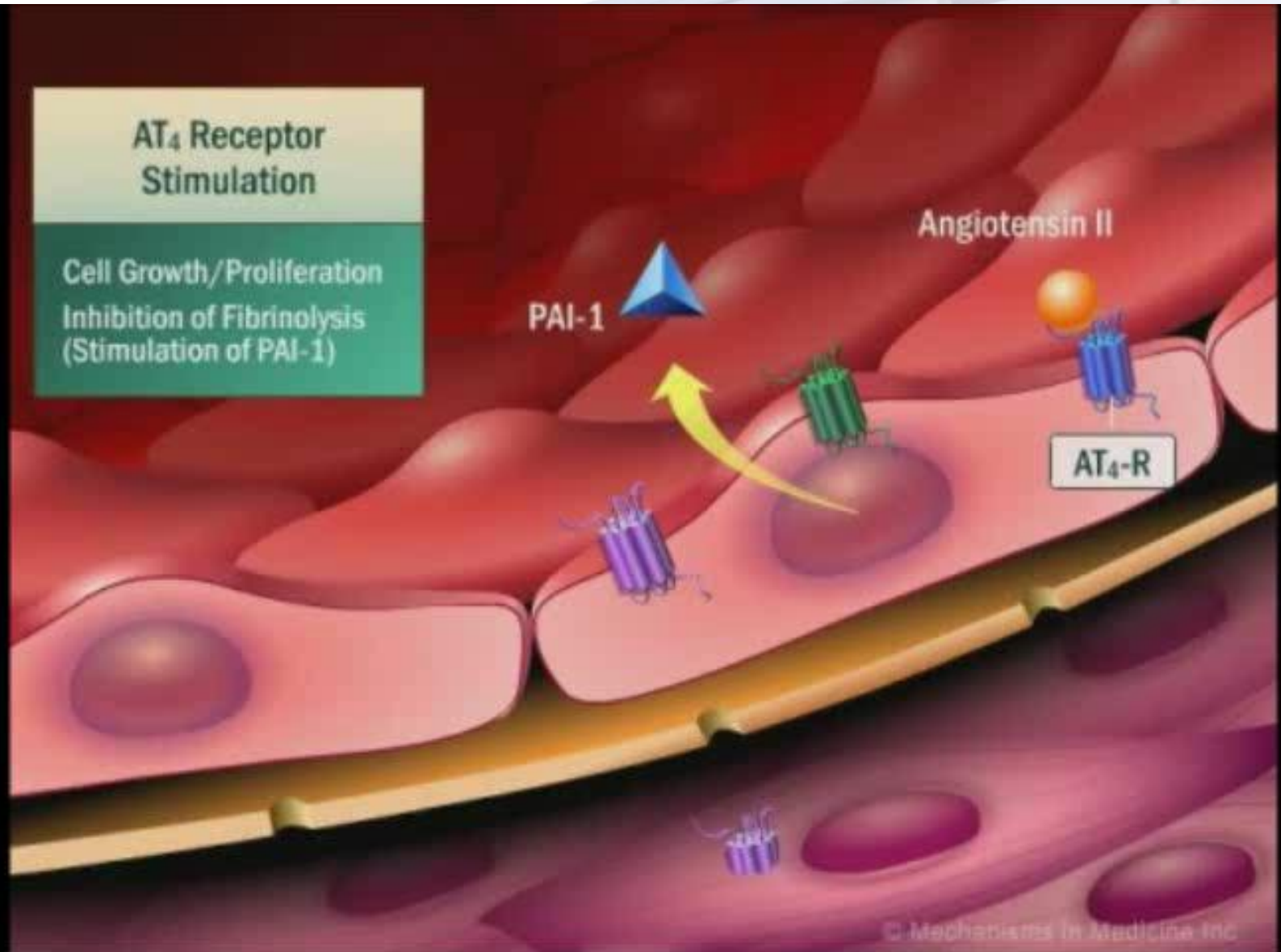
**Endotelio disfuncional**

- Vasorelajación
- Activación NOS III
- Liberación BK endógena
- Modulador del crecimiento

**Endotelio funcional**



# Receptores



## AT<sub>1</sub> Receptor Stimulation

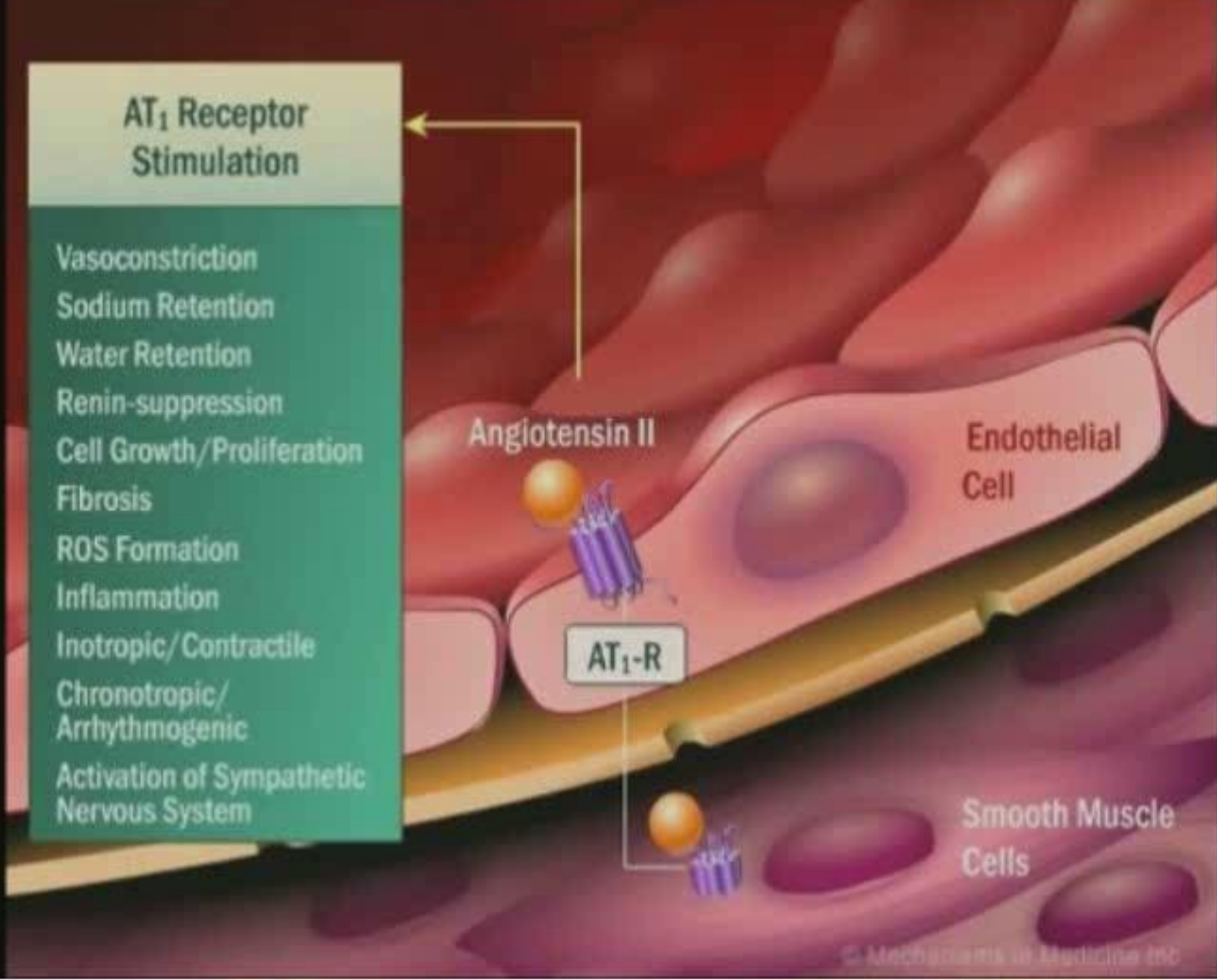
Vasoconstriction  
Sodium Retention  
Water Retention  
Renin-suppression  
Cell Growth/Proliferation  
Fibrosis  
ROS Formation  
Inflammation  
Inotropic/Contractile  
Chronotropic/  
Arrhythmogenic  
Activation of Sympathetic  
Nervous System

Angiotensin II

Endothelial Cell

AT<sub>1</sub>-R


Smooth Muscle Cells



# NUEVOS ACTORES



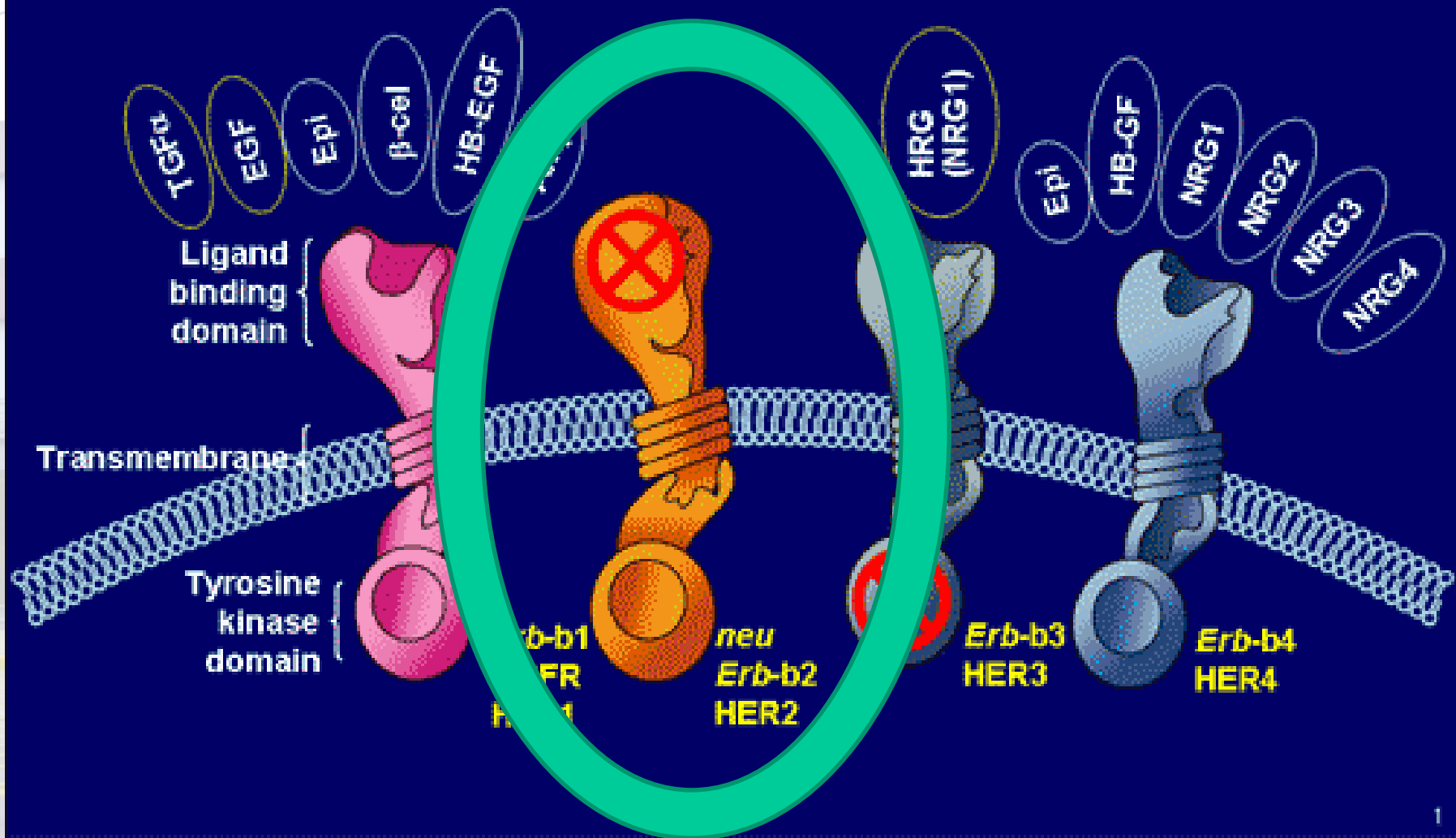


The background image shows a multi-story building with a light blue facade and a dark red horizontal band. The words "HOSPITAL ESCUELA" are written in large, green, illuminated letters across the red band. There are several windows and a glass entrance at the ground level. The text "Neuregulina y receptores" is overlaid in a large, bold, black serif font, and "ERB" is overlaid in a smaller, bold, black serif font below it.

