

Mecanismos Vaso activos II

Prof. Dr. Mag. Rafael Porcile

**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA
CATEDRA DE FISIOLÓGIA**

Universidad Abierta Interamericana

VASODILATADORES



Clasificaciones clásicas



REDUCTORES DE LA POSCARGA

VENODILATADORES

Actúan sobre territorio venoso
Relajando musculatura lisa

Dinitrato de Isorbide

Nitroglicerina

VASODILATADORES ARTERIALES

Acción directa, lecho arteriolar

Hidralazina

Captopril
Enalapril

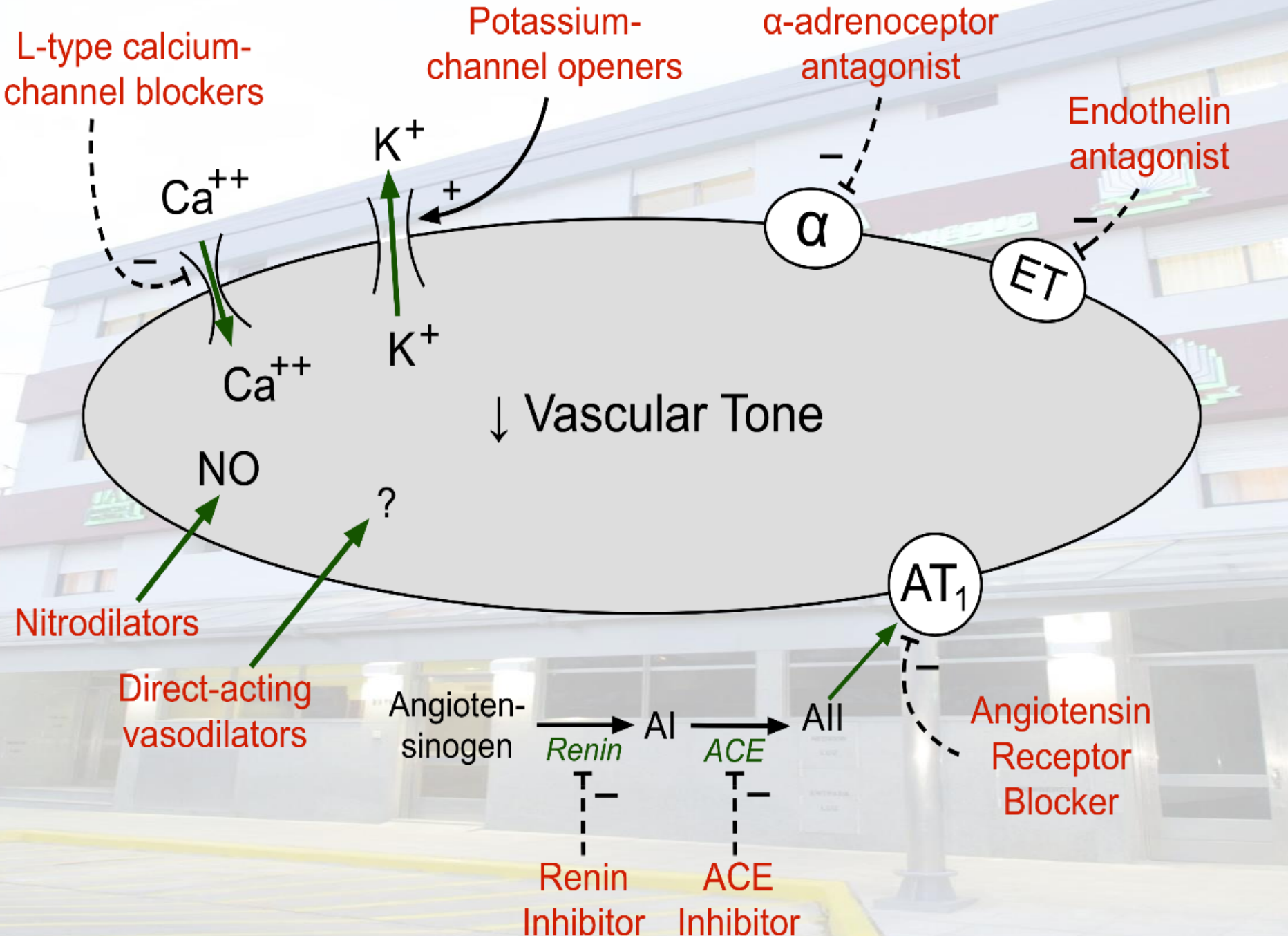
VASODILATADORES MIXTOS

Actúan en lecho arterial y venoso

Nitroprusato

Prazosin

ARTERIALES	VENOSOS	MIXTOS
Hidralacina	Nitroglicerina	Nitroprusiato
Labetalol	Dinitrato de Isosorbide	Captopril
Minoxidil	Mononitrato de Isosorbide	Nifedipina
		Prazosín
		Fentolamina



Alpha-adrenoceptor antagonists (alpha-blockers)

Angiotensina converting enzyme (ACE) inhibitors

Angiotensin receptor blockers (ARBs)

Beta₂-adrenoceptor agonists (β₂-agonists)

Calcium-channel blockers (CCBs)