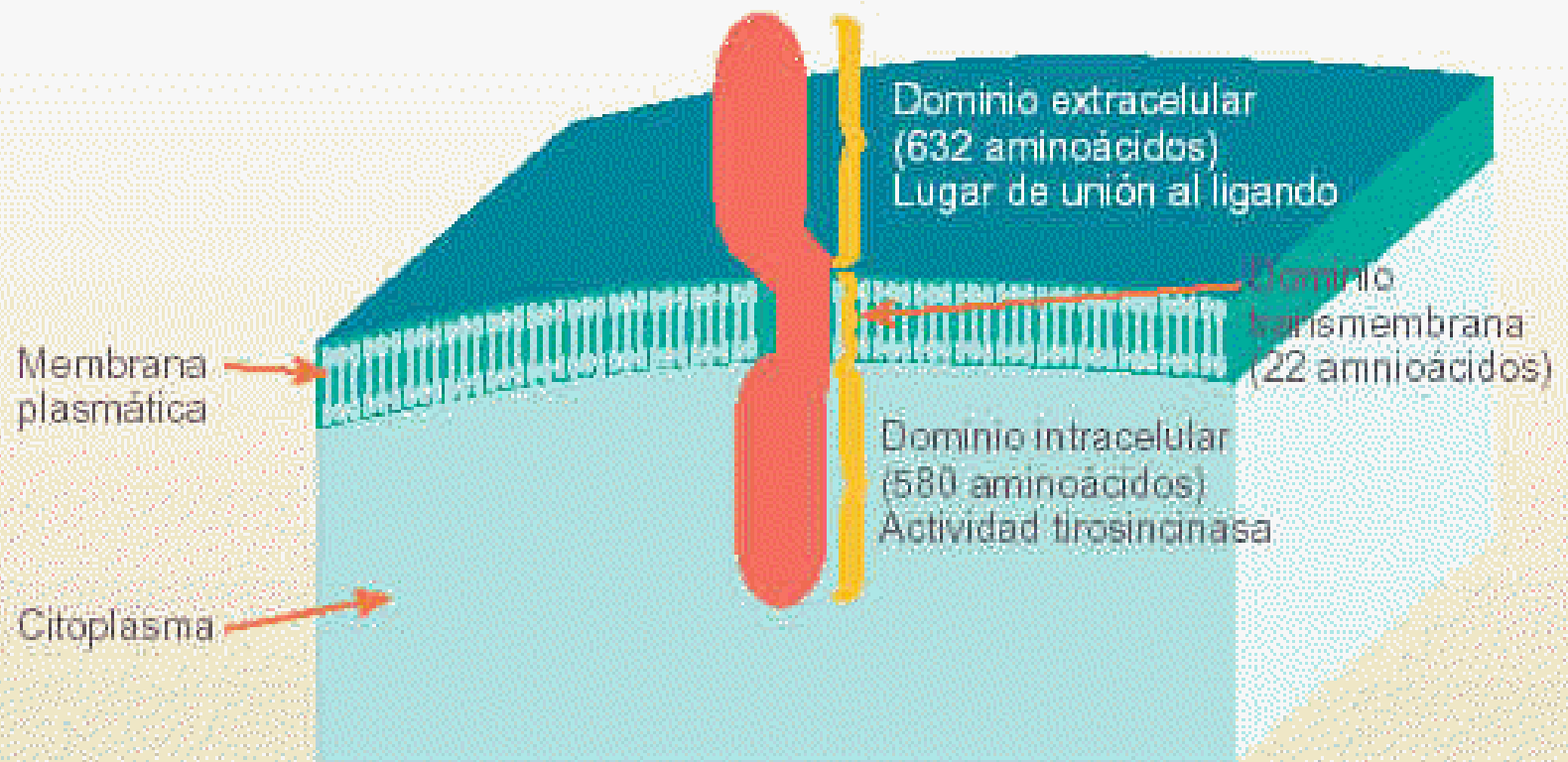
# Neuregulina y receptores

## ERB

# The HER Family



## Modelo de la proteína HER2



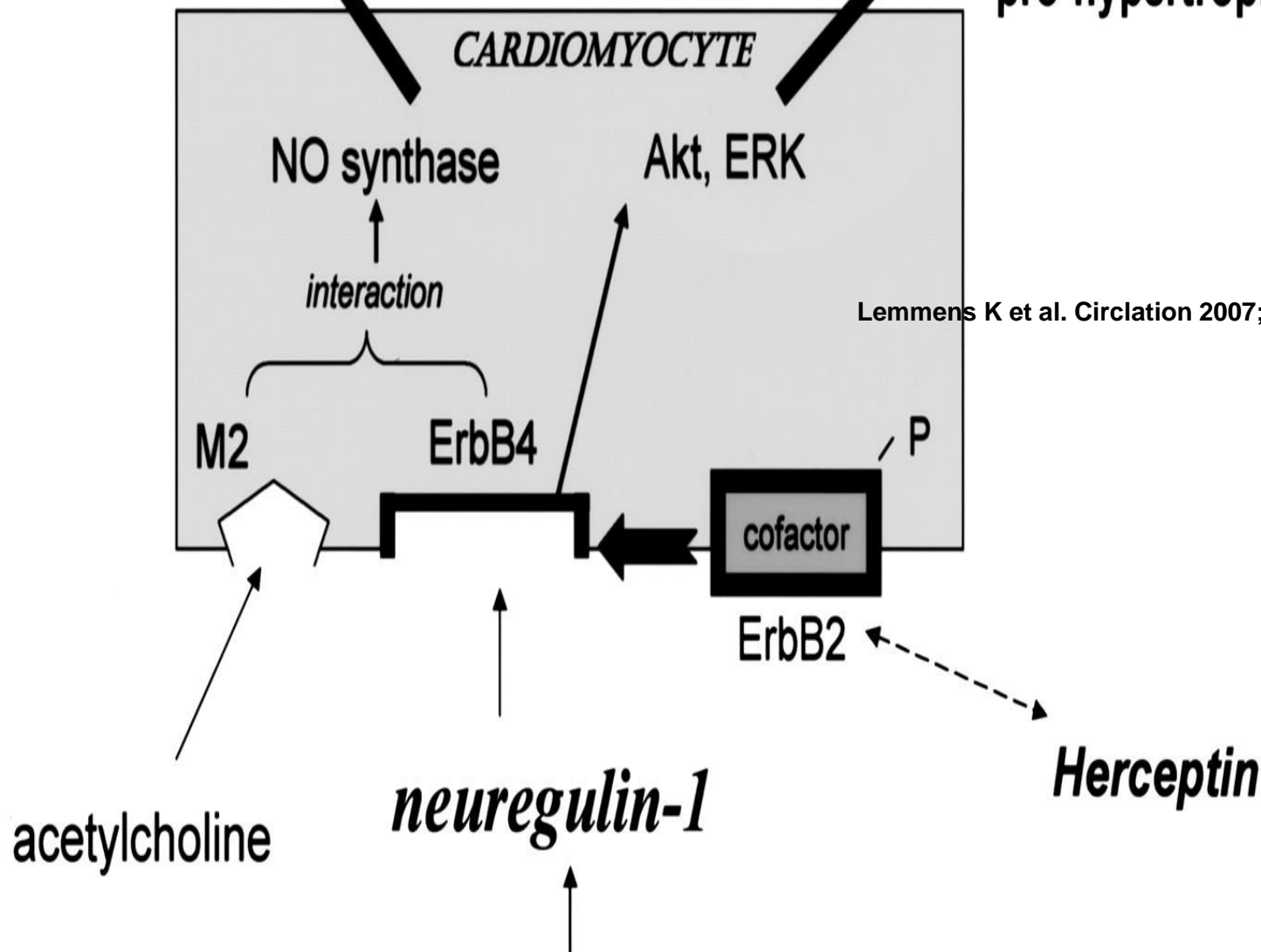


**CONTRACTILITY**

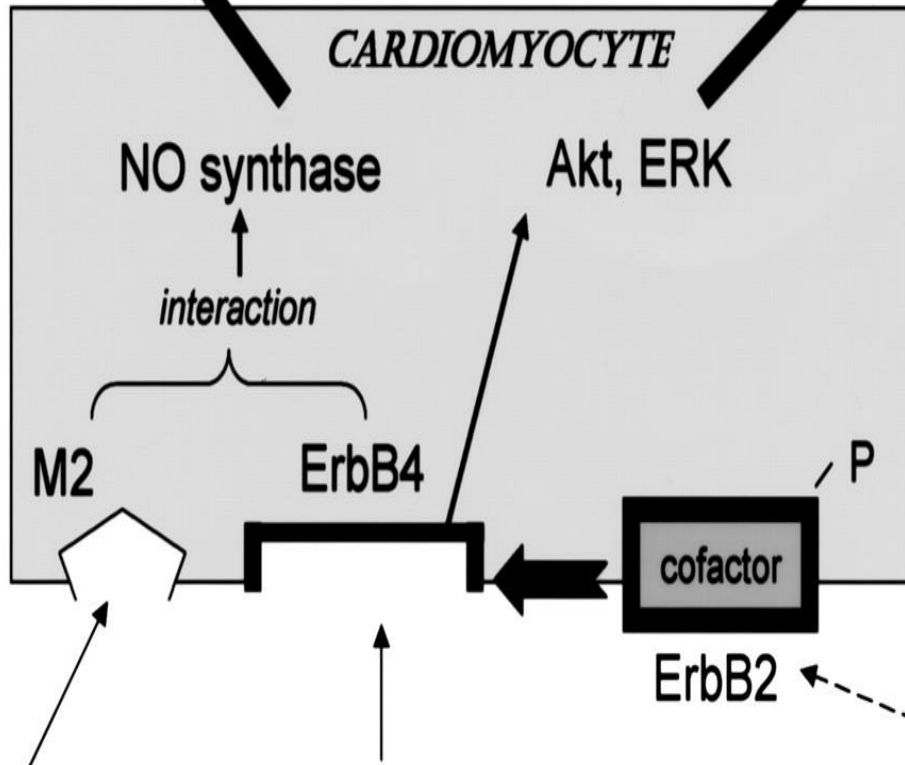
**CELL GROWTH**

anti-adrenergic effects

anti-apoptotic effects  
pro-hypertrophic effects



pro-hypertrophic effects

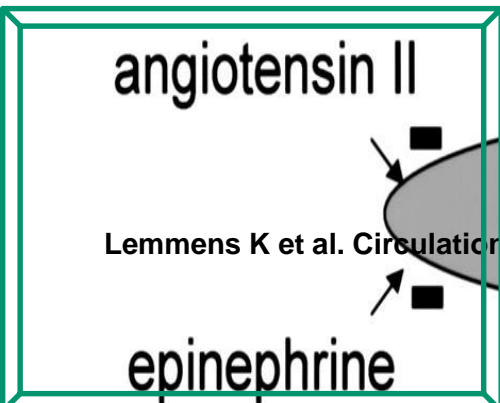


**La**  
**angiotensina**  
**II**  
**Bloquea su**  
**produccion**

acetylcholine

*neuregulin-1*

*Herceptin*



Lemmens K et al. Circulation 2007;116:954-960

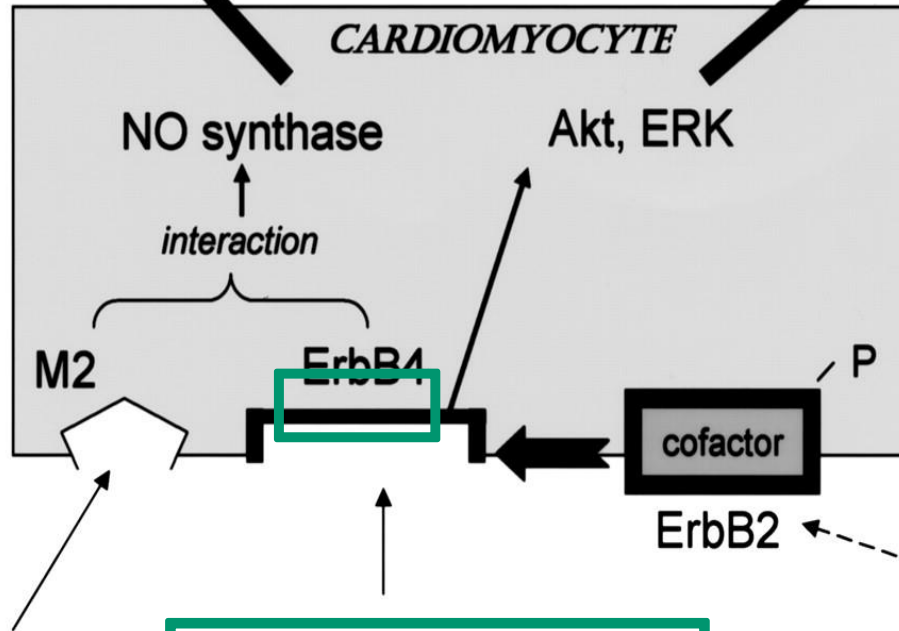
**ENDOTHELIAL CELL**

**CONTRACTILITY**

anti-adrenergic effects

**CELL GROWTH**

anti-apoptotic effects  
pro-hypertrophic effect



acetylcholine

**neuregulin-1**

**Herceptin**

angiotensin II

Lemmens K et al. Circulation 2007;116:954-960

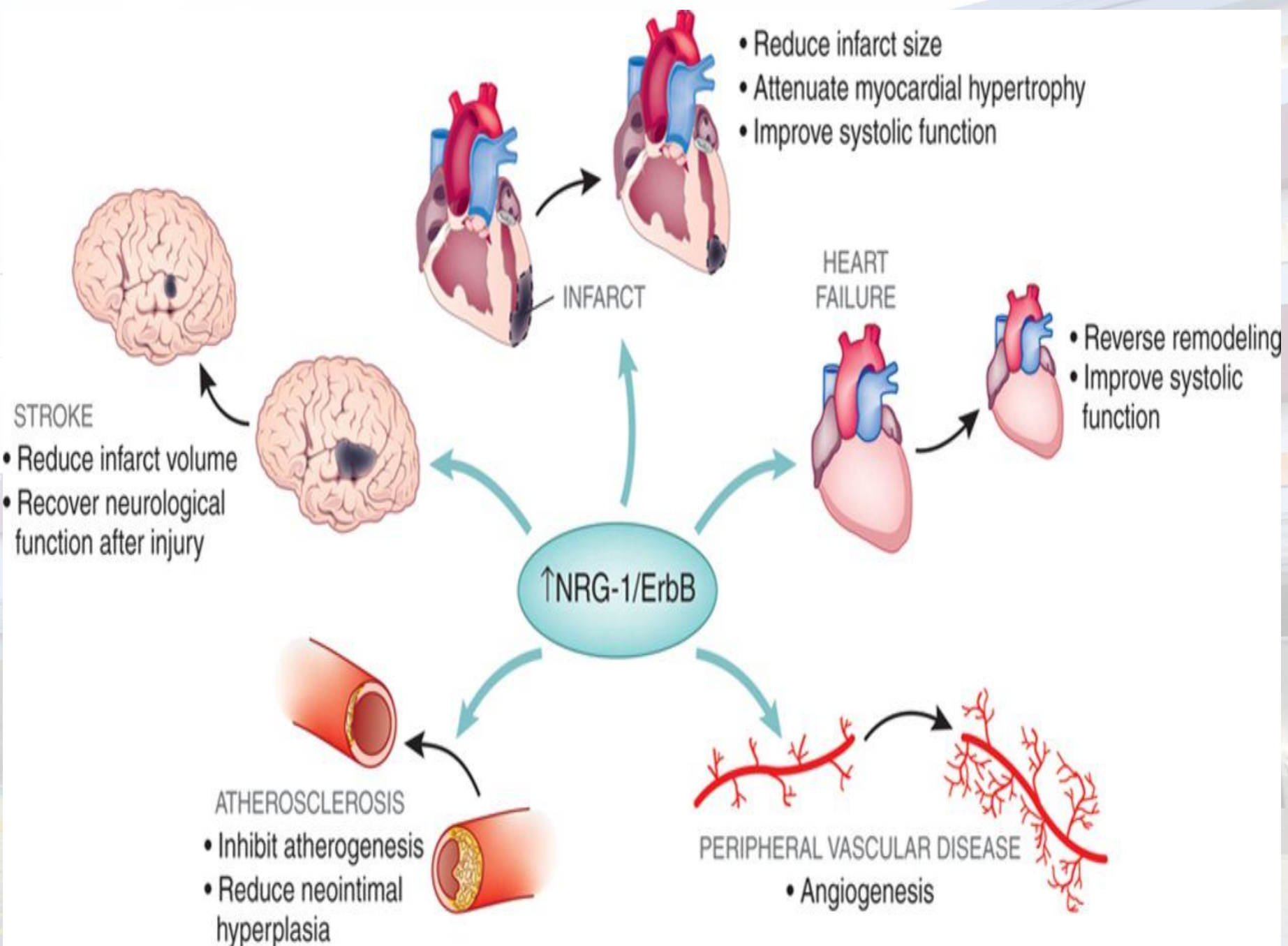
epinephrine

endothelin-1

mechanical strain

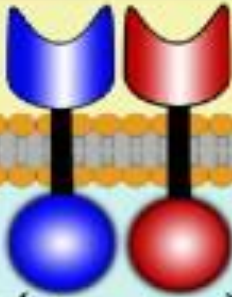
*ENDOTHELIAL CELL*



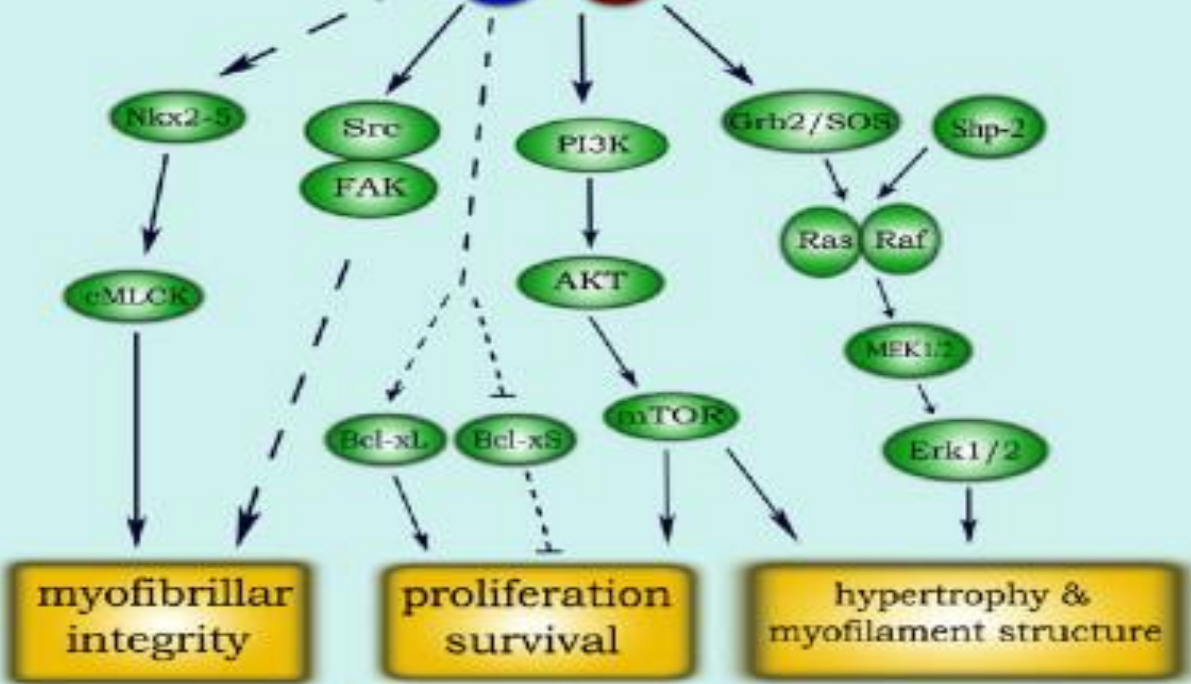


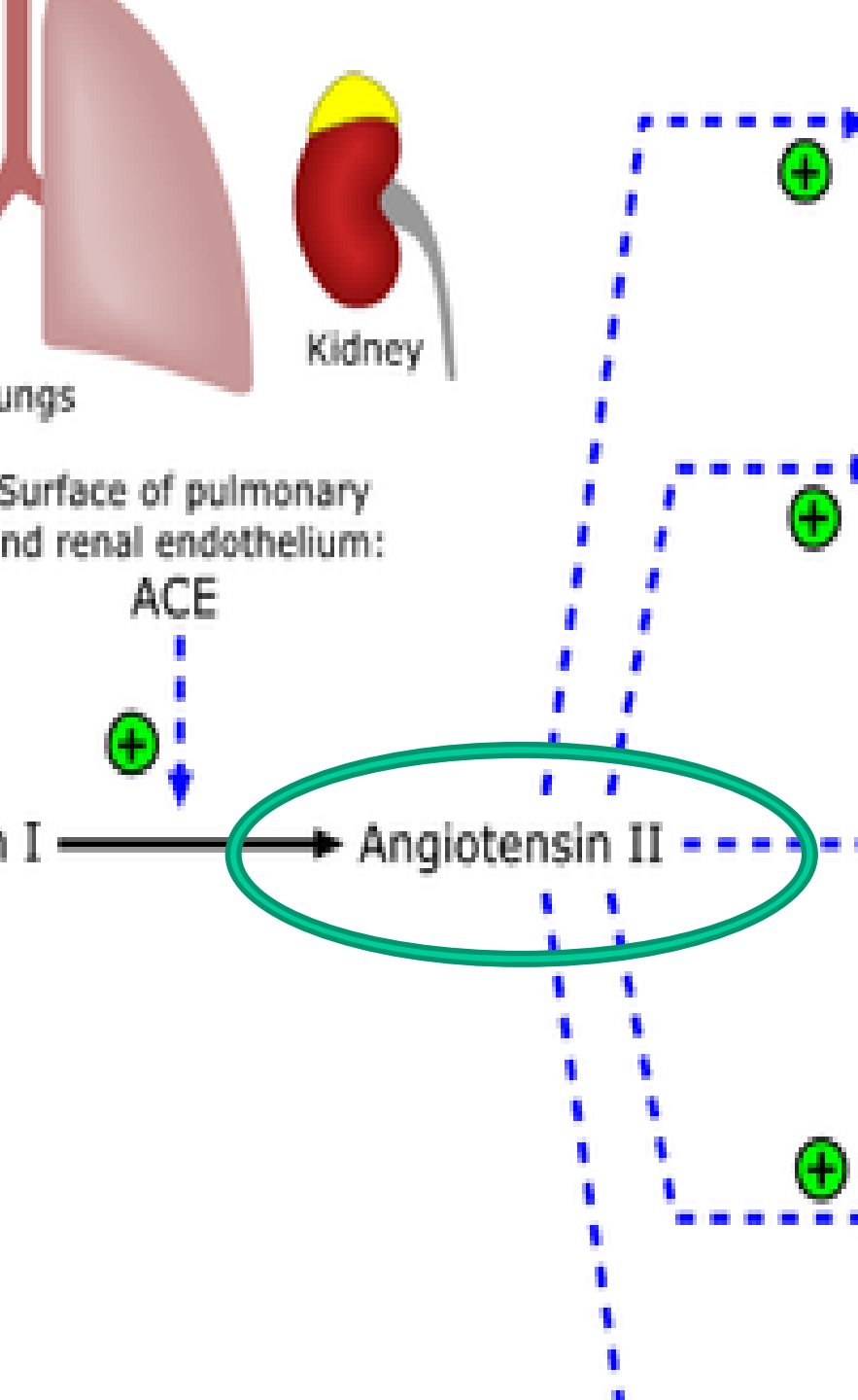
EGF  
HB-EGF  
NRG1-4  
TGF $\alpha$   
Amphiregulin  
Epiregulin  
Epigen  
Betacellulin

Ligand binding  
and dimerization



ErbB Receptors





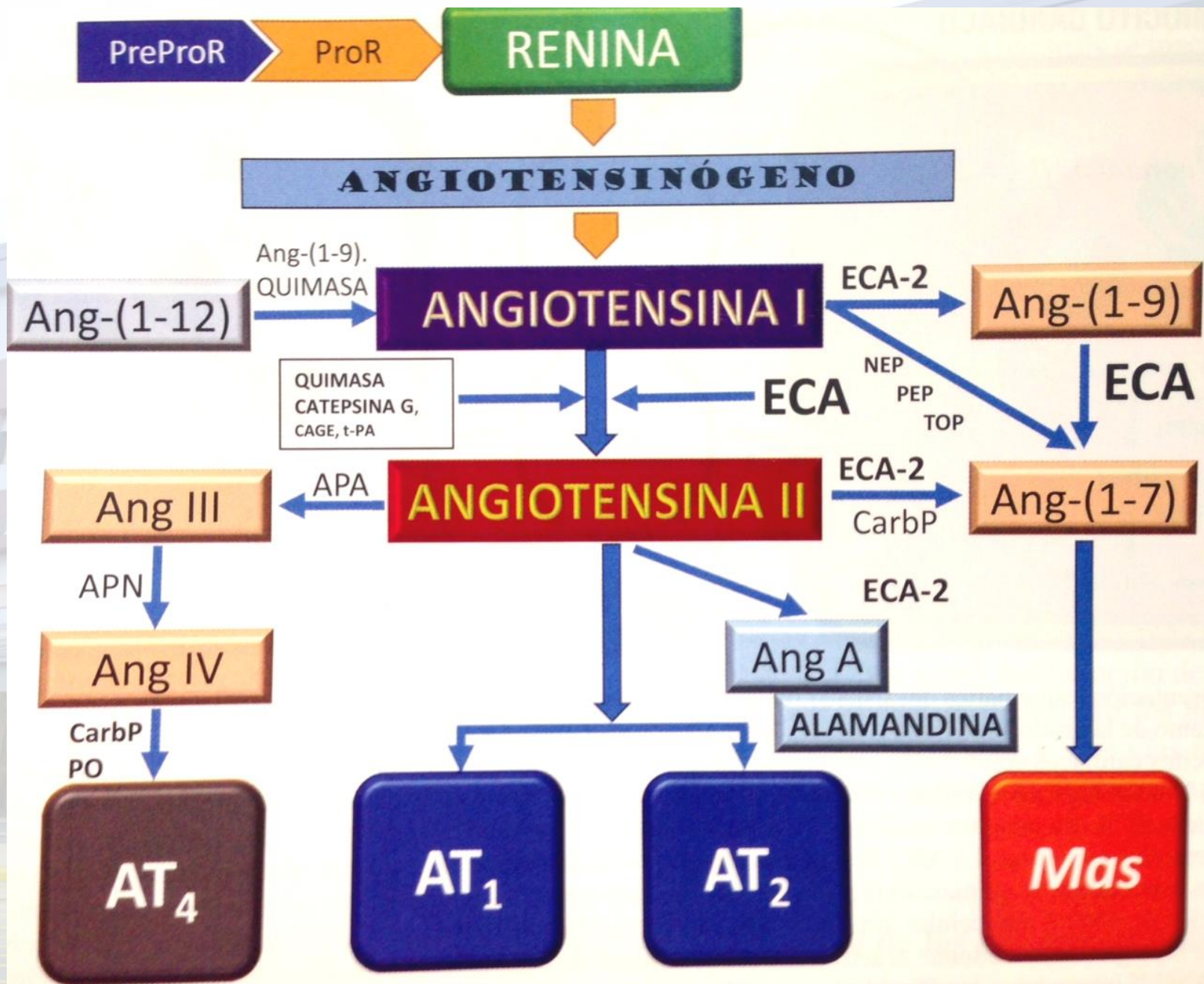
# Angiotensina

**III**


**y**

**IV**



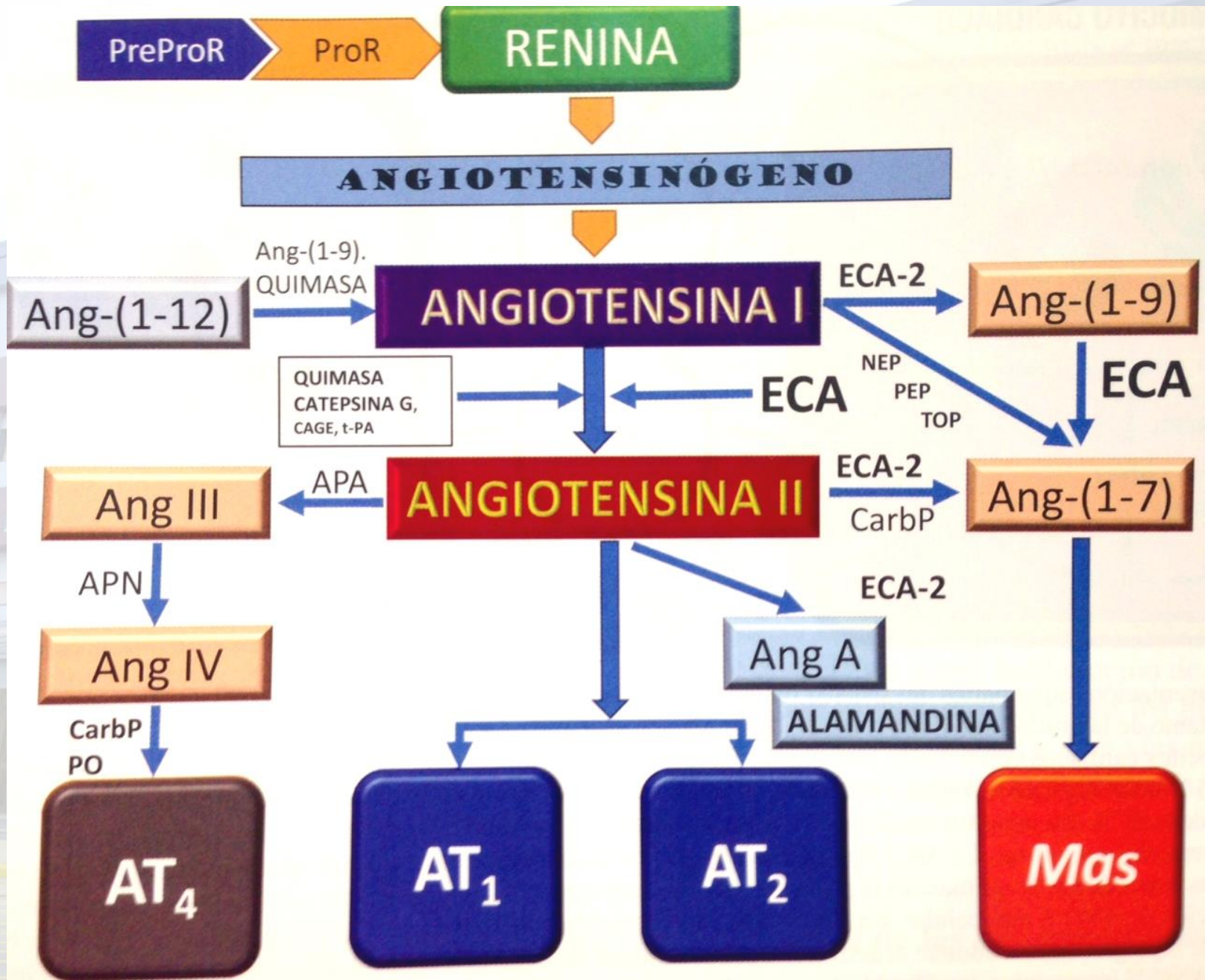


En los glóbulos rojos existen aminopeptidasas, que inactivan a la Ang II, la que tiene una corta vida de aproximadamente un minuto. Estas peptidasas convierten a la Ang II en Angiotensina III (Ang III), que es un heptapéptido con el 50 % de la actividad presora de la primera, y en el hexapéptido Angiotensina IV



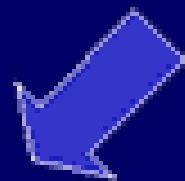
**Las acciones de la  
angiotensina II y Ang III  
sólo son mediadas por los  
receptores  $AT_1$  y  $AT_2$**





# Effects of Ang II at AT1 and AT2 Receptors

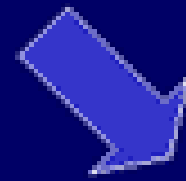
**AT<sub>1</sub>**



*Inhibited by ACEIs and ARBs*

**Vasoconstriction**  
**Aldosterone release**  
**Oxidative stress**  
**Vasopressin release**  
**SNS activation**  
**Inhibits renin release**  
**Renal Na<sup>+</sup> & H<sub>2</sub>O reabsorption**  
**Cell growth & proliferation**

**AT<sub>2</sub>**



*Stimulated by ARBs*

**Vasodilation**  
**Antiproliferation**  
**Apoptosis**  
**Antidiuresis/antinatriuresis**  
**Bradykinin production**  
**NO release**

# ANGIOTENSIONINA IV

- RECEPTORES ESPECIFICOS

– **I**NSULIN **R**EGULATED **A**NGIOTENSIN  
**P**ROTEIN **IRAP**

– COMPARTEN CON LOS RECEPTORES DE  
LA INSULINA A LA PROTEINA

LVV HEMORFINA 7 TAMBIEN  
ENCONTRADA EN LOS RECEPTORES  
INSULINICOS **GLUT 4**



# ANGIOTENSIONINA IV

- INHIBE LA DEGRADACION DE ANGIOTENSINA II
- GENERANDO UNA DOWN REGULATION DE LVV HEMORFINA 7 TAMBIEN ENCONTRADA EN LOS RECEPTORES INSULINICOS **GLUT 4**
- **Down regulation de GLUT 4**



### **1.- Nerviosos: actúan rápidamente (segundos)**

**Barorreceptores.**

**Quimiorreceptores.**

**Respuesta isquémica del sistema nervioso central.**

**Receptores de baja presión.**

### **2.- Sistema de regulación de acción intermedia (minutos).**

**Vasoconstricción por el sistema renina angiotensina.**

**Relajación de los vasos inducido por estrés.**

**Movimiento de los líquidos a través de las paredes capilares.**

**Vasoconstrictor noradrenalina-adrenalina**

**Vasoconstrictor vasopresina.**

### **3.- Mecanismos a largo plazo (horas y días)**

**Control Renal**

**Sistema renal-líquidos corporales**

**Sistema renina angiotensina aldosterona.**



**1.- Nerviosos: actúan rápidamente (segundos)**

*Barorreceptores.*

*Quimiorreceptores.*

*Respuesta isquémica del sistema nervioso central.*

*Receptores de baja presión.*

**2.- Sistema de regulación de acción intermedia (minutos).**

*Vasoconstricción por el sistema renina angiotensina.*

*Relajación de los vasos inducido por estrés.*

*Movimiento de los líquidos a través de las paredes capilares.*

*Vasoconstrictor noradrenalina-adrenalina*

*Vasoconstrictor vasopresina.*

**3.- Mecanismos a largo plazo (horas y días)**

*Control Renal*

*Sistema renal-líquidos corporales*

*Sistema renina angiotensina aldosterona.*

5 minutos ...