Centrally acting sympatholytics

Direct acting vasodilators

Endothelin receptor antagonists

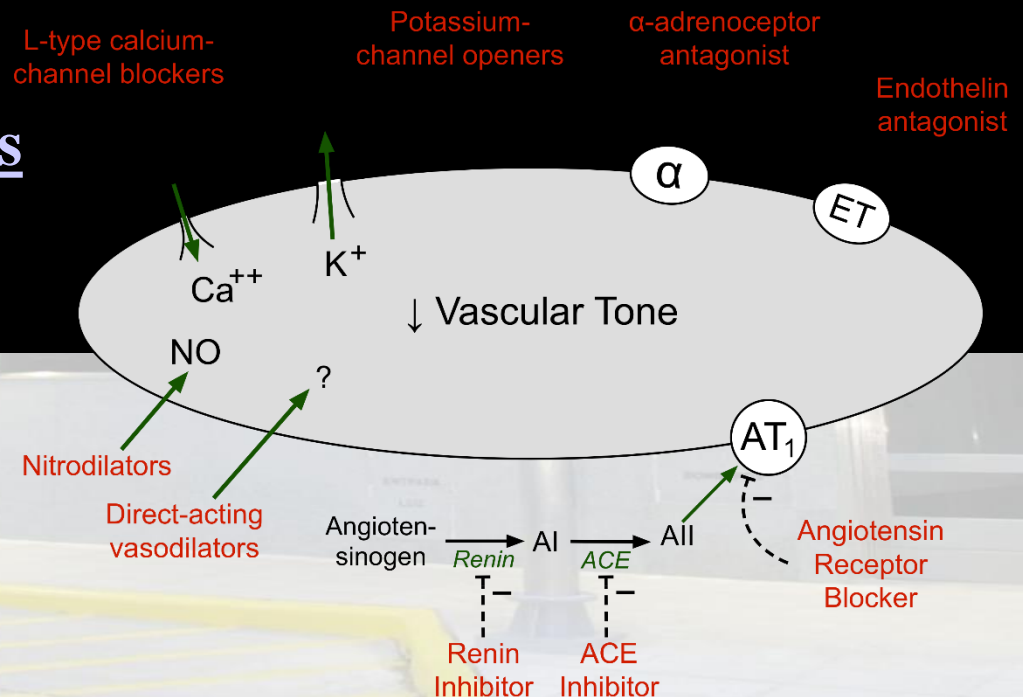
Ganglionic blockers

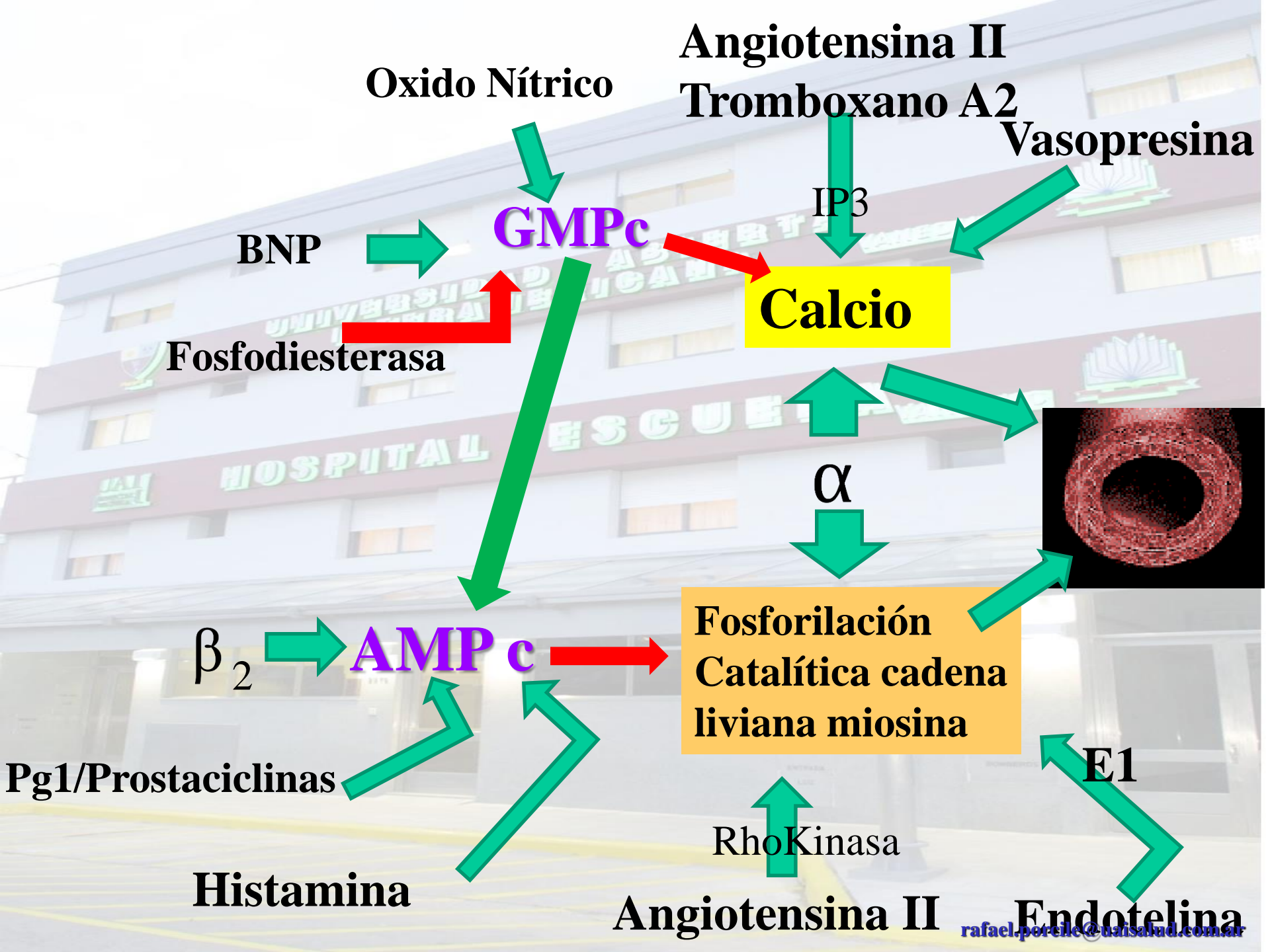
Nitrodilators

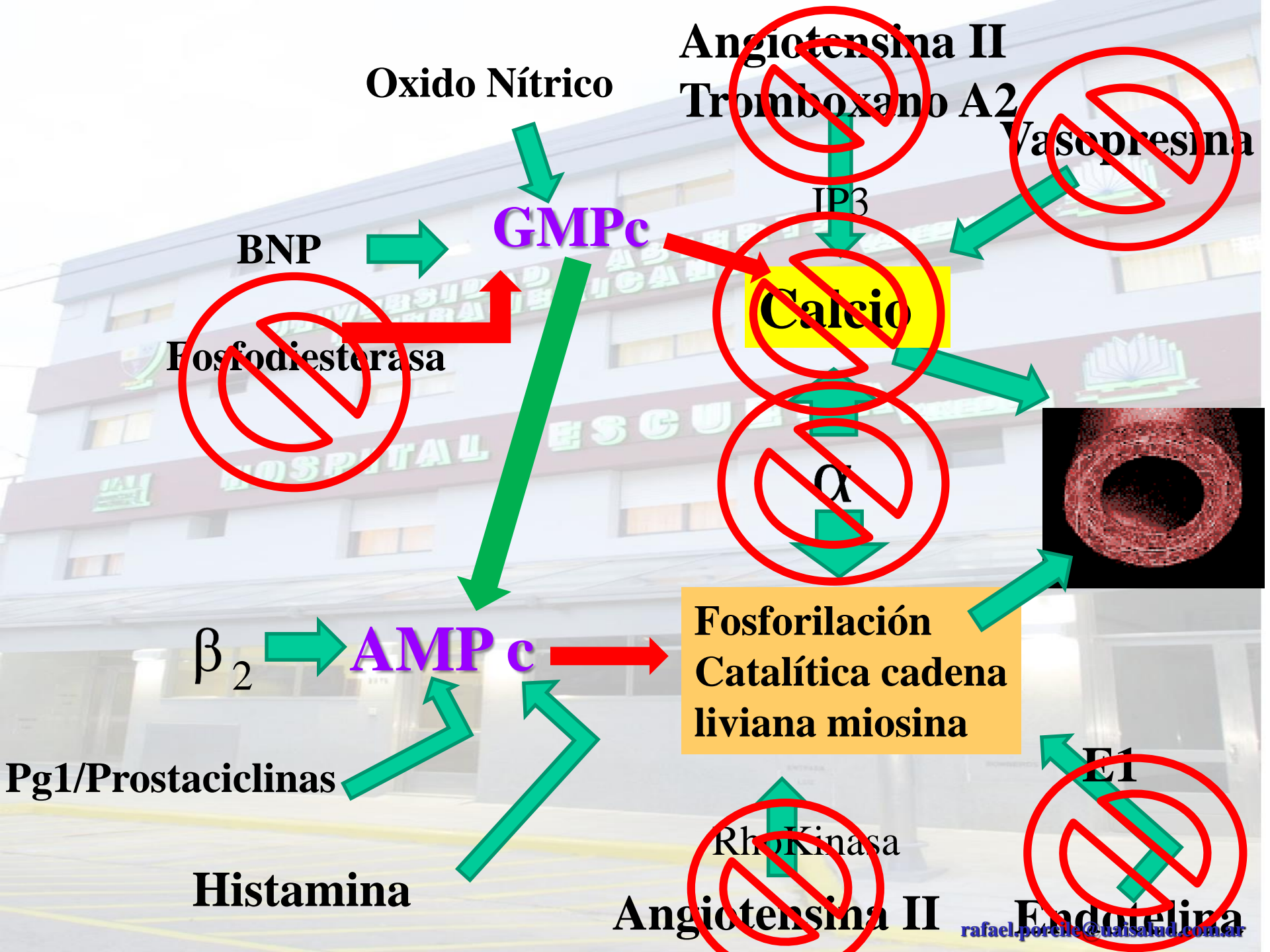
Phosphodiesterase inhibitors

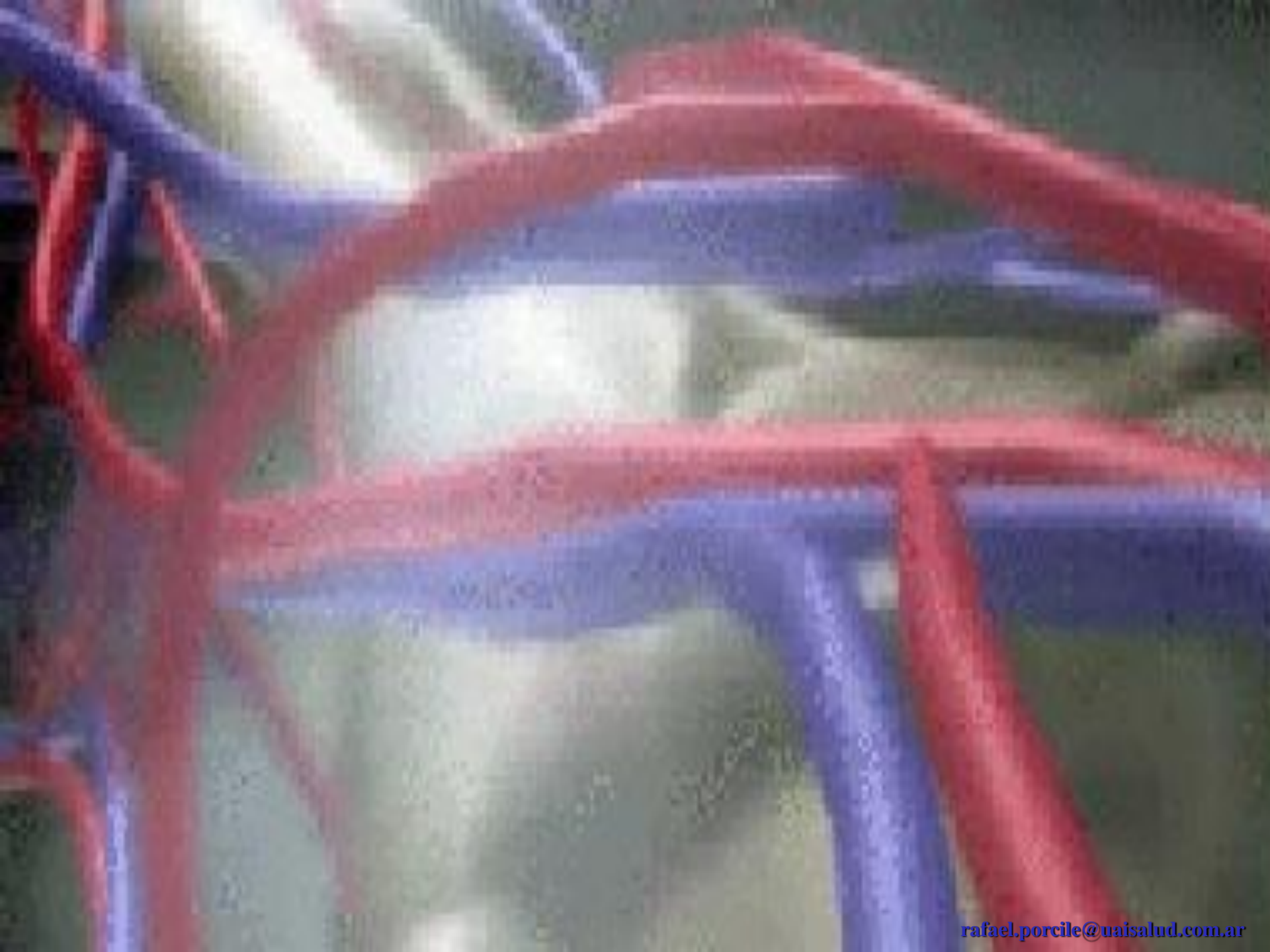
Potassium-channel openers

Renin inhibitors











Cuatro tipos de vasodilatadores

Cuatro tipos de vasodilatadores

- **GMP c o AMP c dependientes**
- **Inhibidores ALFA**
- **Inhibidores directos del Ca citoplasmático**
- **Inhibidores directos de la Fosforilación cadena liviana de la miosina**