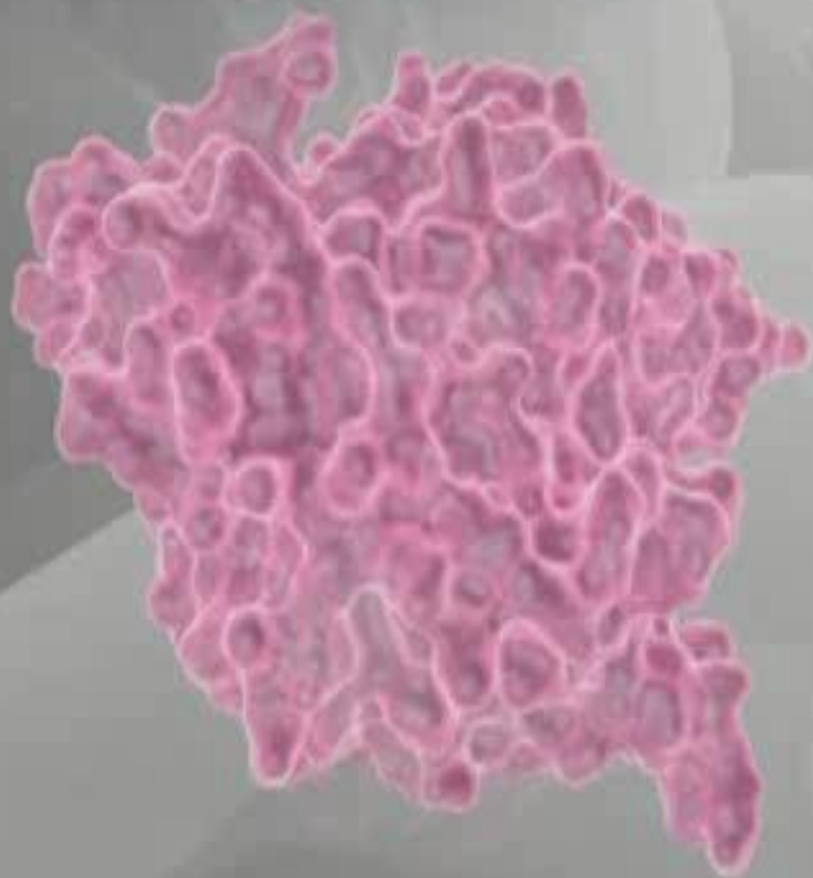




aldosterona

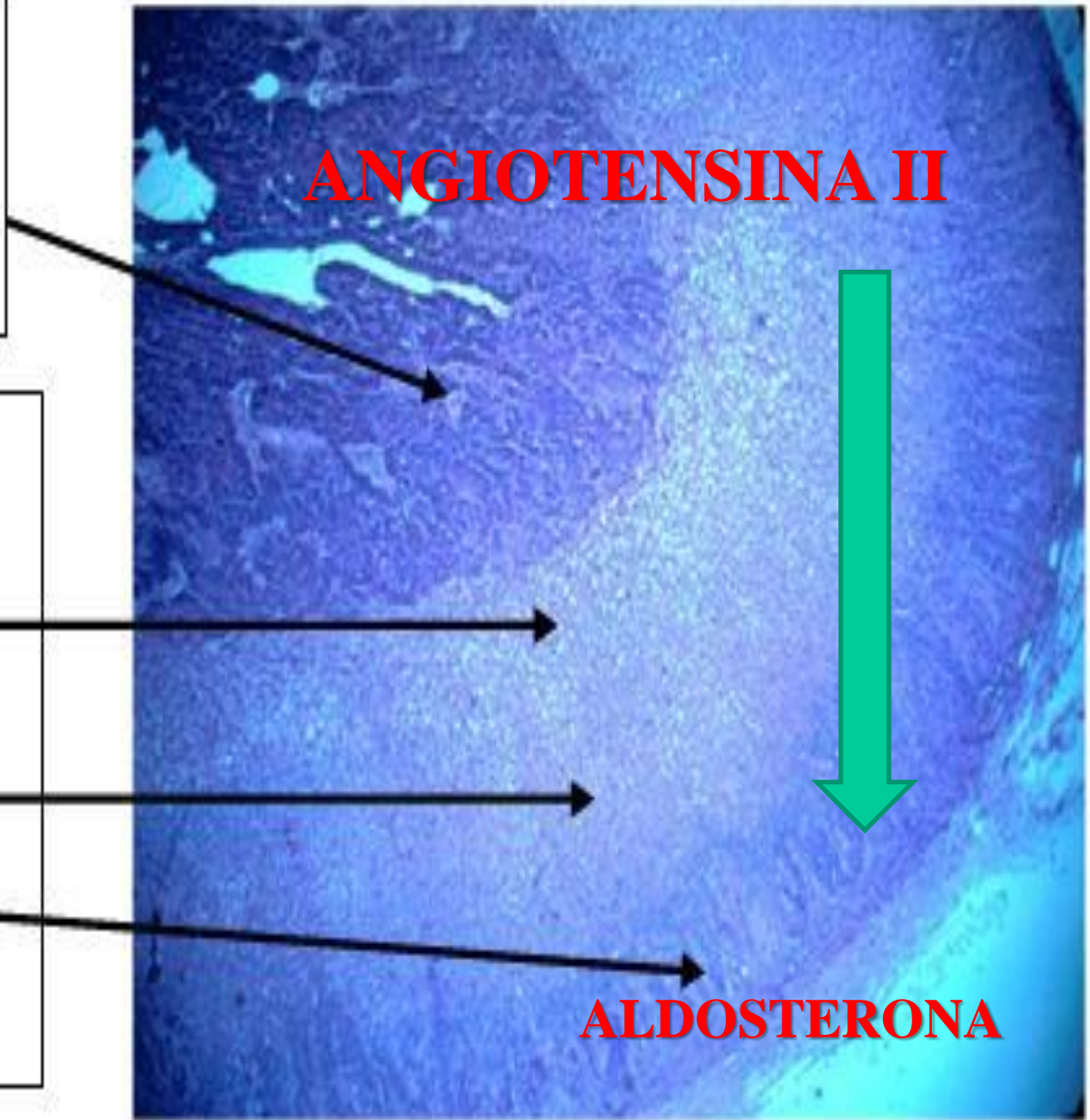


Angiotensin II



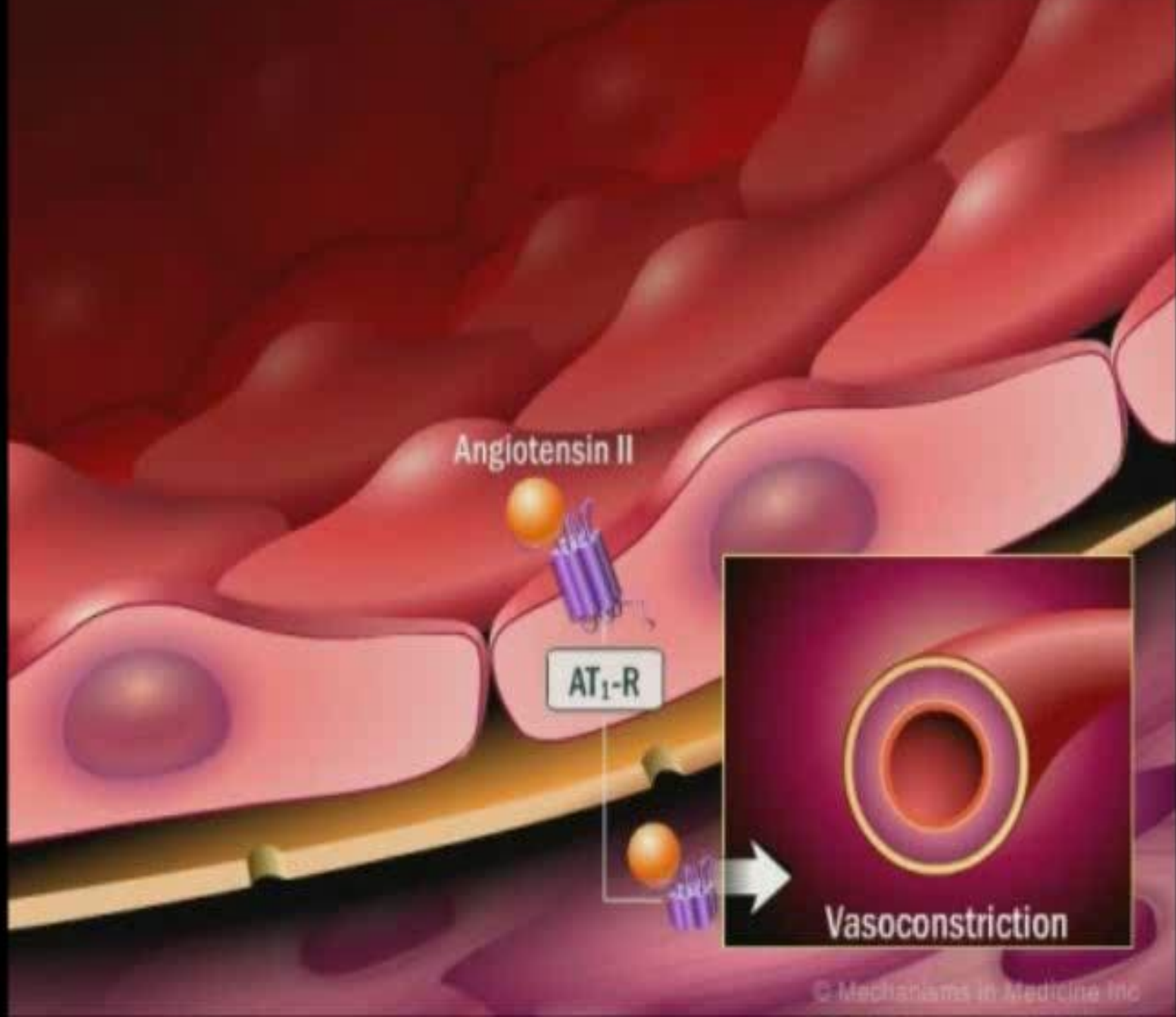
Médula adrenal -  
· Noradrenalina  
· Adrenalina

Corteza adrenal -  
Zona reticular:  
· *Esteroides sexuales*  
Zona fasciculada:  
· *Glucocorticoides*  
Zona glomerulosa:  
· *Mineralocorticoides*



**ANGIOTENSINA II**

**ALDOSTERONA**





# ALDOSTERONA

ALDOSTERONA

Competitive antagonist of the  
aldosterone receptor  
(myocardium, arterial walls, kidney)

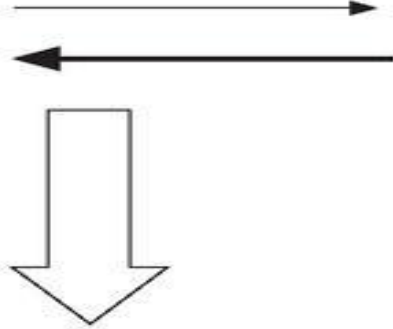
- Retencion  $\text{Na}^+$  → **Edema**
- Retencion  $\text{H}_2\text{O}$
- Excrecion  $\text{K}^+$  → **Arritmias**
- Excrecion  $\text{Mg}^{2+}$

- Deposito de colageno  
↓  
**Fibrosis**
  - miocardica
  - vascular

# Proliferación colágeno

A

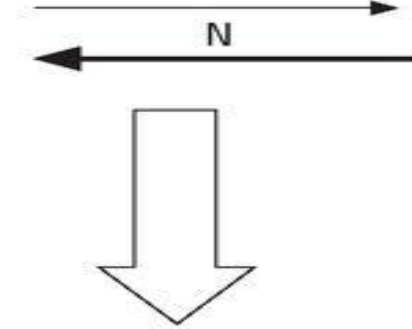
ANG II  
ALDO  
TGF- $\beta$



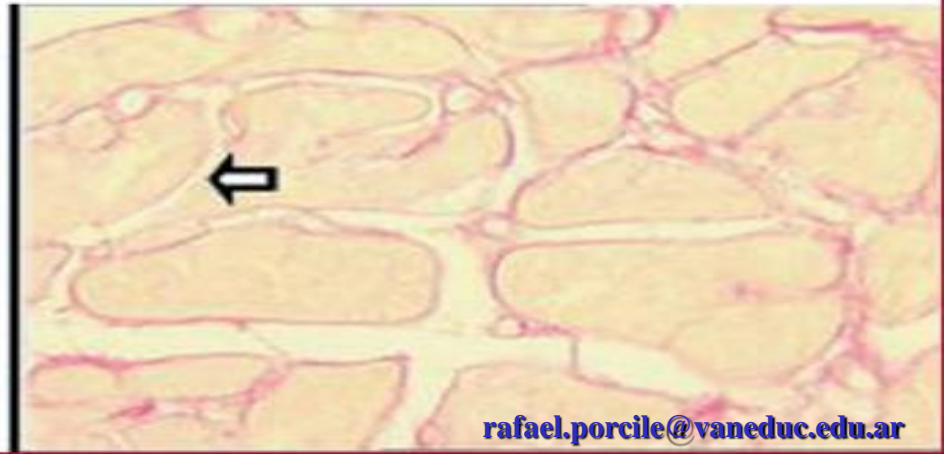
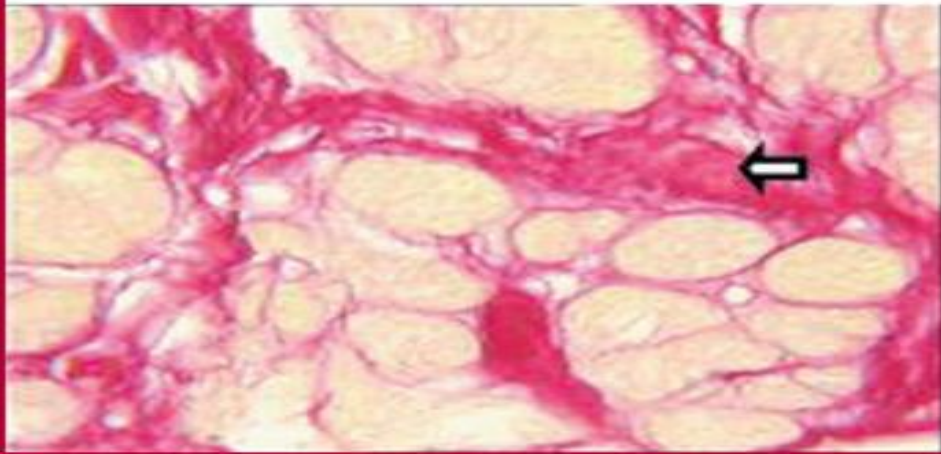
NO  
PNs  
TNF- $\alpha$

B

ANG II  
ALDO  
TGF- $\beta$



NO  
PNs  
TNF- $\alpha$

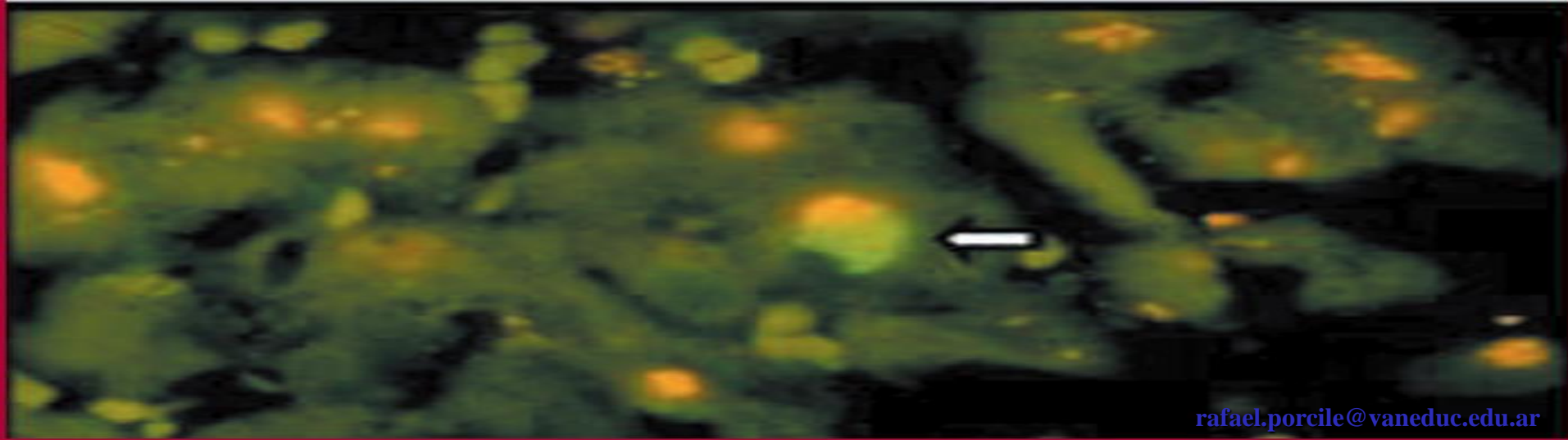
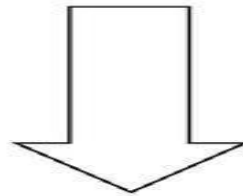