Oxido Nítrico

BNP

Fosfodiesterasa

GMPc

Calcio

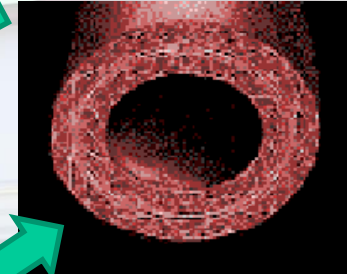
β_2

AMPc

Fosforilación
Catalítica cadena
liviana miosina

Pg1/Prostaciclina

Histamina



Oxido Nítrico

BNP

GMPc

Fosfodiesterasa

Calcio

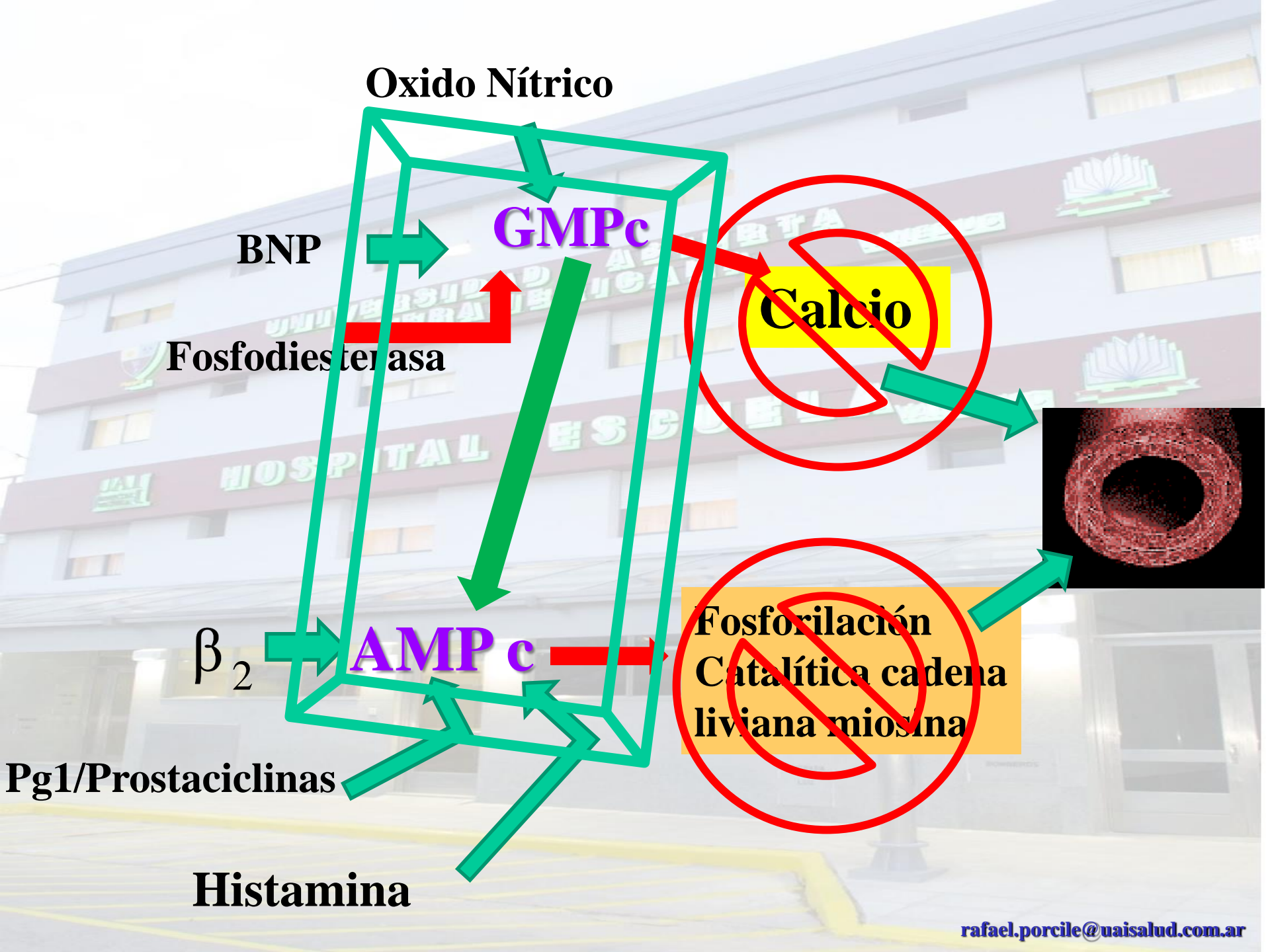
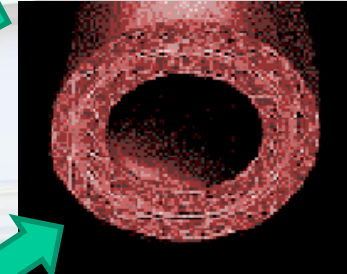
β_2

AMPc

**Fosforilación
Catalítica cadena
liviana miosina**

Pg1/Prostaciclina

Histamina



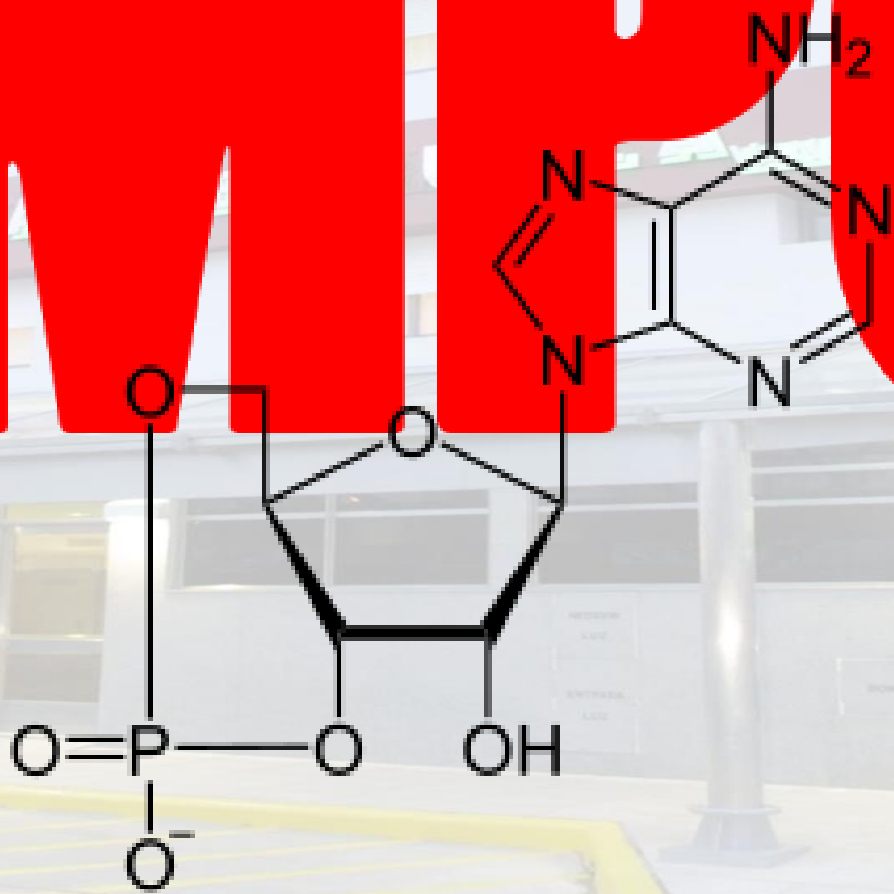
Cuatro tipos de vasodilatadores

- **GMP c o AMP c dependientes**
- **Inhibidores ALFA**
- **Inhibidores directos del Ca citoplasmático**
- **Inhibidores directos de la Fosforilación cadena liviana de la miosina**

Cuatro tipos de vasodilatadores

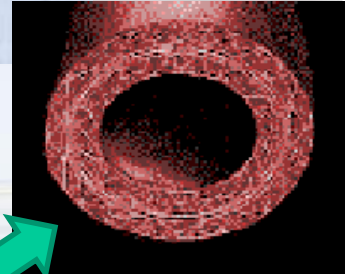
- **GMP c o AMP c dependientes**
- **Inhibidores ALFA**
- **Inhibidores directos del Ca citoplasmático**
- **Inhibidores directos de la Fosforilación cadena liviana de la miosina**

AMP





Adenosina



β_2

AMP c

**Fosforilación
Catalítica cadena
liviana miosina**

PGE2

Epoprostenol

Selexipag

Histamina

UNIVERSIDAD ABRIQUEÑA
INTERAMERICANA



HOSPITAL ESCUELA

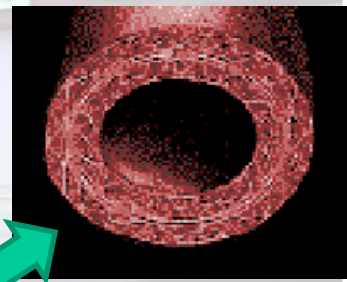


Adenosina

β_2

AMP c

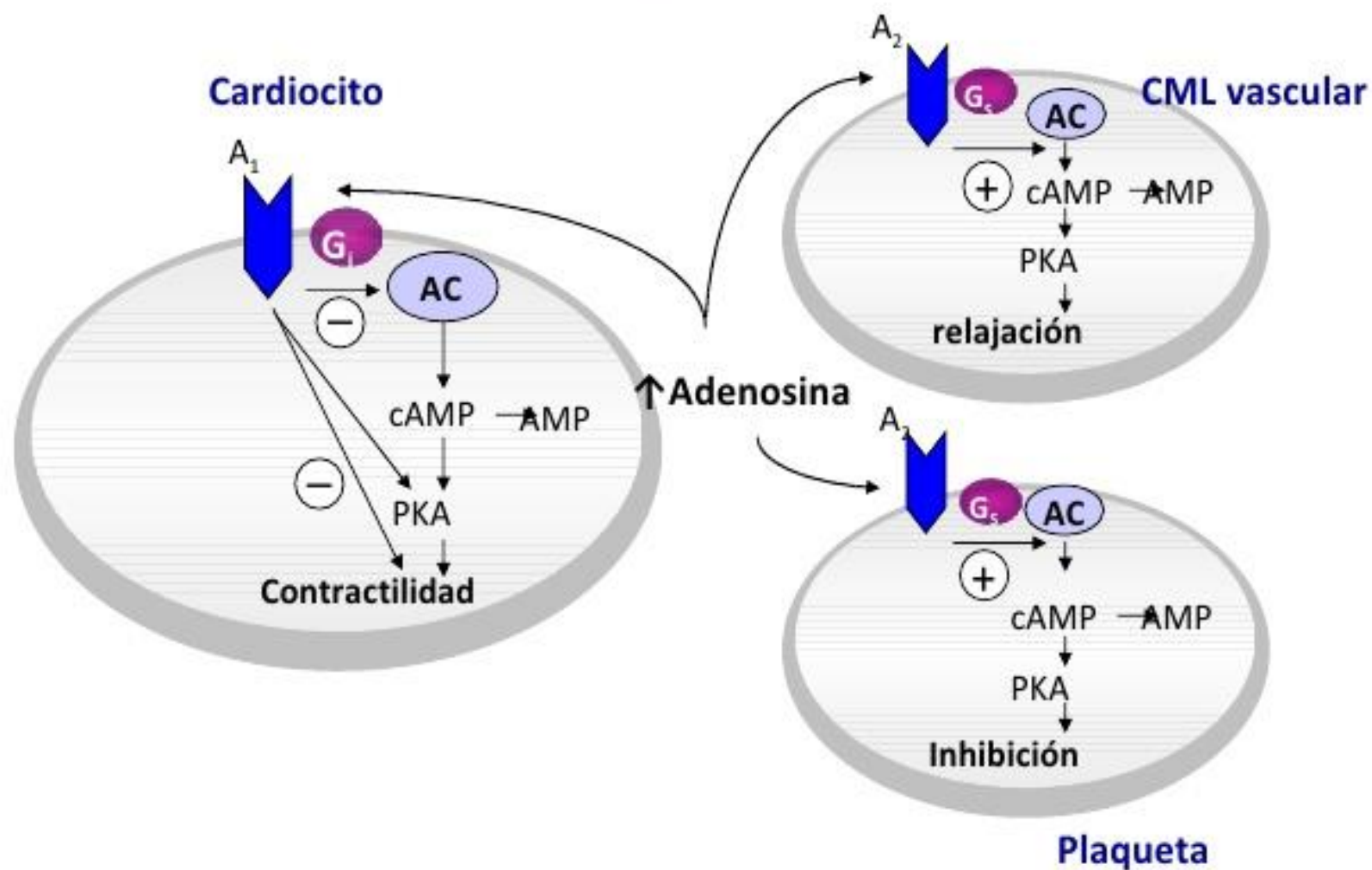
**Fosforilación
Catalítica cadena
liviana miosina**



**PGE2
Epoprostenol
Selexipag**

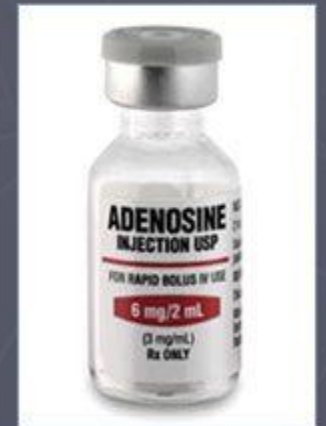
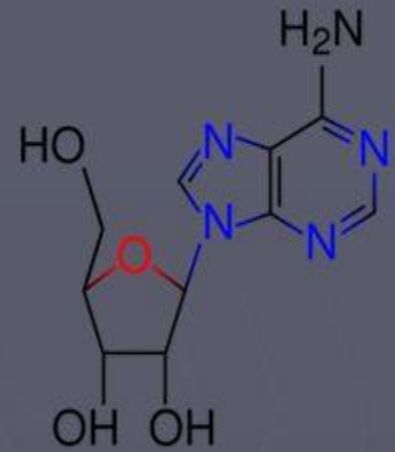
Histamina

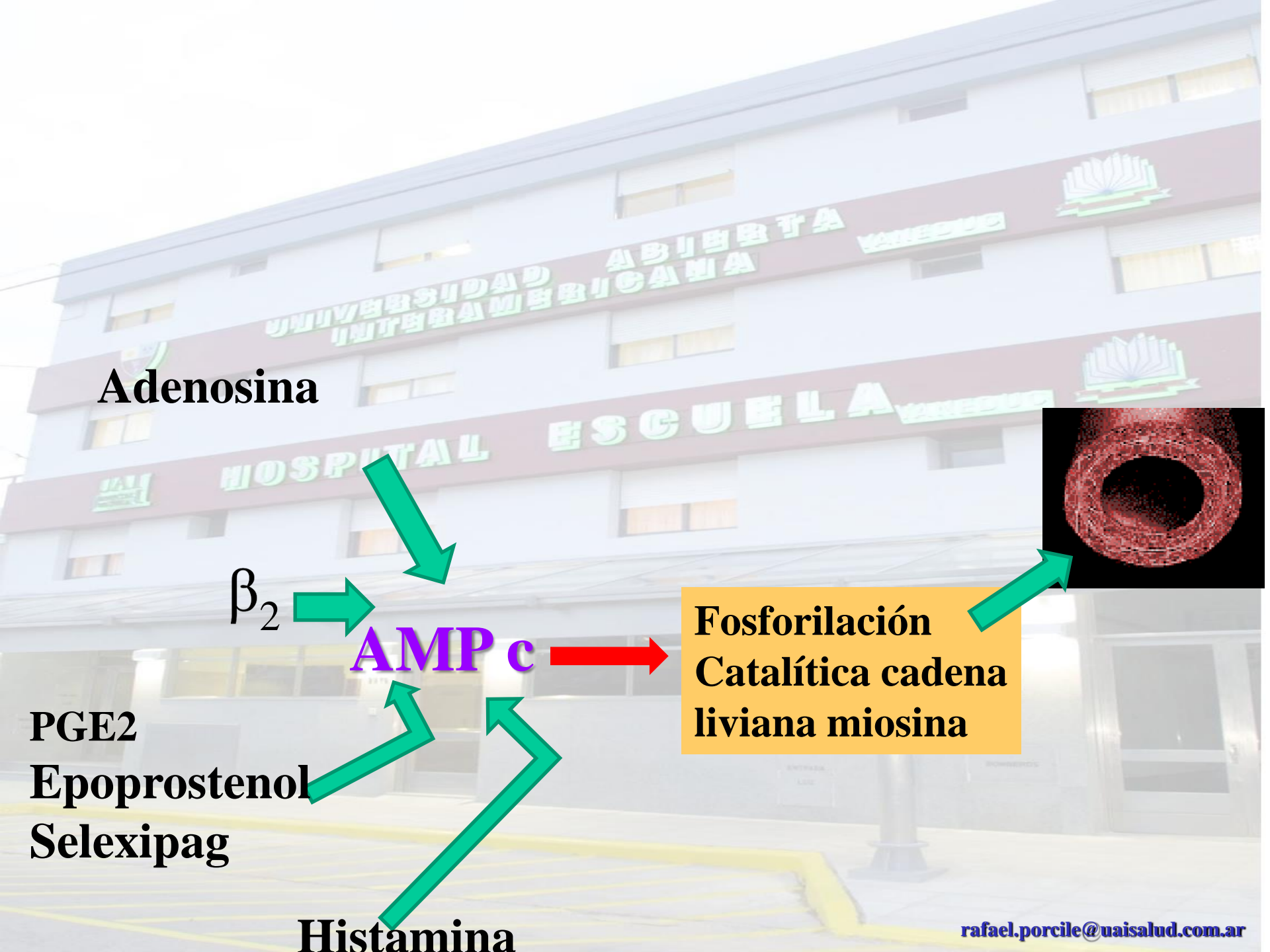
ACCIÓN DE LA ADENOSINA



ADENOSINA

- Purina endógena
- Vasodilatador coronario y cerebral
- Deprime actividad del nodo sinusal y atrioventricular
- Uso terapéutico: tratamiento y diagnóstico de taquicardias supraventriculares
- Respuesta corta duración: degradación enzimática (eritrocitos y células endoteliales)
- Vida media < 10 segundos



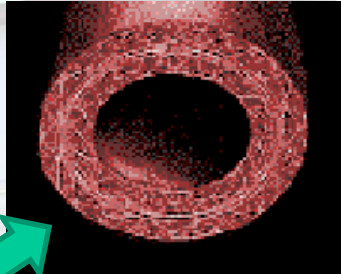


Adenosina

β_2

AMP c

**Fosforilación
Catalítica cadena
liviana miosina**

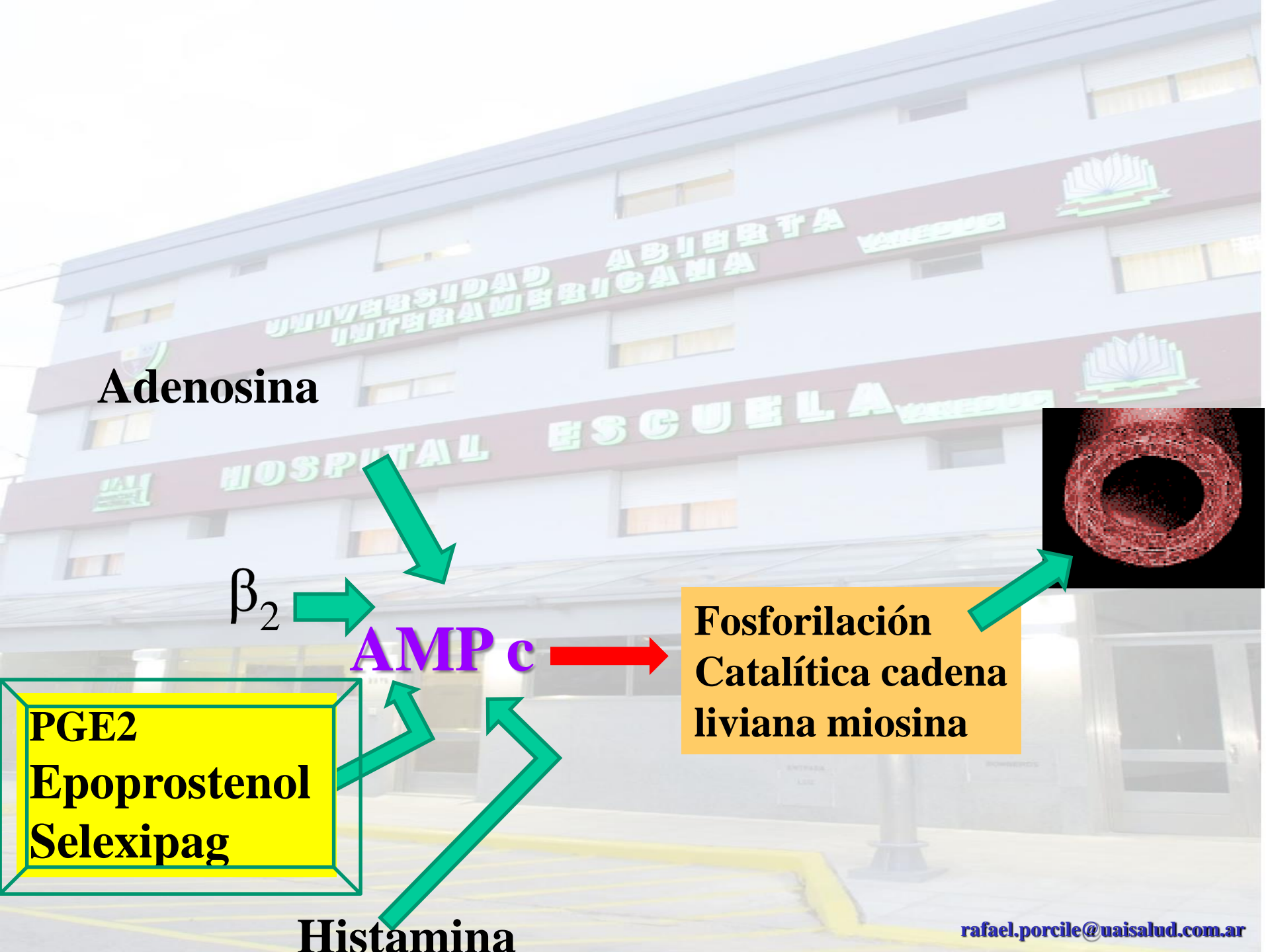


PGE2

Epoprostenol

Selexipag

Histamina

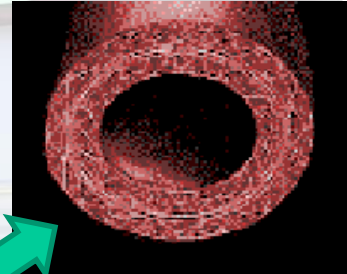


Adenosina

β_2

AMP c

**Fosforilación
Catalítica cadena
liviana miosina**



**PGE2
Epoprostenol
Selexipag**

Histamina



Therapy with Approved PAH Drugs

Evidence			FC IV
A or B		WHO-FC IV 2.5 AÑOS	Epoprostenol IV*
C			Ambrisentan Bosentan Iloprost inhaled, IV Macitentan [®] Riociguat Sildenafil Tadalafil Treprostinil SC, IV
B C			Upfront Combination