# APOPTOSIS

ANG II  
NE  
•O<sub>2</sub><sup>-</sup>  
IL-1,2,8



CT-I  
IGF-1  
LIF  
NG  
IL-6





# FIBROSIS

+ apoptosis

+ hipertrofia



## Remodelación

# Fisiopatología

**Daño 1°**

**IAM Miocarditis**

**Daño 2°**

**Remodelación**

**Falla Hemodinámica**

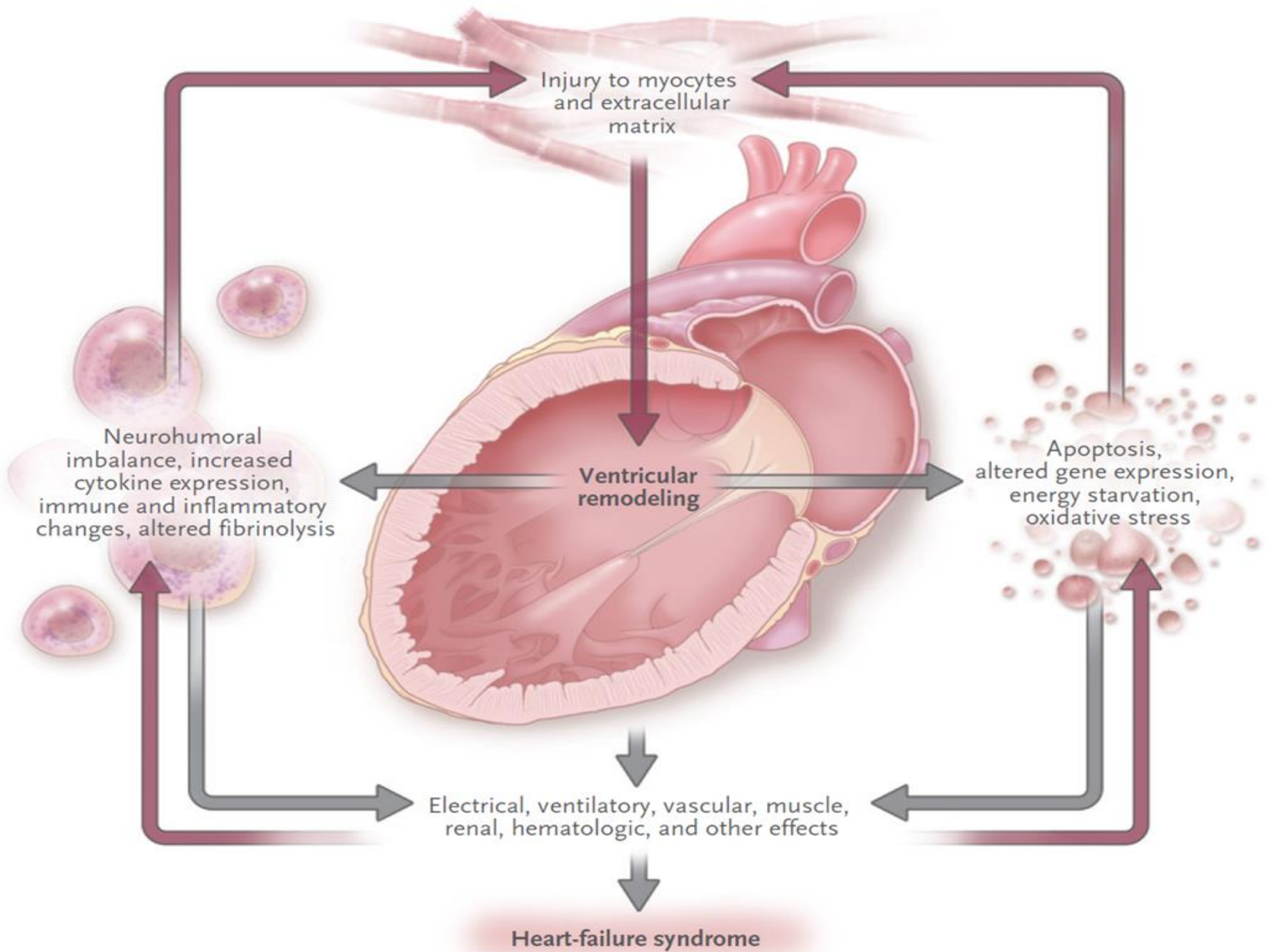
**↓VE ↑PFD**

**Resist. Periférica**

**Na<sup>+</sup> H<sub>2</sub>O  
Estrés**

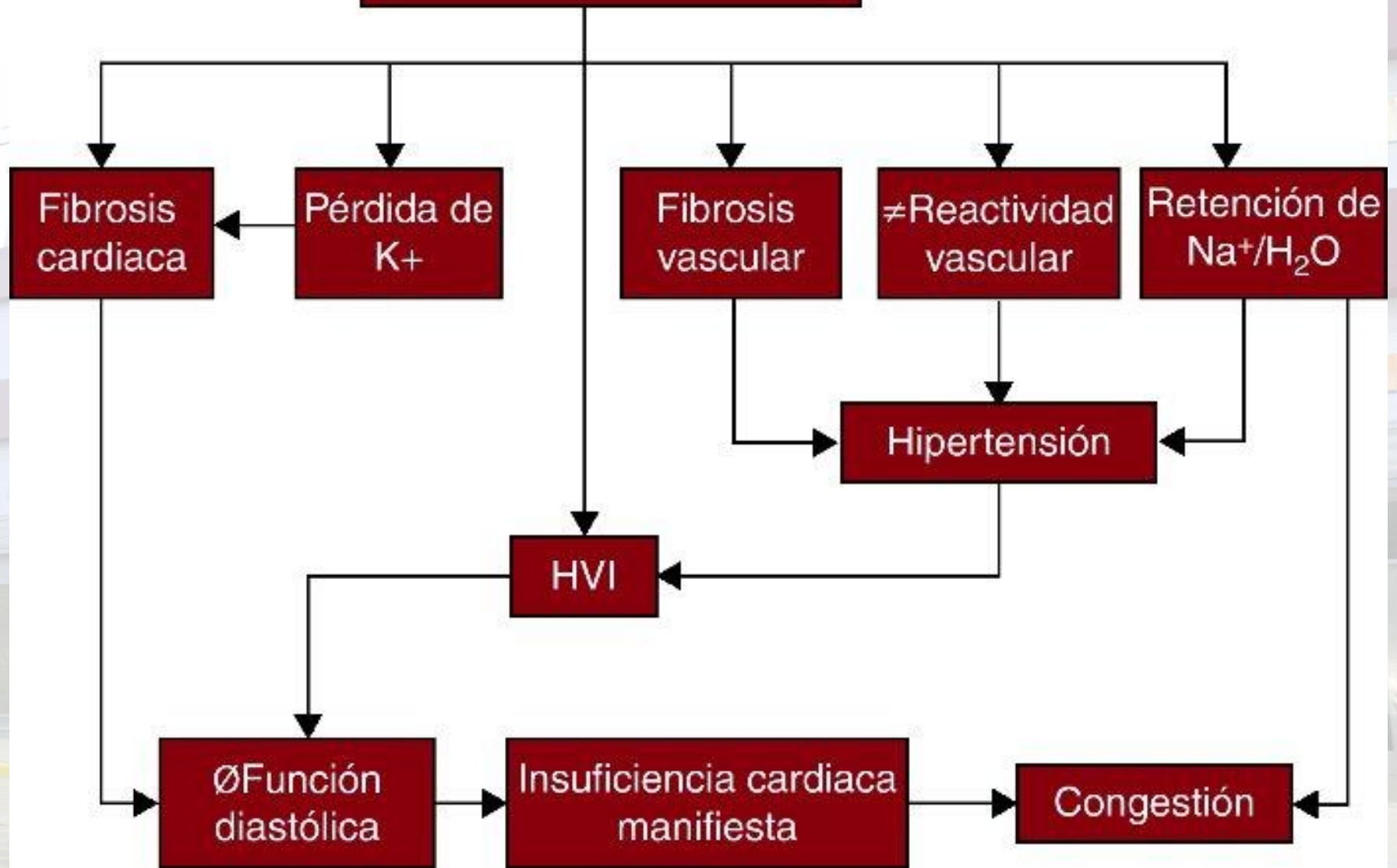
**Activación Neurohumoral**

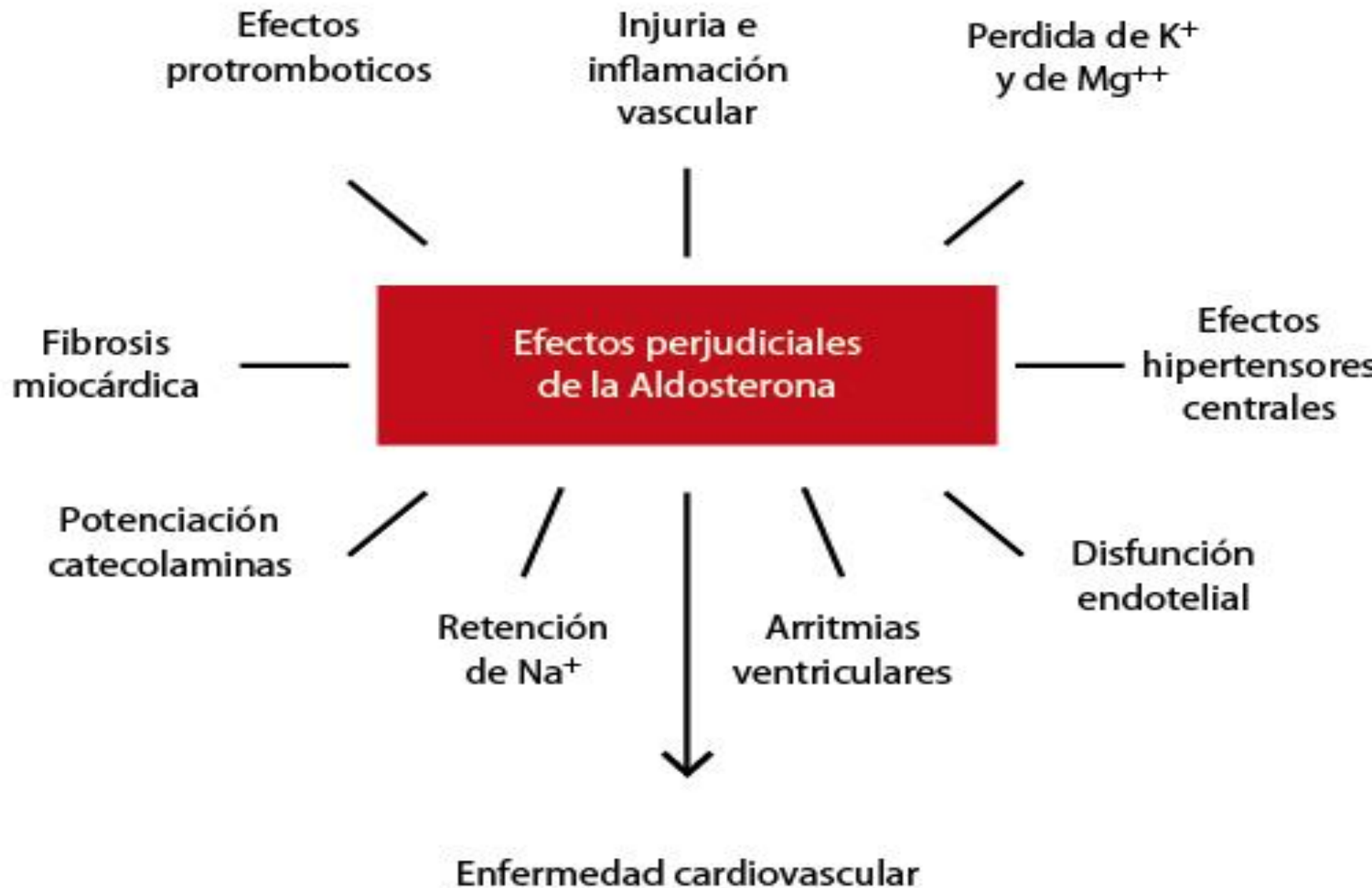
**Catecolaminas  
Angiotensina  
Aldosterona**





# Exceso de aldosterona





5 minutos ...





**Insuficiencia cardíaca**

**PEPTIDOS ATRIALES  
Y CEREBRALES  
NATRIURETICOS**

**Rafael Porcile**

**[rafael.porcile@vandeduc.edu.ar](mailto:rafael.porcile@vandeduc.edu.ar)**

**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA  
CATEDRA DE FISIOLÓGÍA**



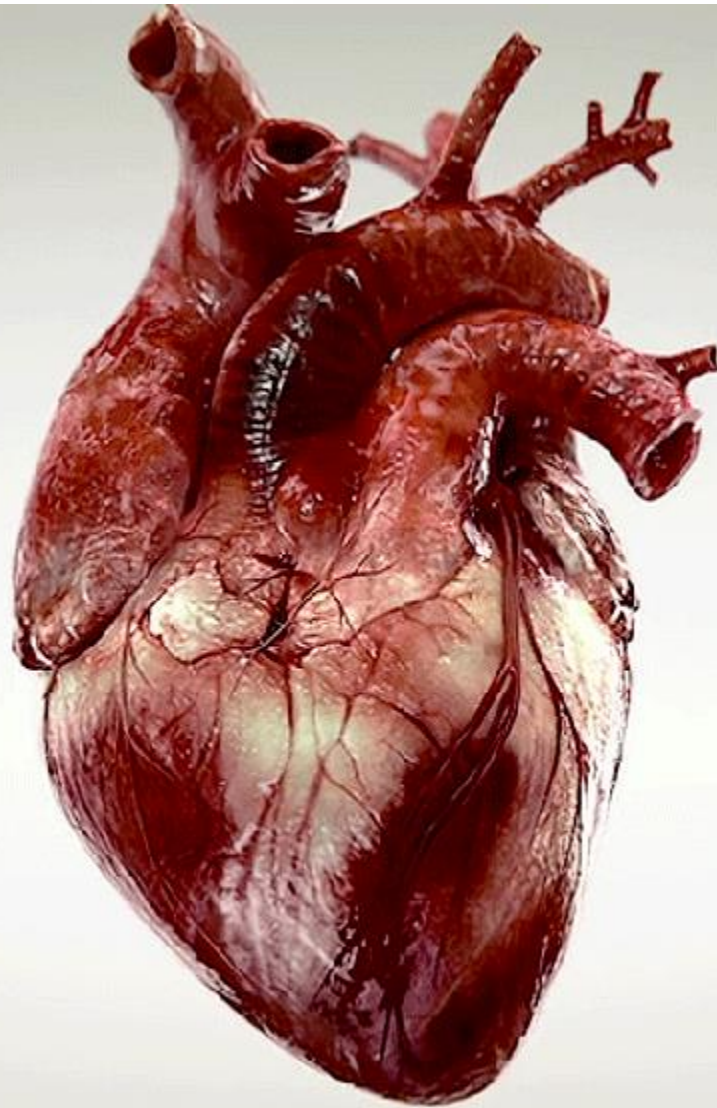


**PRESIONES > 16 mm Hg**  
**CONGESTION RETROGRADA**

**MECANISMOS  
COMPENSADORES  
el Corazón endócrino**

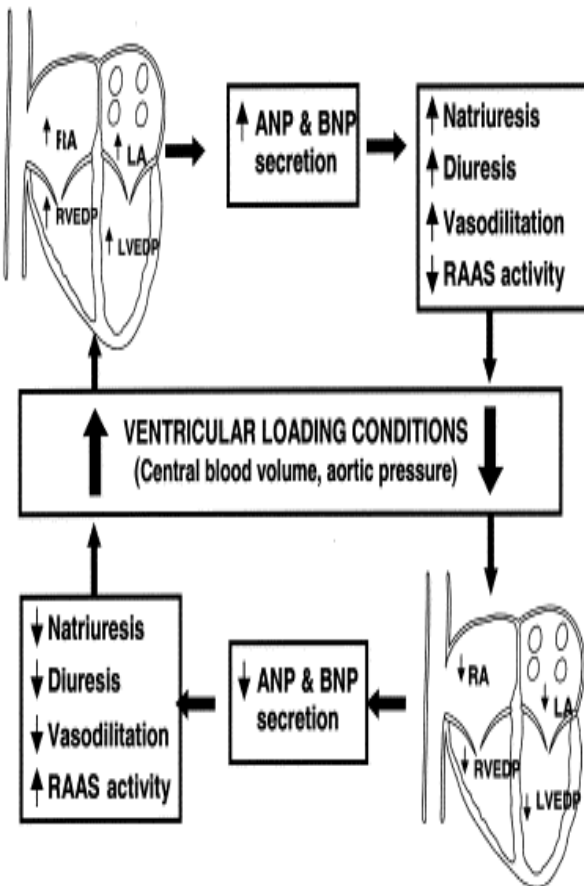
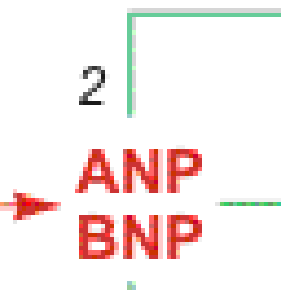
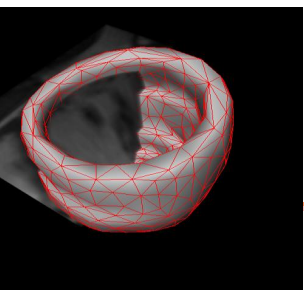
**Péptidos natriureticos**