EVIDENCIA PARA TERAPEUTICA EN CFIV

Epoprostenol (Flolan)

WHO Class III / IV

Intravenosa vía central venouscatheter

Half life approx 4

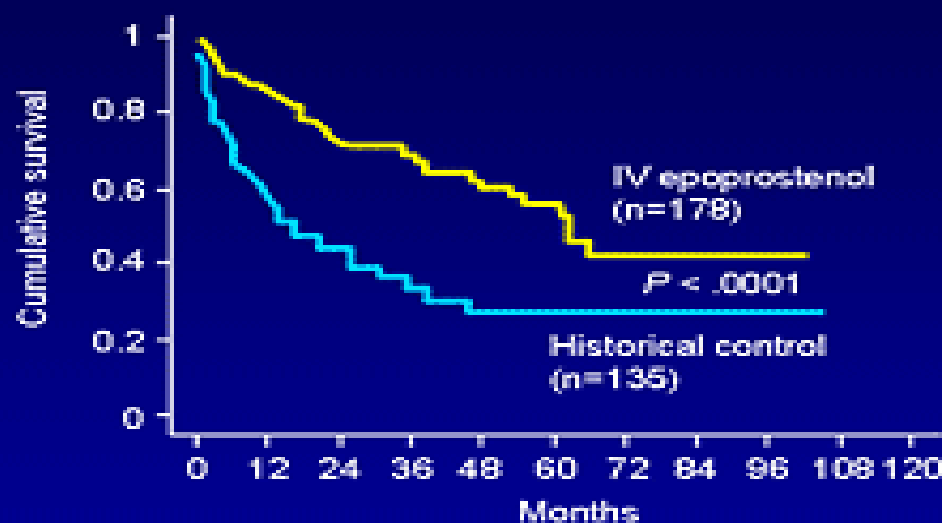
Minutes

**DISPONIBILIDAD
EN ARGENTINA**



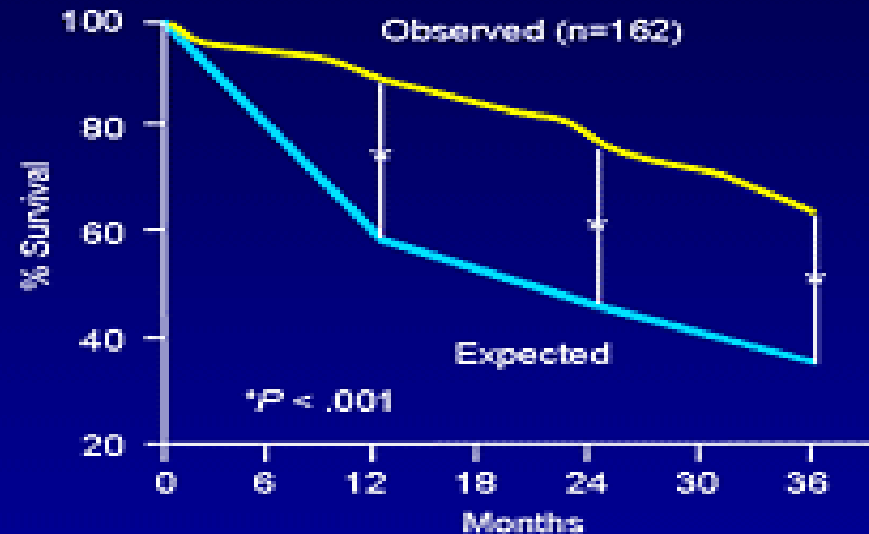
EPOPROSTENOL A LARGO PLAZO

Long-term Outcome in IPAH With Epoprostenol



No. at risk

178	129	85	57	36	21	7	3	1	IV epo
135	59	34	20	11	4	2	2	1	Hist. control

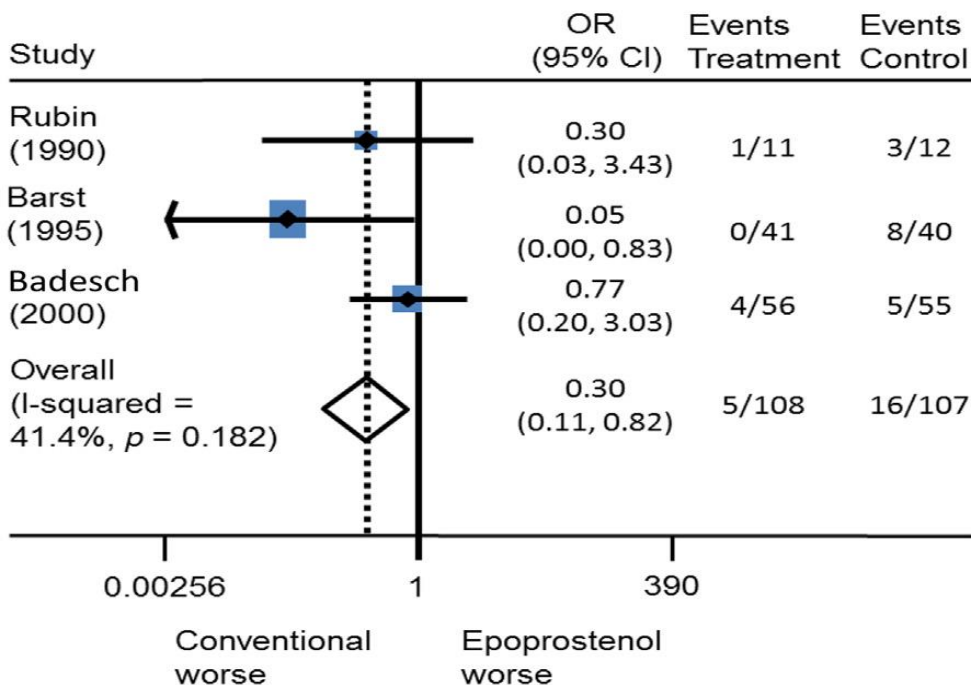


Sitbon O et al. *J Am Coll Cardiol.*
2002;40:780-788.

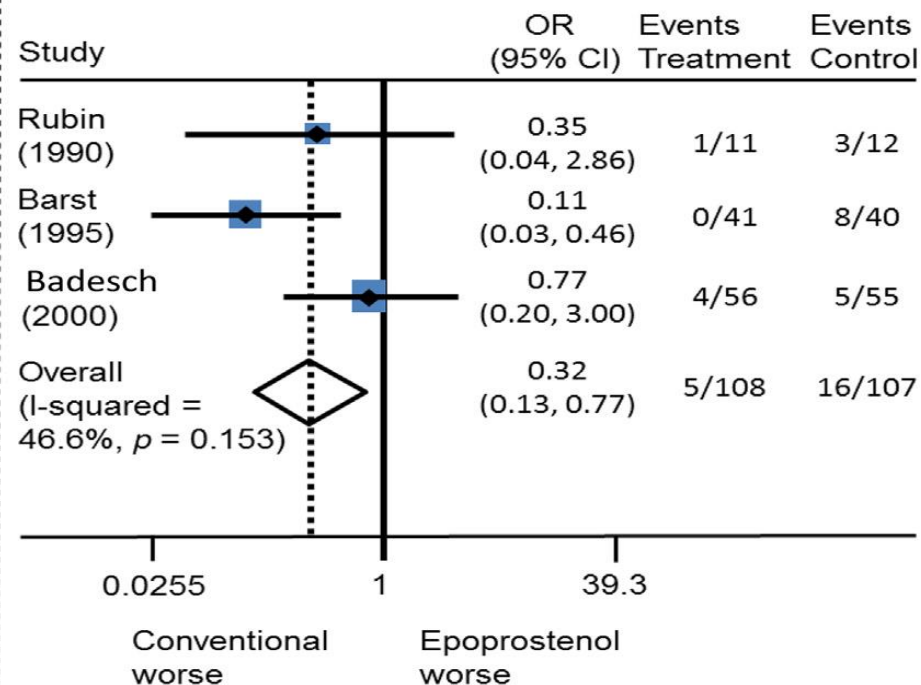
McLaughlin VV et al.
Circulation.
2002;106:1477-1484

Meta-Analysis of Published Randomized Controlled Trials With Epoprostenol in Pulmonary Arterial Hypertension by Mantel–Haenszel and Peto Methods

The analysis included 215 patients in 3 trials.



Mantel-Haenszel $z = 2.35$ $p = 0.019$
Heterogeneity $p = 0.182$
RR = 70%

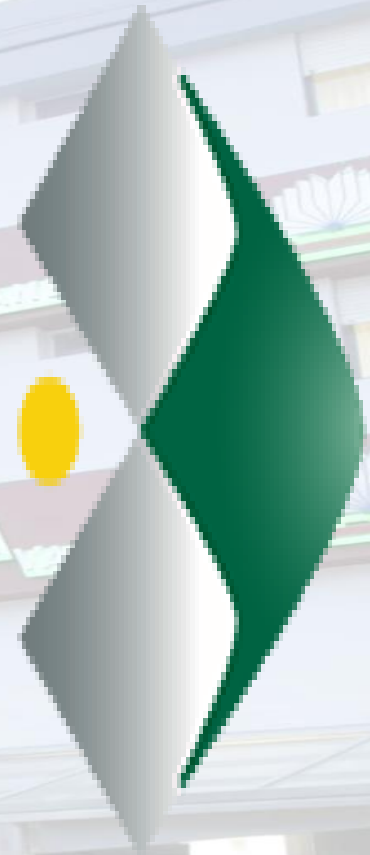


Peto $z = 2.52$ $p = 0.012$
Heterogeneity $p = 0.153$
RR = 68%

Upttravi

selexipag

tablets | 200-1600 mcg



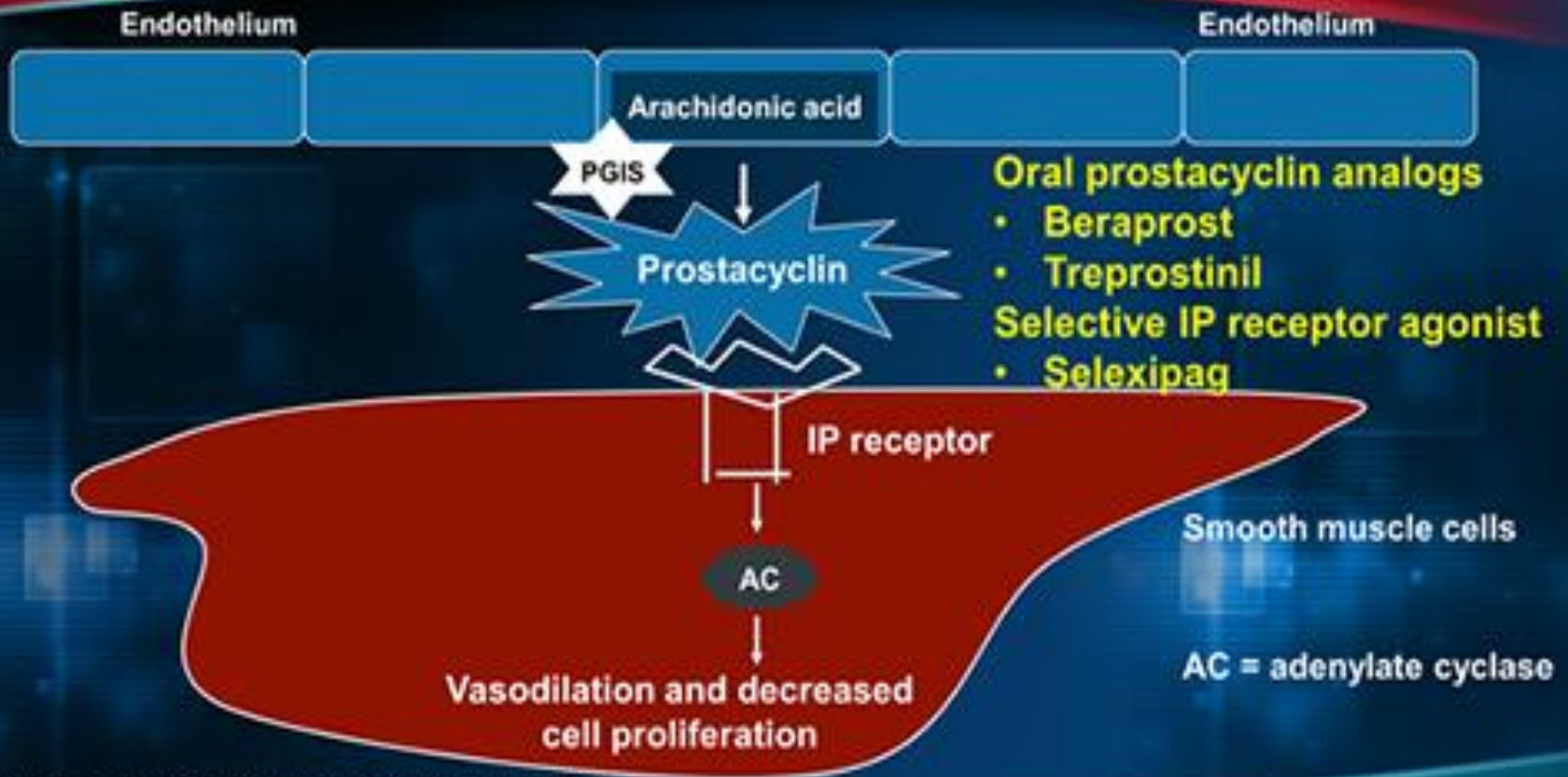
Uptreavi

The US FDA granted selexipag Orphan Drug status for PAH. [2]
It was approved by the US FDA on 22 December 2015

200-1600 mcg

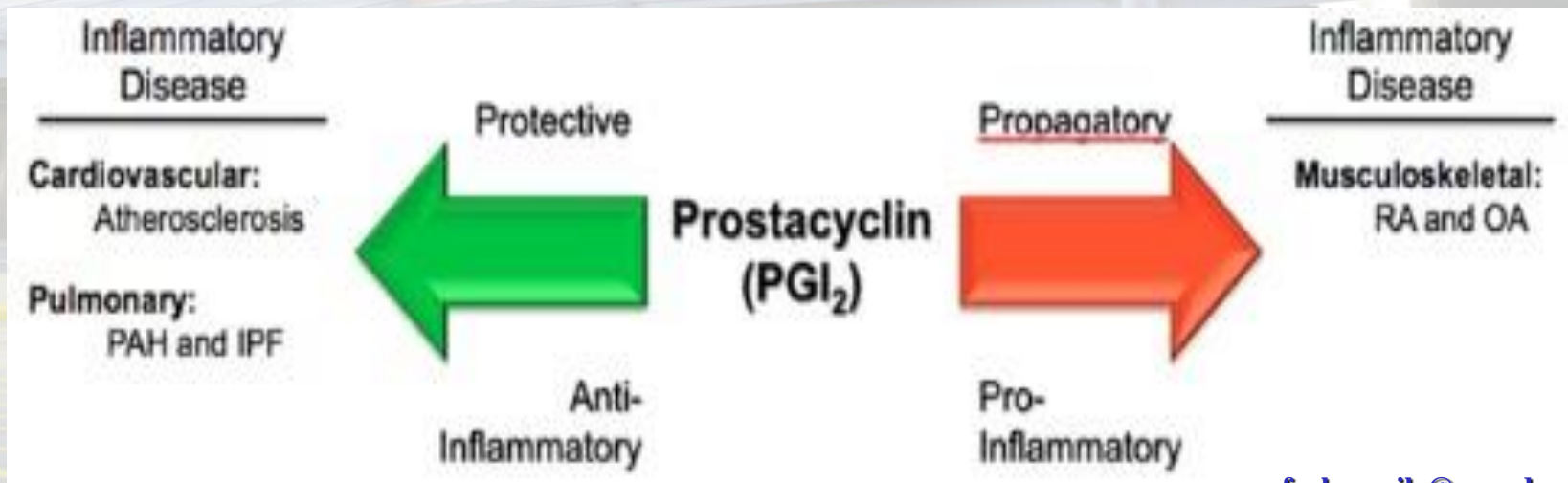
Análogos de las prostaciclinas

Prostacyclin Pathway: Investigational Agents

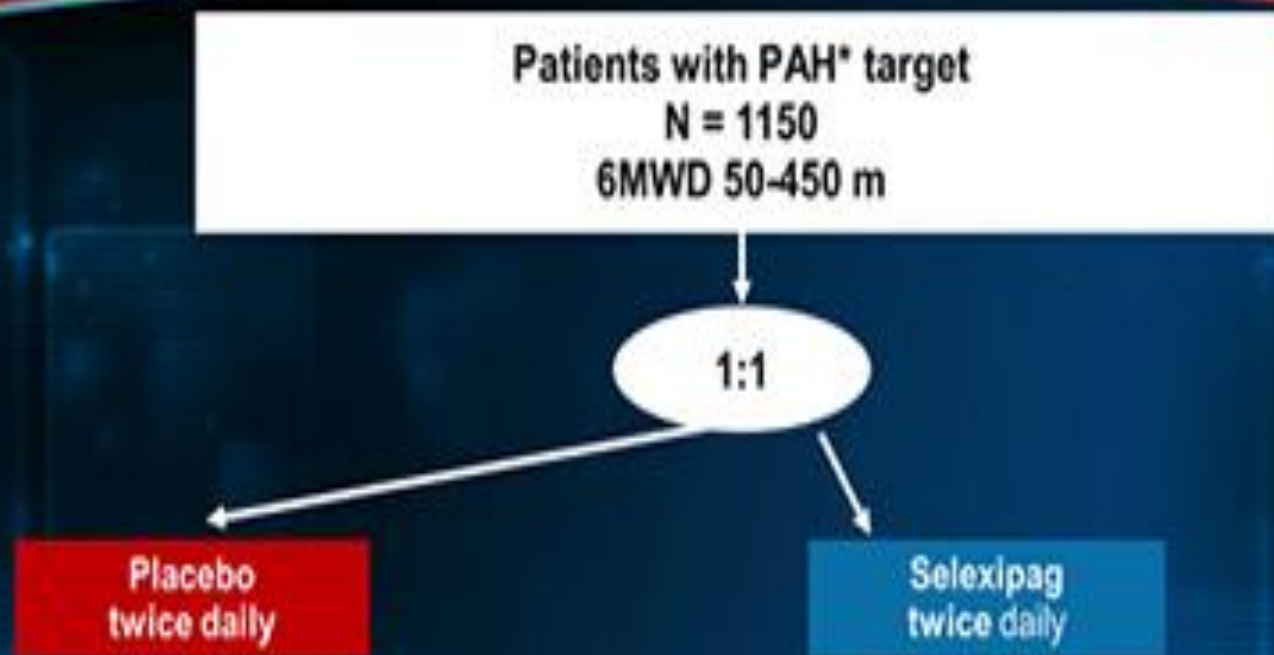


Selexipag

Selexipag is a prostacyclin IP receptor agonist. It is not prostacyclin or a prostacyclin analog. It is orally available and undergoes rapid hydrolysis to the active metabolite, ACT-333679



GRIPHON



Primary efficacy end point: time to first morbidity/mortality event

*IPAH; FPAH; APAH-CTD; simple, congenital systemic-to-pulmonary shunts ≥ 1 year postsurgical repair; HIV infection; or drugs and toxins.

Selexipag

Selective prostacyclin IP receptor agonist

The GRIPHON study

Designed to demonstrate a prolongation of time to the first morbidity/mortality event for selexipag compared to placebo and to evaluate the safety of the selexipag in PAH patients.

Selexipag

Selective prostacyclin IP receptor agonist

The GRIPHON study

Selexipag decreased the risk of a morbidity/mortality event versus placebo by 39% ($p < 0.0001$).