# El corazón como glándula ENDÓCRINA

Cardiac distension  
 Sympathetic stimulation  
 Angiotensin II  
 Endothelin



Neurohormonal of cytokine cardiac stimulation

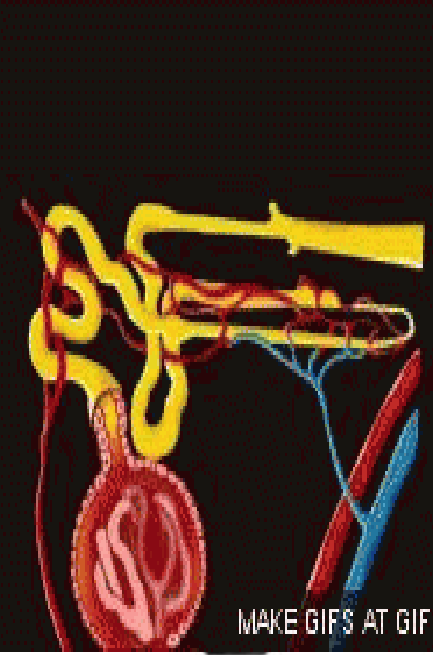
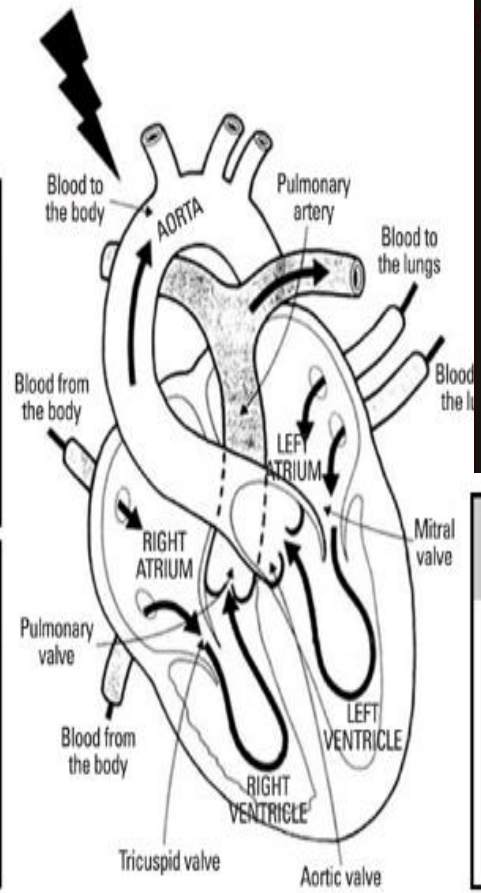
- Hyperthyroidism
- Sepsis
- Shock
- Intracranial pathologies

Cardiac infiltrative, inflammation or infectious diseases

- Cardiac amyloidosis
- Infective endocarditis
- Myocarditis
- Pericarditis
- Kawasaki disease

High-output status

- |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| Hyperdynamic circulation | Sepsis                   |
|                          | Critical illness         |
|                          | Intracranial pathologies |
| Volume expansion         | Renal failure            |
|                          | Cirrhosis of liver       |



Decreased clearance

- Acute or chronic renal failure
- Advanced age

Right ventricular dysfunction secondary to pulmonary diseases

- Pulmonary embolism
- Pulmonary hypertension
- Chronic lung diseases

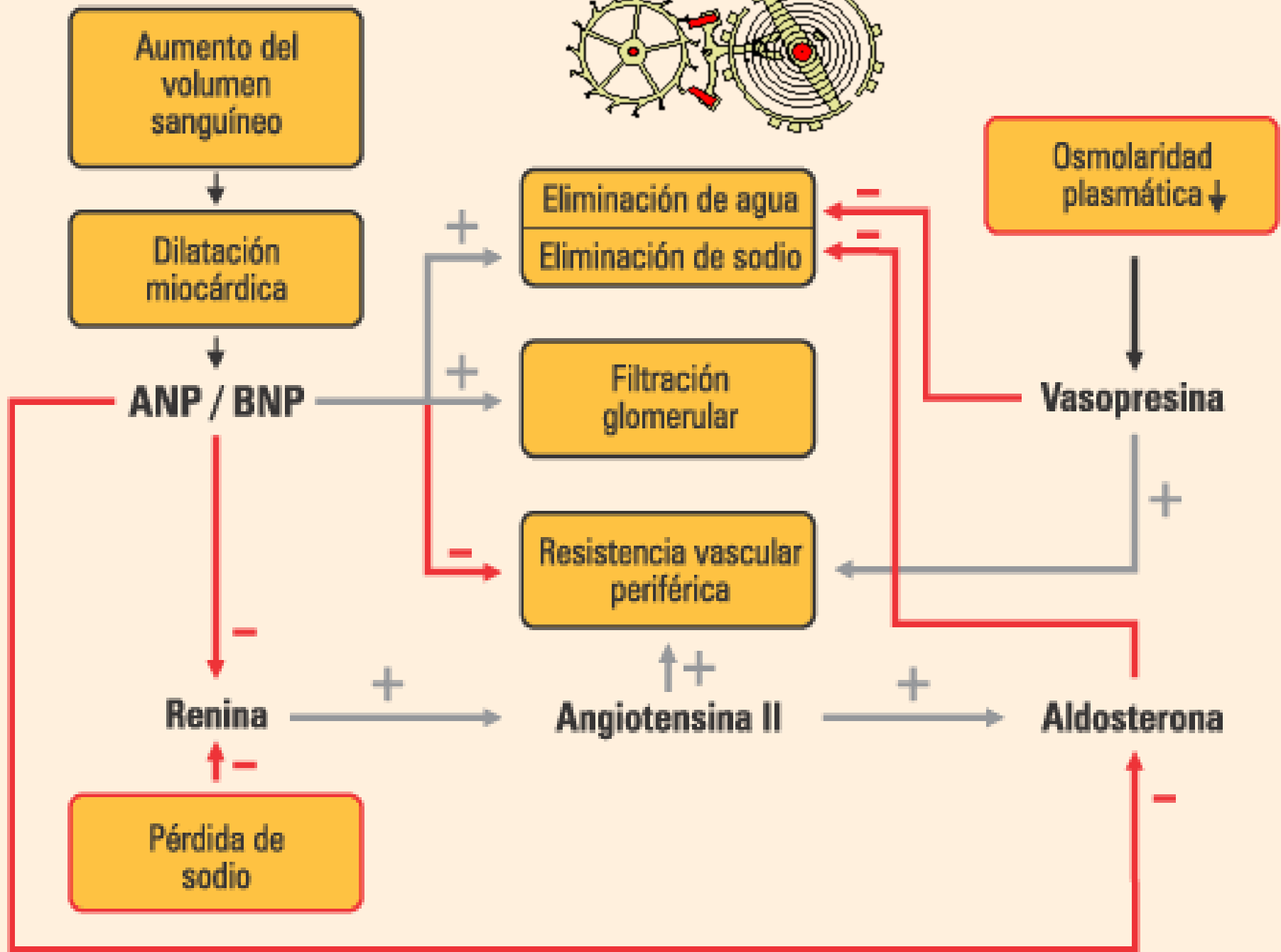
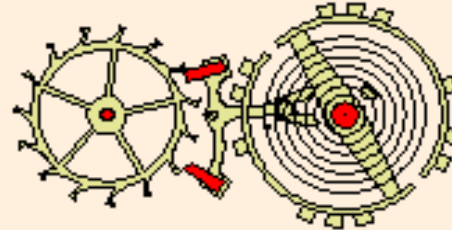
Systolic or diastolic left ventricular dysfunction or hypertrophy

- Acute or decompensate heart failure\*
- Acute coronary syndrome
- Valvular heart diseases
- Cardiac dysrhythmia
- Congenital heart diseases
- Carbone monoxide poisoning



# Péptidos natriureticos y la Renina

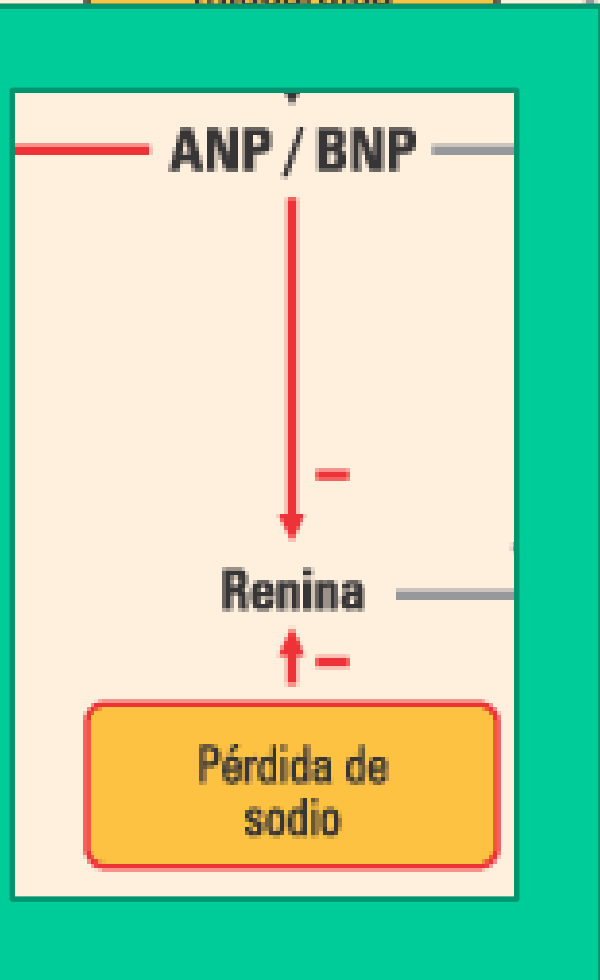




Aumento del volumen sanguíneo



Dilatación miocárdica



# Juxtaglomerular

Adenosine-1

Atrial natriuretic peptide

cAMP

cAMP

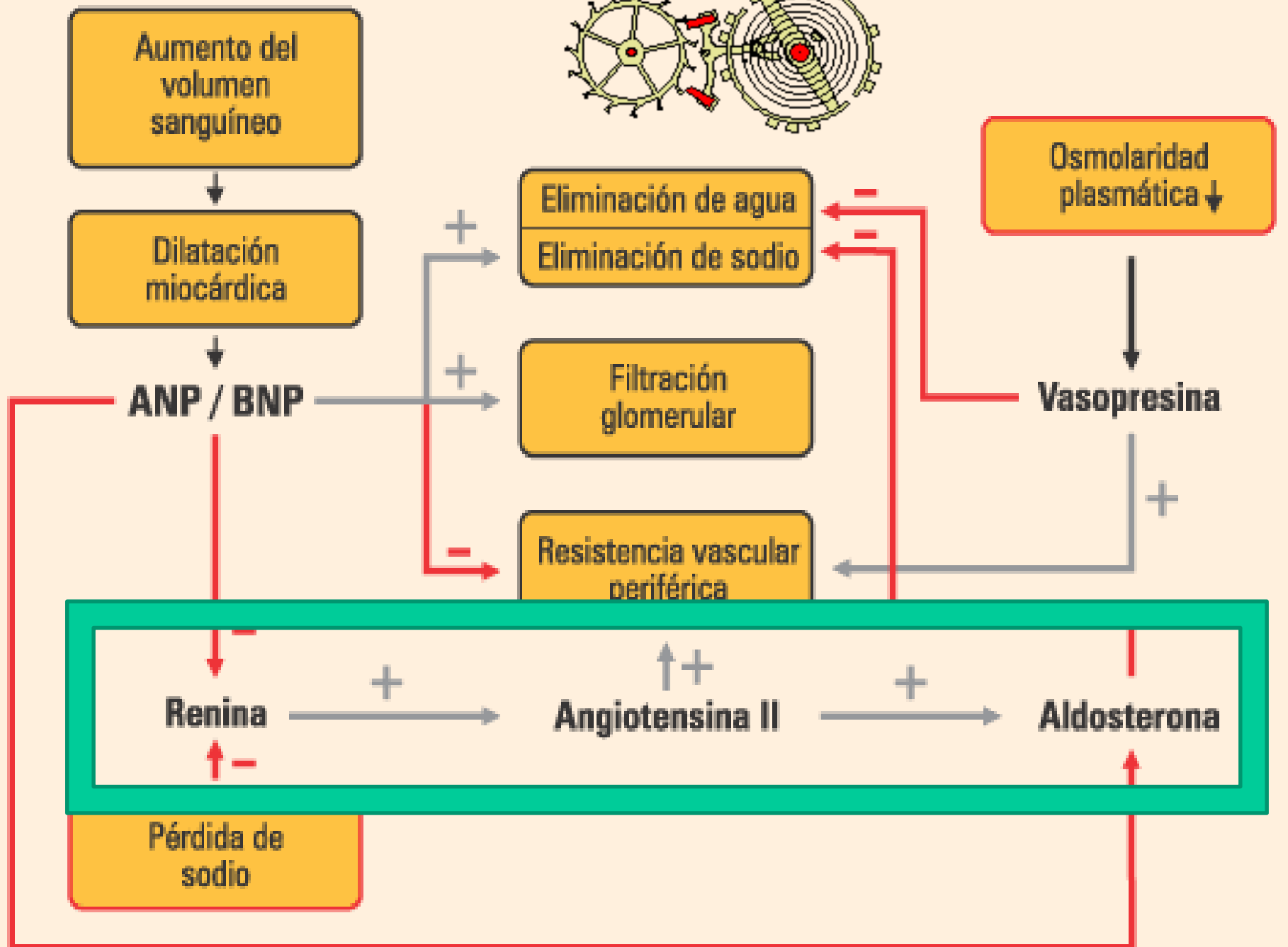
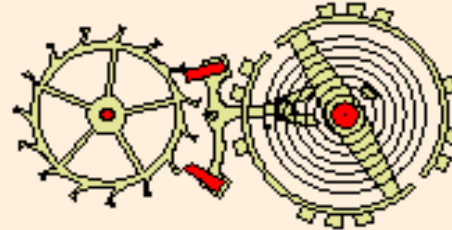
NO