Functional Class, PAH etiology and background PAH therapy. Patients were treated for up to 4.3 years. The overall tolerability profile of selexipag in GRIPHON was consistent with prostacyclin therapies

Oxido Nítrico

BNP

GMPc

Fosfodiesterasa

Calcio

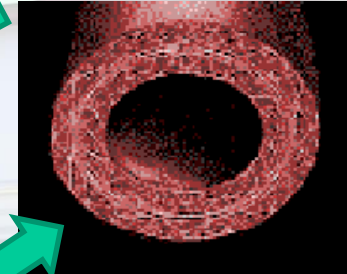
β_2

AMPc

**Fosforilación
Catalítica cadena
liviana miosina**

Pg1/Prostaciclina

Histamina



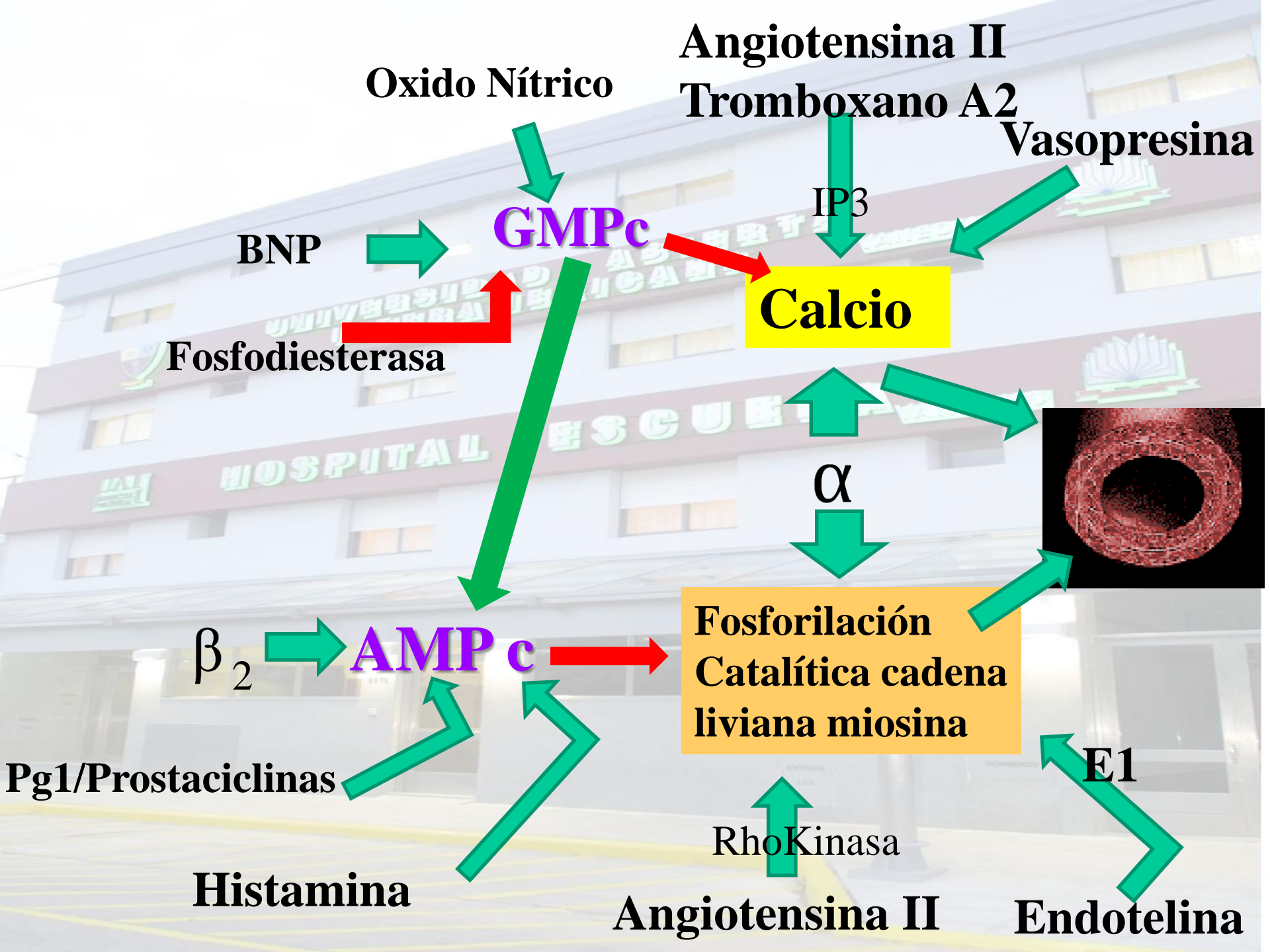
Tres tipos de vasodilatadores

- **GMP c o AMP c dependientes**

- **Inhibidores directos del Ca citoplasmático**