cAMP


Renin

cGMP



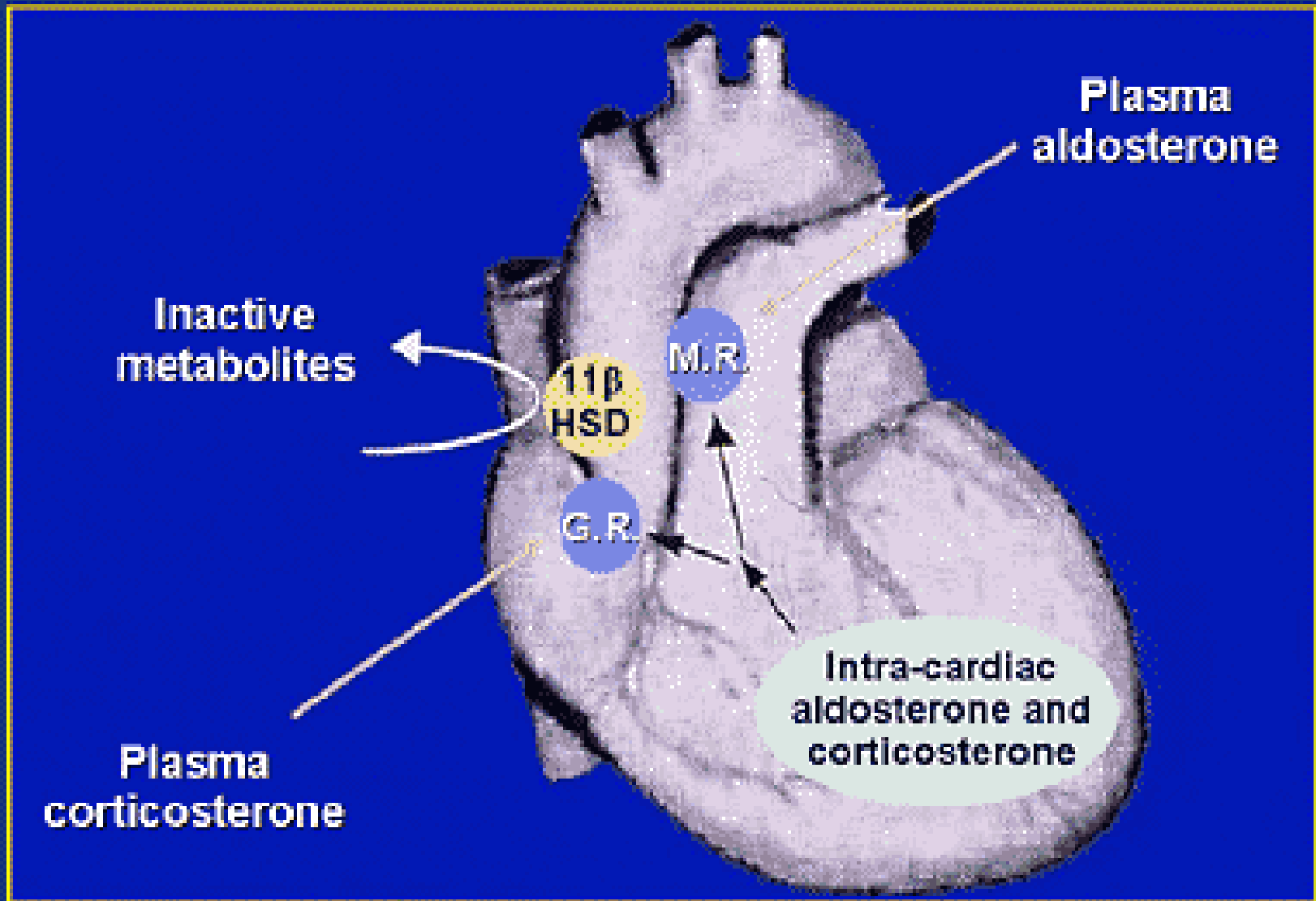






# Péptidos natriureticos y la aldosterona

# Synthesis of Steroids in the Heart



# Fisiopatología

**Daño 1°**

**IAM Miocarditis**

**Daño 2°**

**Remodelación**

**Falla Hemodinámica**

**↓VE ↑PFD**

**Resist. Periférica**

**Na<sup>+</sup> H<sub>2</sub>O  
Estrés**

**Activación Neurohumoral**

**Catecolaminas  
Angiotensina  
Aldosterona**



# Fisiopatología

**Daño 1°**

**IAM Miocarditis**

**Daño 2°**

**Remodelación**

**Falla Hemodinámica**

**↓VE ↑PFD**


**Resist. Periférica**

**Na<sup>+</sup> H<sub>2</sub>O  
Estrés**

**Activación Neurohumoral**  
**Catecolaminas**  
**Angiotensina**  
**Aldosterona**



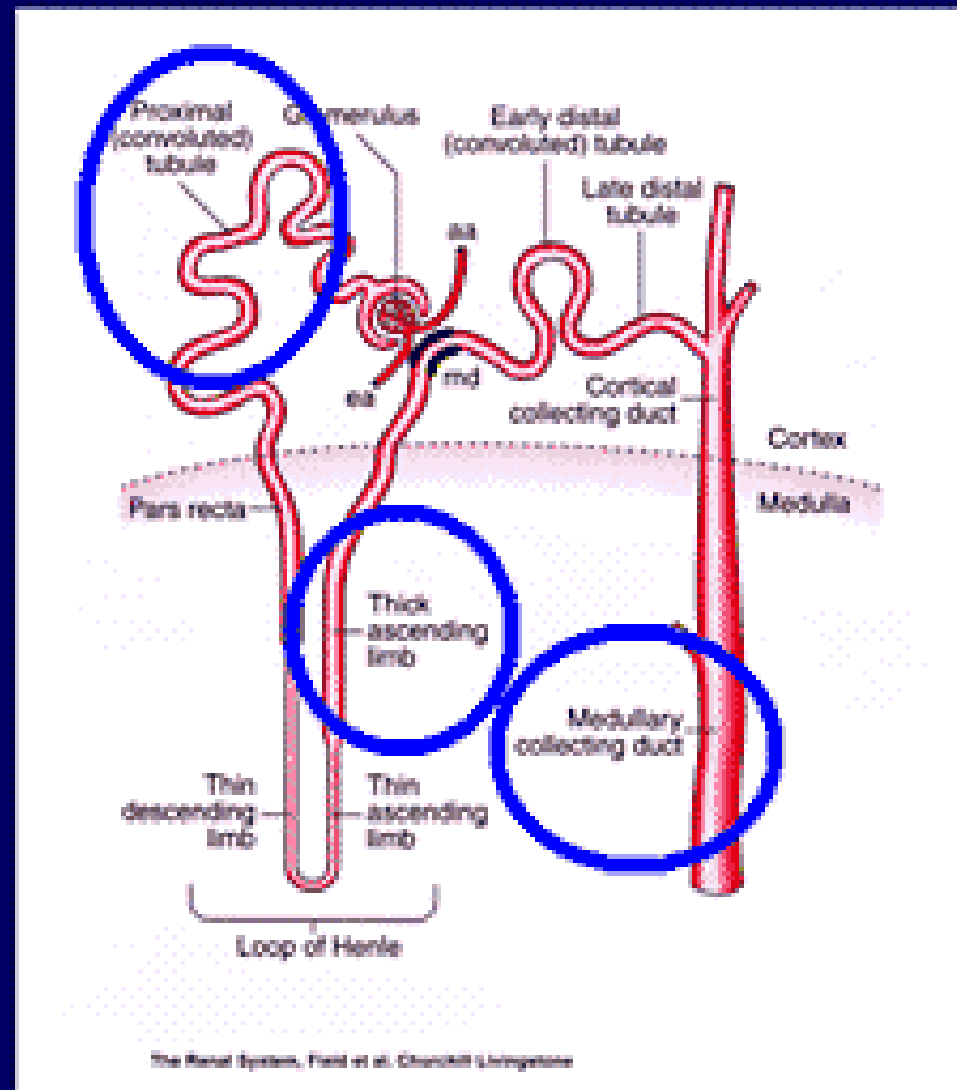
**Atrial  
Natriuretic  
Peptides (ANP)**



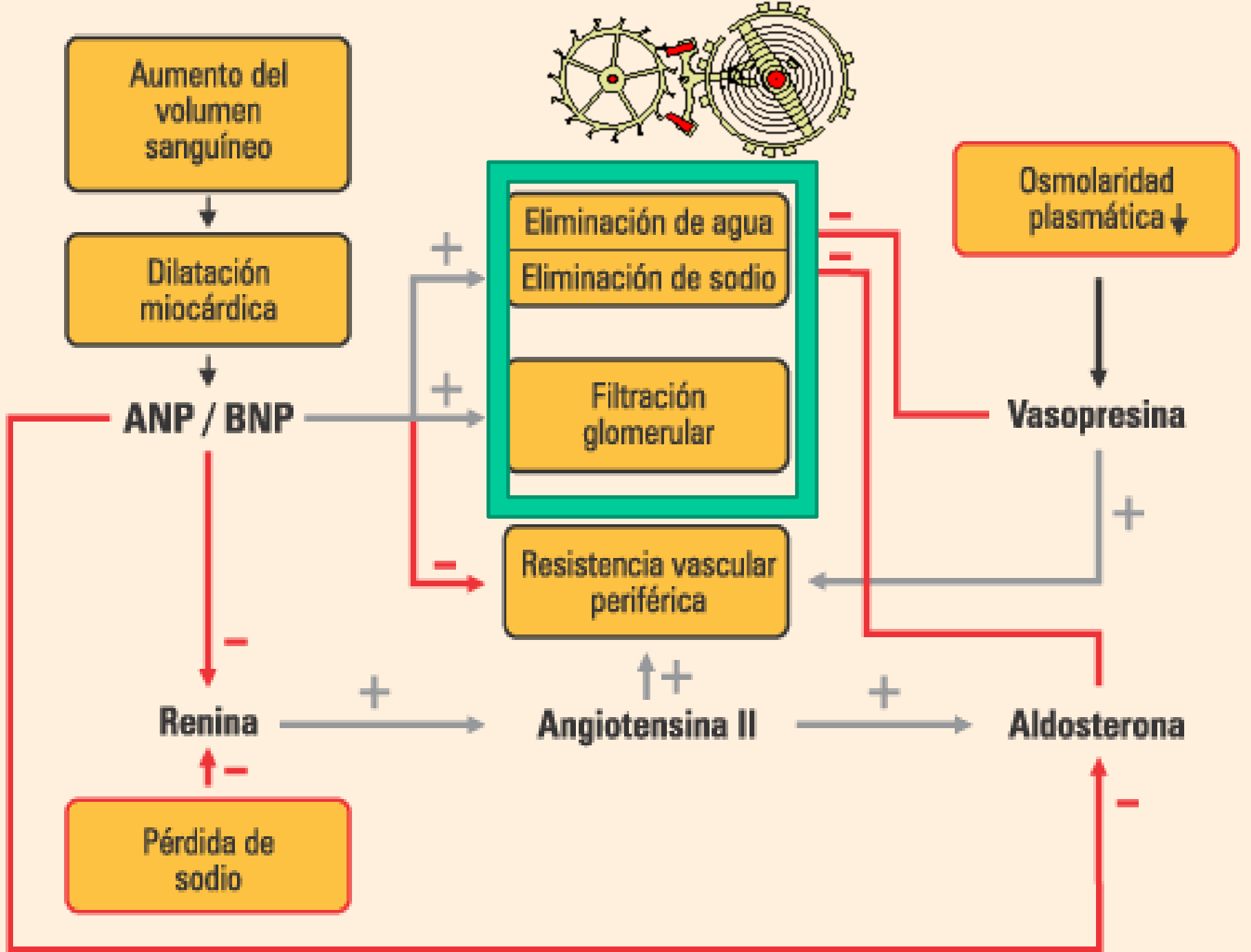
# Péptidos natriureticos y el riñón


# Natriuretic Peptides: Mechanism for Diuresis and Natriuresis

- Inhibition of  $\text{AII}$ -stimulated  $\text{Na}^+$  transport in the proximal tubules
- $\downarrow$  vasopressin-stimulated chloride transport in thick ascending limb
- $\downarrow$   $\text{NaCl}$  reabsorption in inner medullary collecting duct via cyclic nucleotide-gated cation ( $\text{Na}^+$ ) channel and  $\text{Na}^+, \text{K}^+$  ATPase

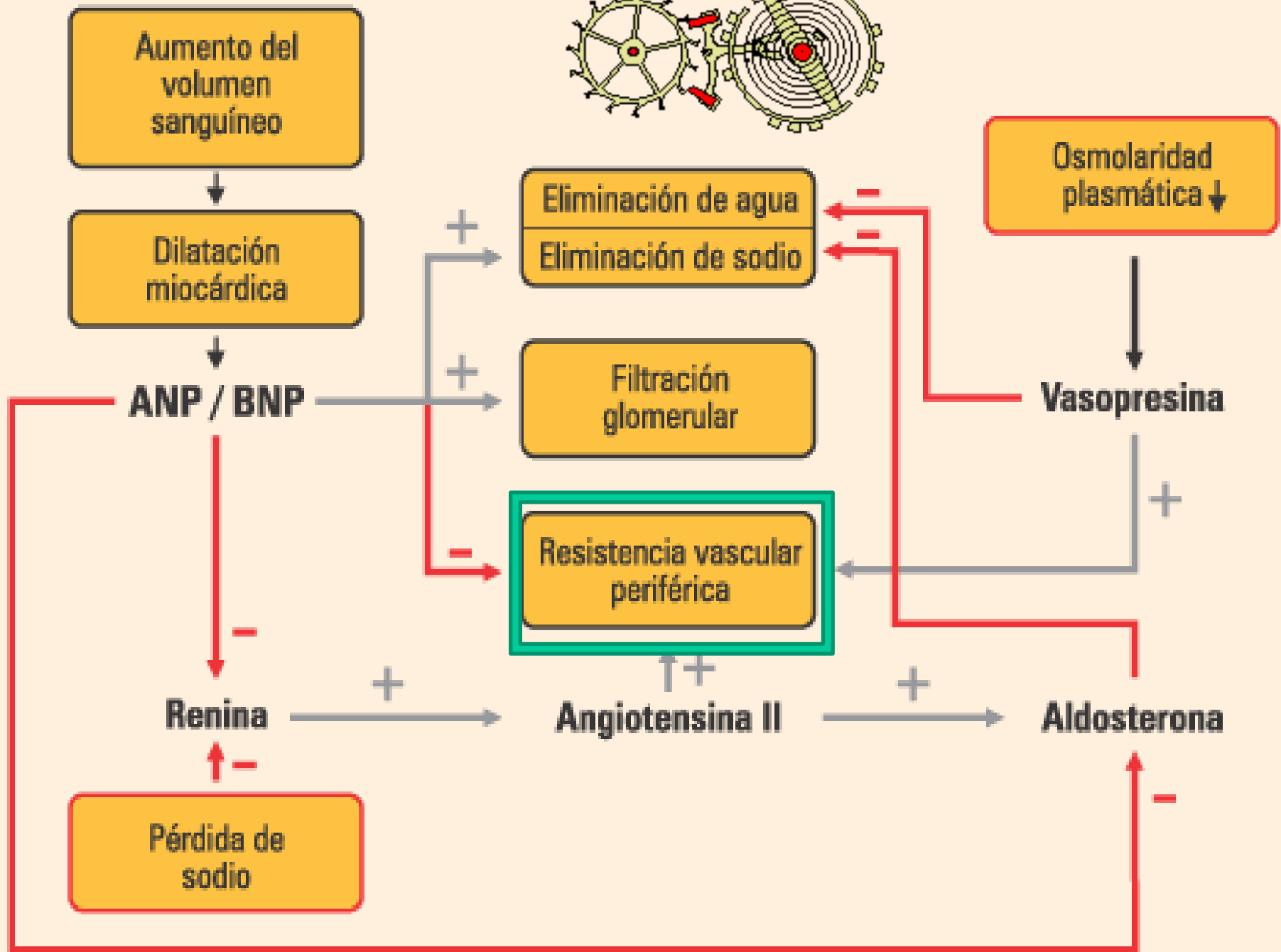
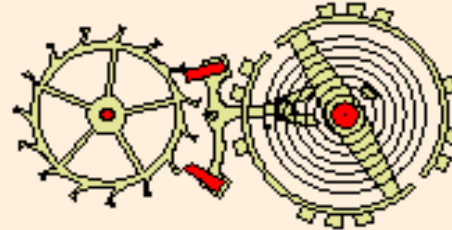




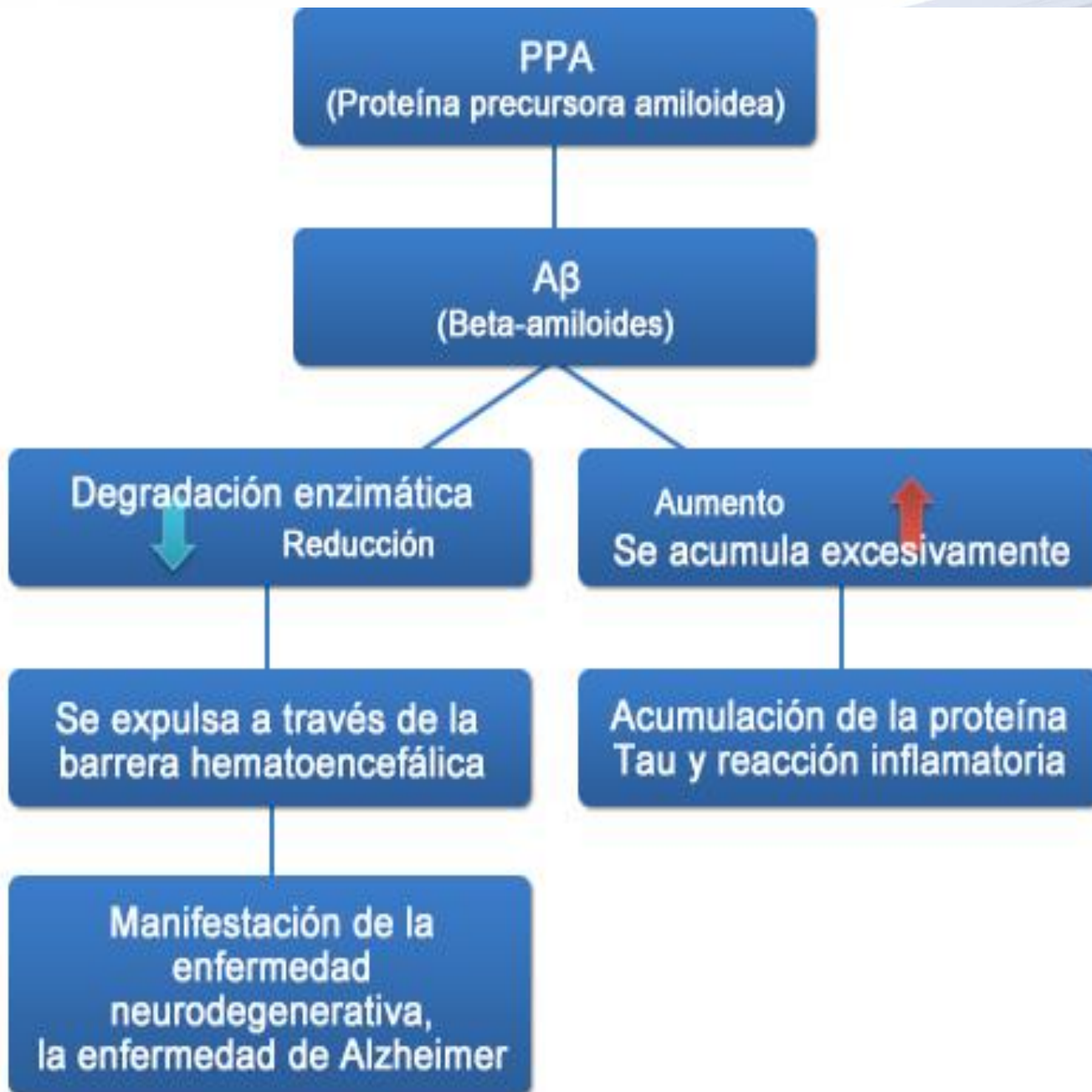


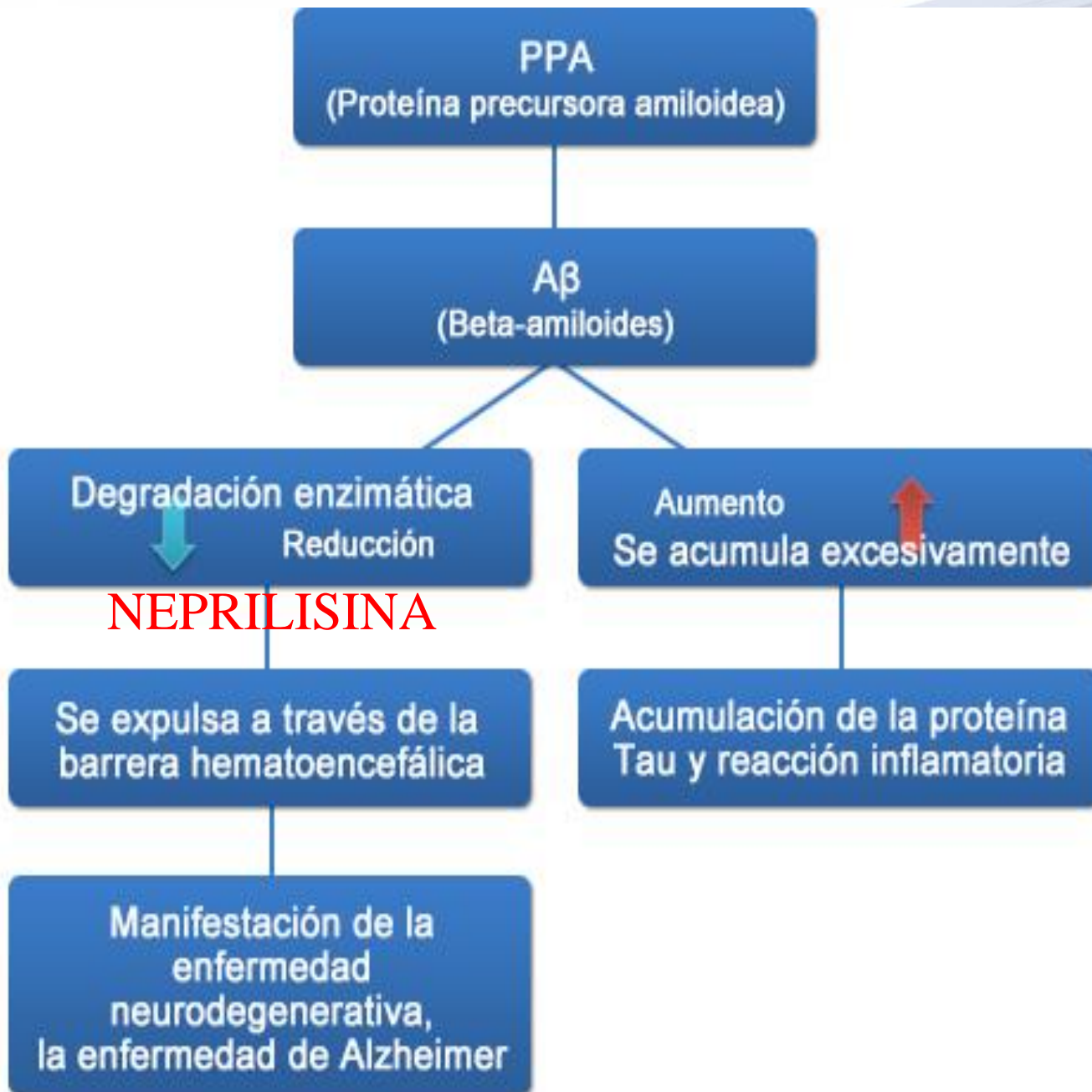
The background image shows a large, modern hospital building with multiple floors. The facade is light-colored with dark horizontal bands. There are several windows and glass doors. The building has signage in Spanish and English. The Spanish text includes 'UNIVERSIDAD ABILENA' and 'HOSPITAL ESCUELA'. The English text includes 'HOSPITAL ESCUELA'. There are also logos on the building, including a crest and a stylized book icon.

# Péptidos natriureticos y resistencias periférica










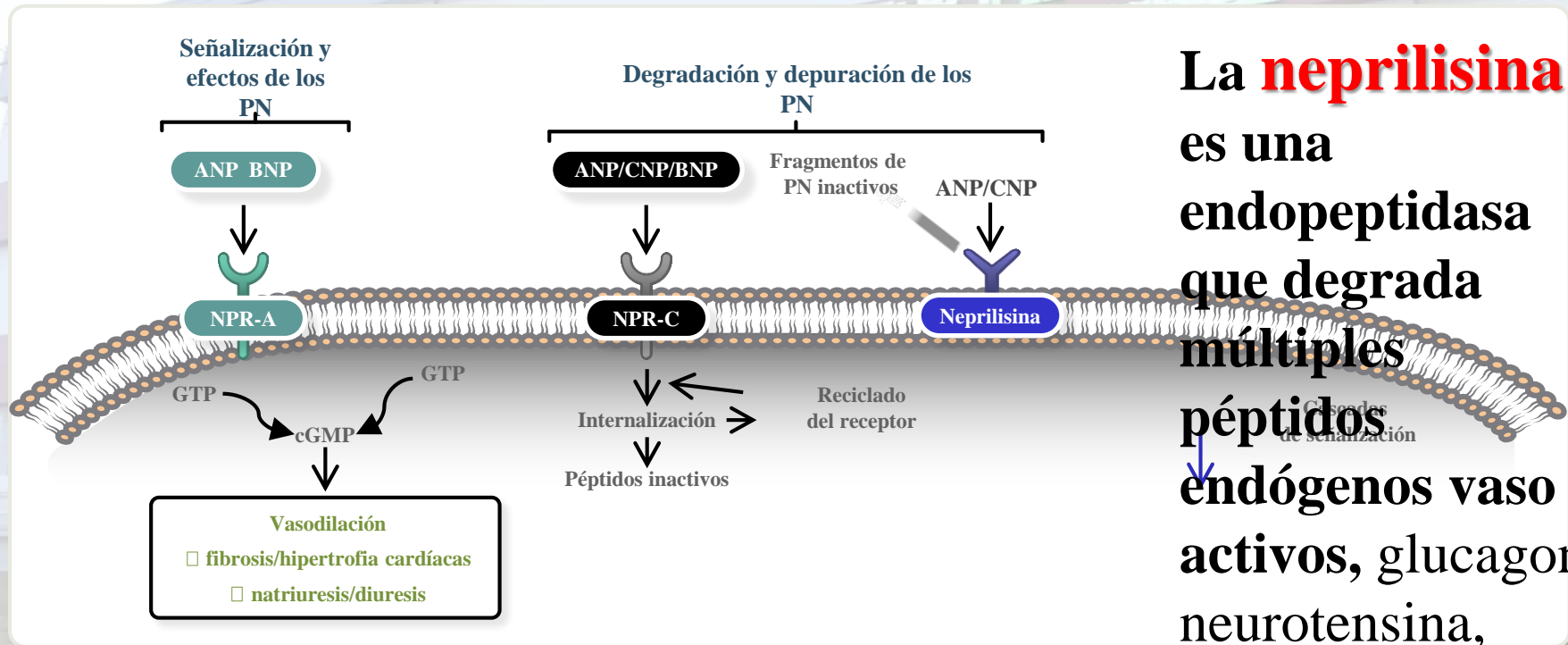
**NEPRILISINA**

The background image shows a multi-story building facade. The text on the building includes 'UNIVERSIDAD AMERICANA' in Spanish and 'AMERICAN UNIVERSITY' in English. Below that, 'HOSPITAL ESCUELA' is visible. There are logos of an open book on the building's facade. The main text is overlaid in large, bold, black letters.

# ¿Cómo SE INACTIVAN LOS PEPTIDOS NATRIURETICOS ?



# Los péptidos natriuréticos son eliminados por el NPR-C y la neprilisina

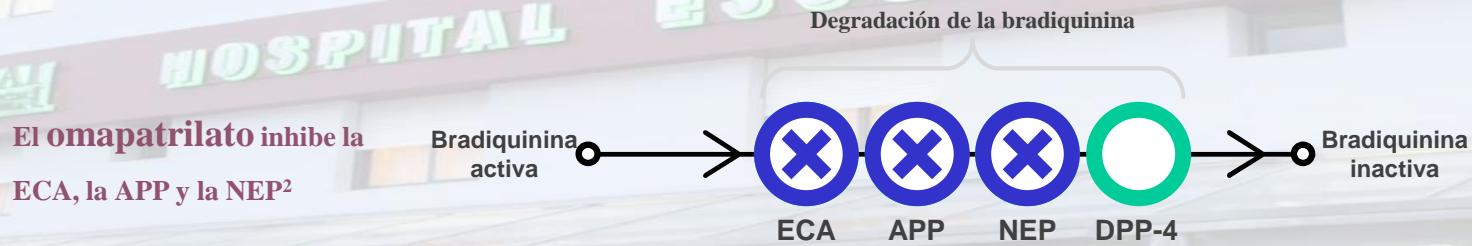


La **neprilisina** es una endopeptidasa que degrada múltiples péptidos endógenos vaso activos, glucagon, neurotensina, oxitocina, y bradikina

ANP: péptido natriurético auricular; Ang: angiotensina; AT<sub>1</sub>: angiotensina II tipo 1; BNP: péptido natriurético tipo B; cGMP: monofosfato de guanosina cíclico; CNP: péptido natriurético tipo C; GTP: trifosfato de guanosina; IC: insuficiencia cardíaca; PN: péptido natriurético; RPN: receptor del péptido natriurético; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321-8; Gardner et al. Hypertension 2007;49:419-26; Molkentin. J Clin Invest 2003;111:1275-77; Nishikimi et al. Cardiovasc Res 2006;69:23-33; Guo et al. Cell Res 2001;11:165-80; Von Lueder et al. Circ Heart Fail 2013;6:594-605; Yin et al. Int J Biochem Cell 2003;35:780-3; Mehta & Griendling. Am J Physiol Cell Physiol 2001;281:C1111-11

- La bradiquinina es un sustrato de la neprilisina y de otras vasopeptidasas (ECA, APP, DPP-4), su elevación se ha asociado con tos y angioedema<sup>2,3</sup>
- El omapatrilato inhibe tres enzimas (ECA, APP, NEP) que participan en la degradación de la bradiquinina, la que probablemente sea responsable del desarrollo de angioedema<sup>2</sup>



ECA: enzima convertidora de la angiotensina; APP: aminopeptidasa P; AT<sub>1</sub>: angiotensina II tipo 1; DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; NEP: neprilisina

La información presentada en esta diapositiva proviene de datos disponibles públicamente y no de ensayos clínicos de comparación directa

1. McMurray et al. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:817–25; 2. Fryer et al. *Br J Pharmacol* 2008;153:947–55; 3. Semple. *J Hypertens Suppl* 1995;13:S17–21; 4. Gu et al. *J Clin Pharmacol* 2010;50:401–14; 5. McMurray et al. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:1062–73; 6. McMurray, et al. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004

The image shows the exterior of a multi-story building, identified as Hospital Esposita of the Universidad Interamericana. The building has a light-colored facade with a prominent red horizontal band. On this band, the text "UNIVERSIDAD INTERAMERICANA" is written in green, with "HOSPITAL ESPOSITA" below it. There are logos on the building, including a stylized book icon. The foreground shows a paved area with yellow parking lines and a metal pillar. The overall scene is brightly lit, suggesting daytime.

• Muchas gracias  
por su atención