- **Inhibidores directos de la Fosforilación cadena liviana de la miosina**

CGMP



Riociguat
Serelaxina

Oxido Nítrico

Nitroglicerina
Nitro prusiato de Sodio
Di nitrato de isosorbide

Ularitide

BNP

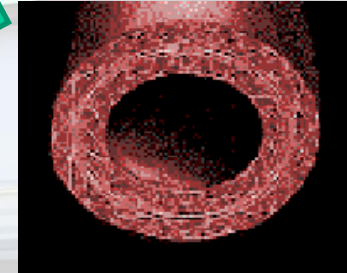
GMPc

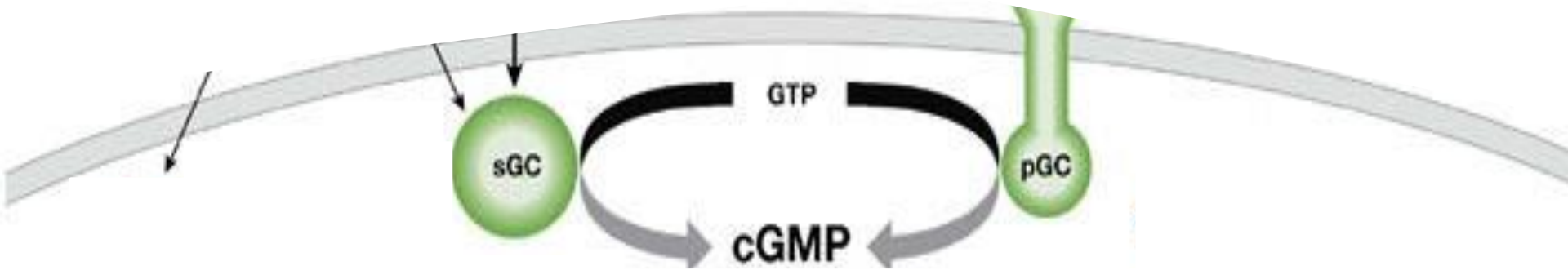
Sarcubitrilo

Fosfodiesterasa

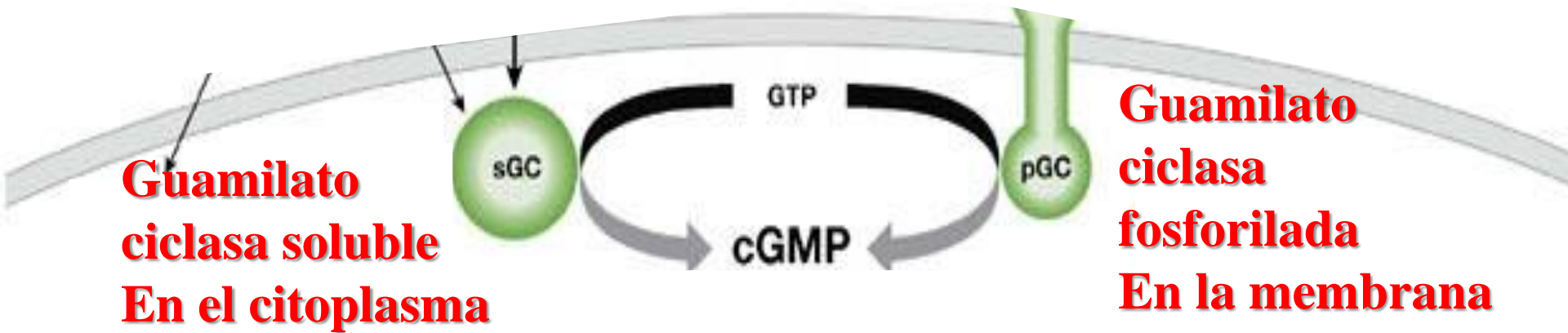
Calcio

Sildenafil
Cilostazol

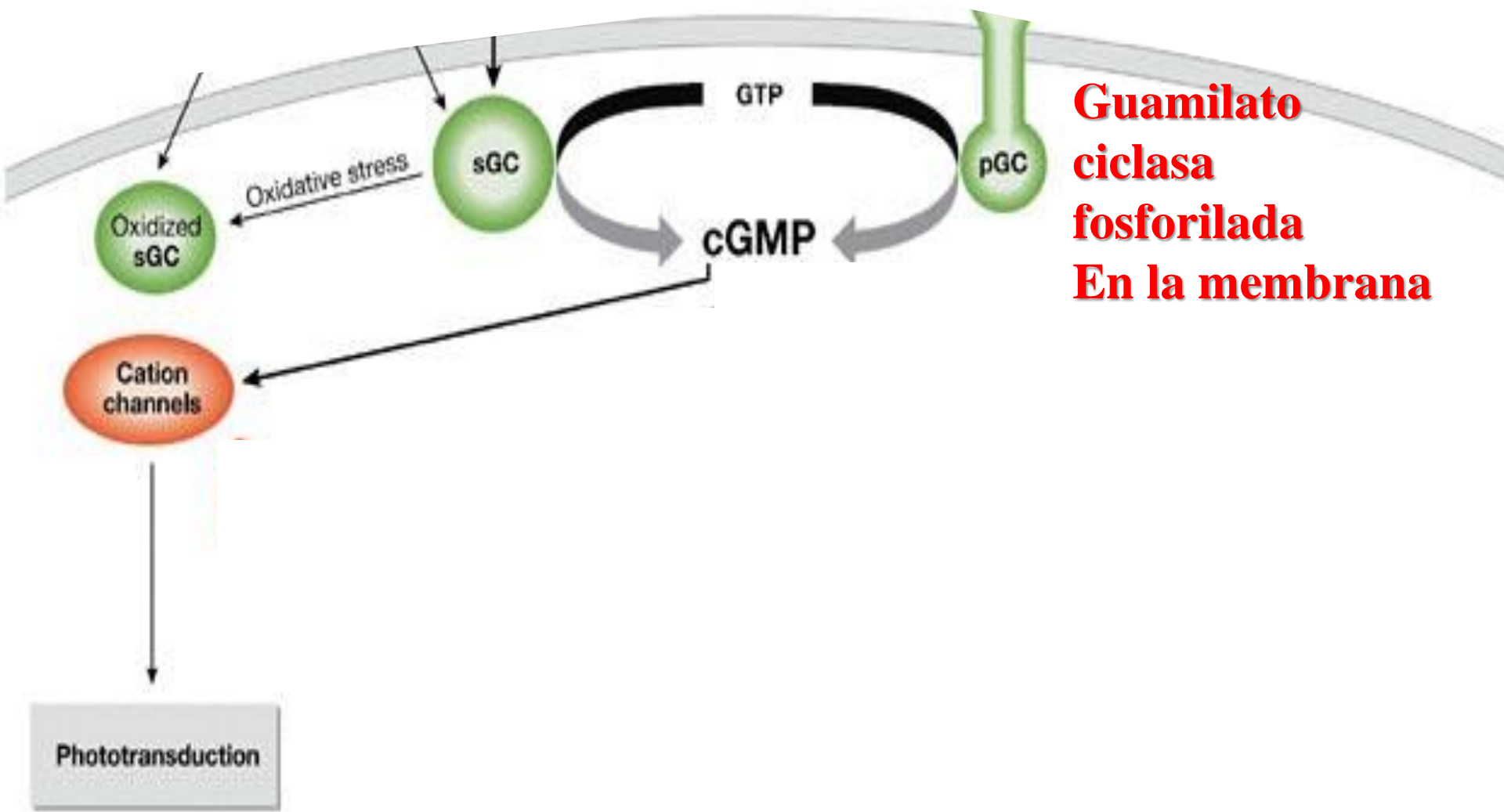




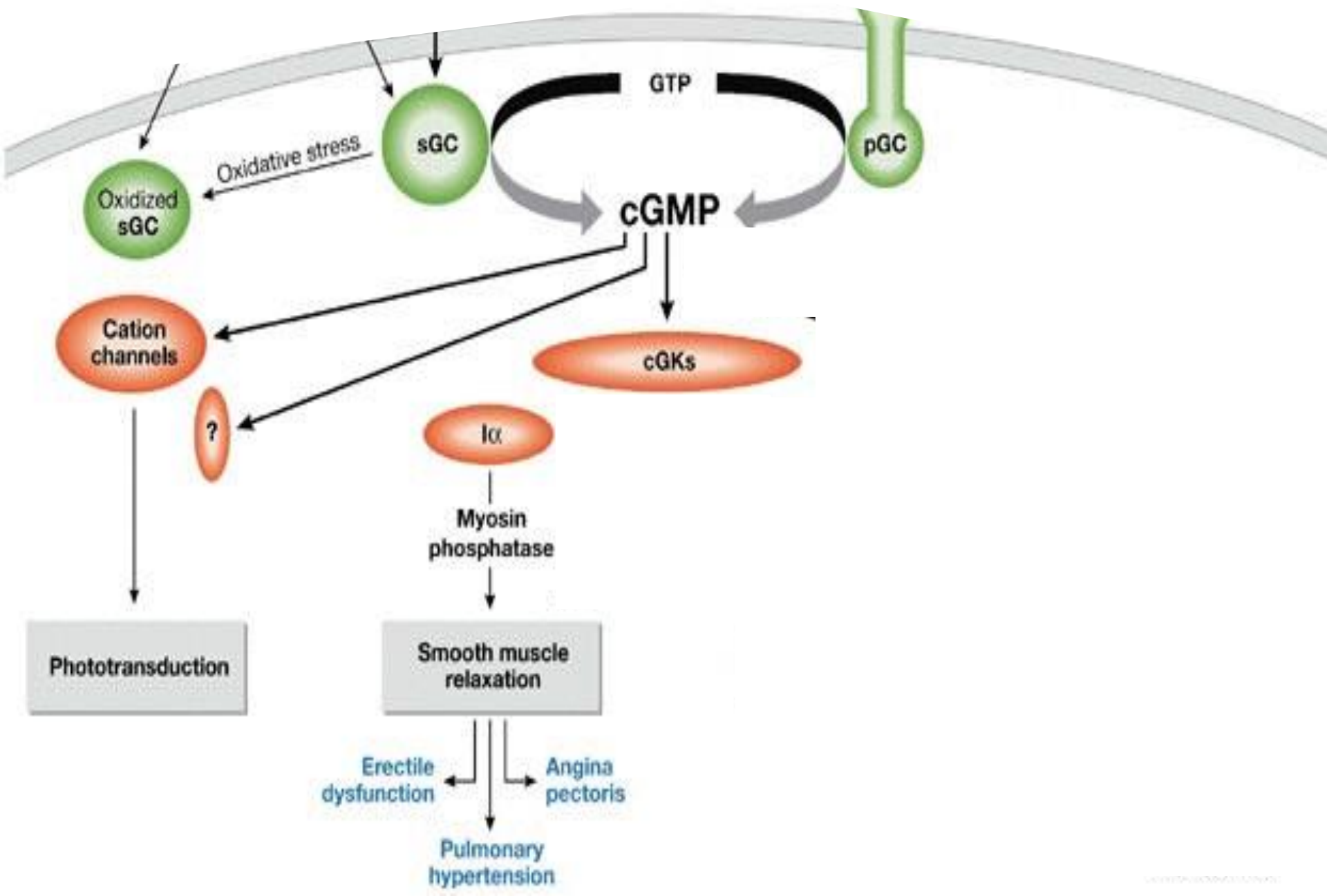
cGMP

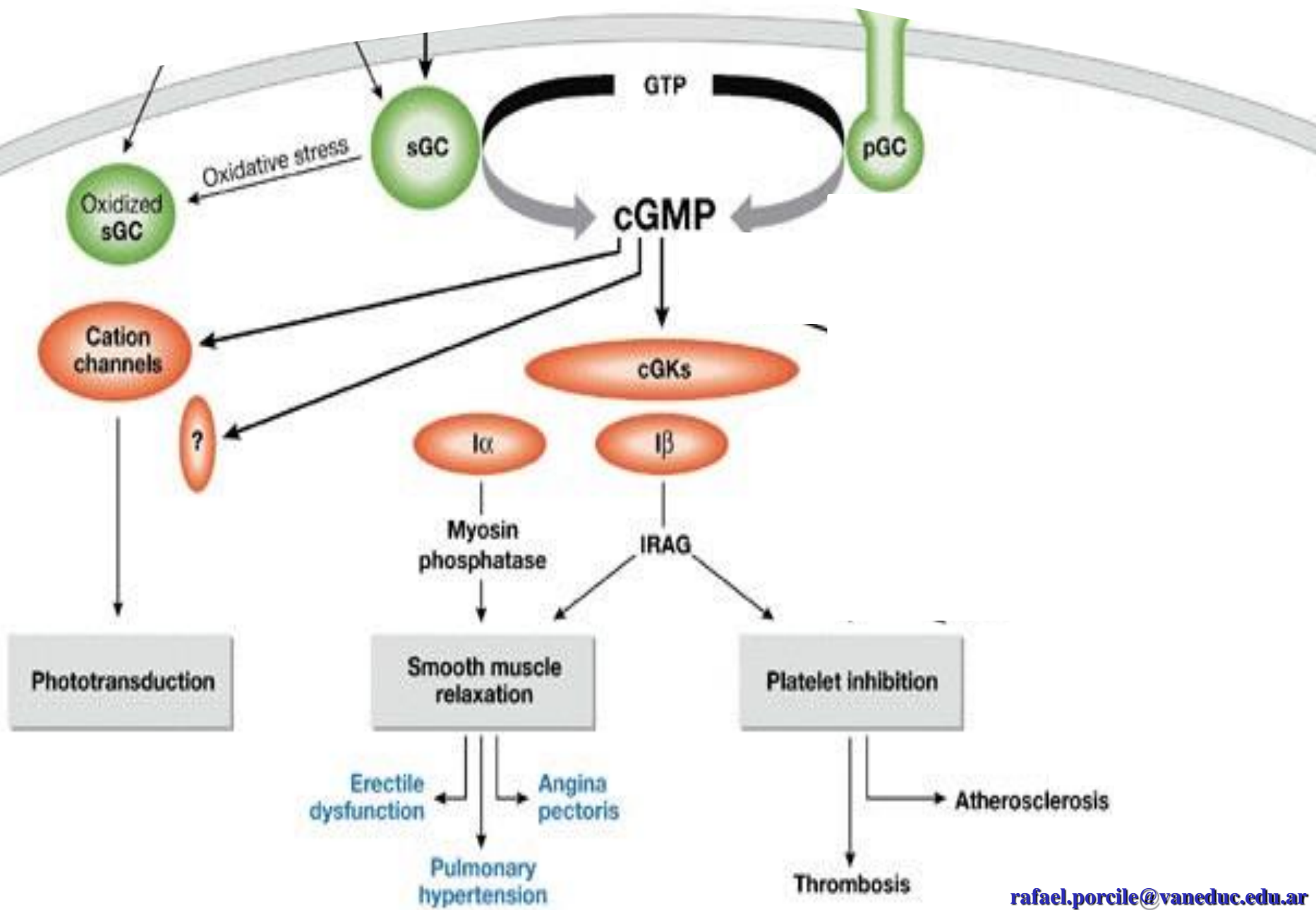


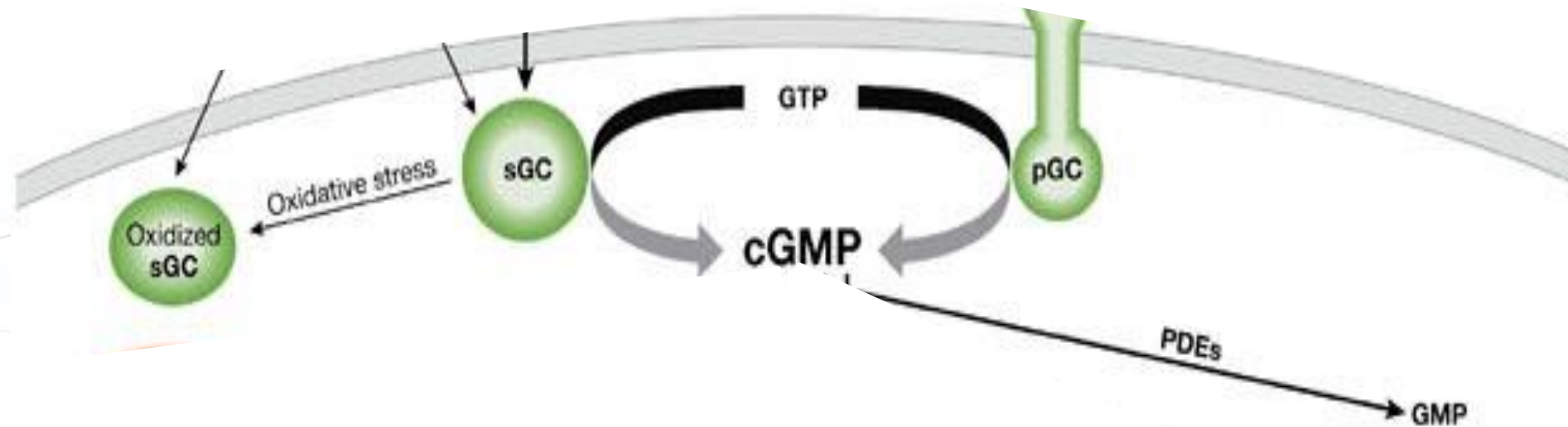
cGMP



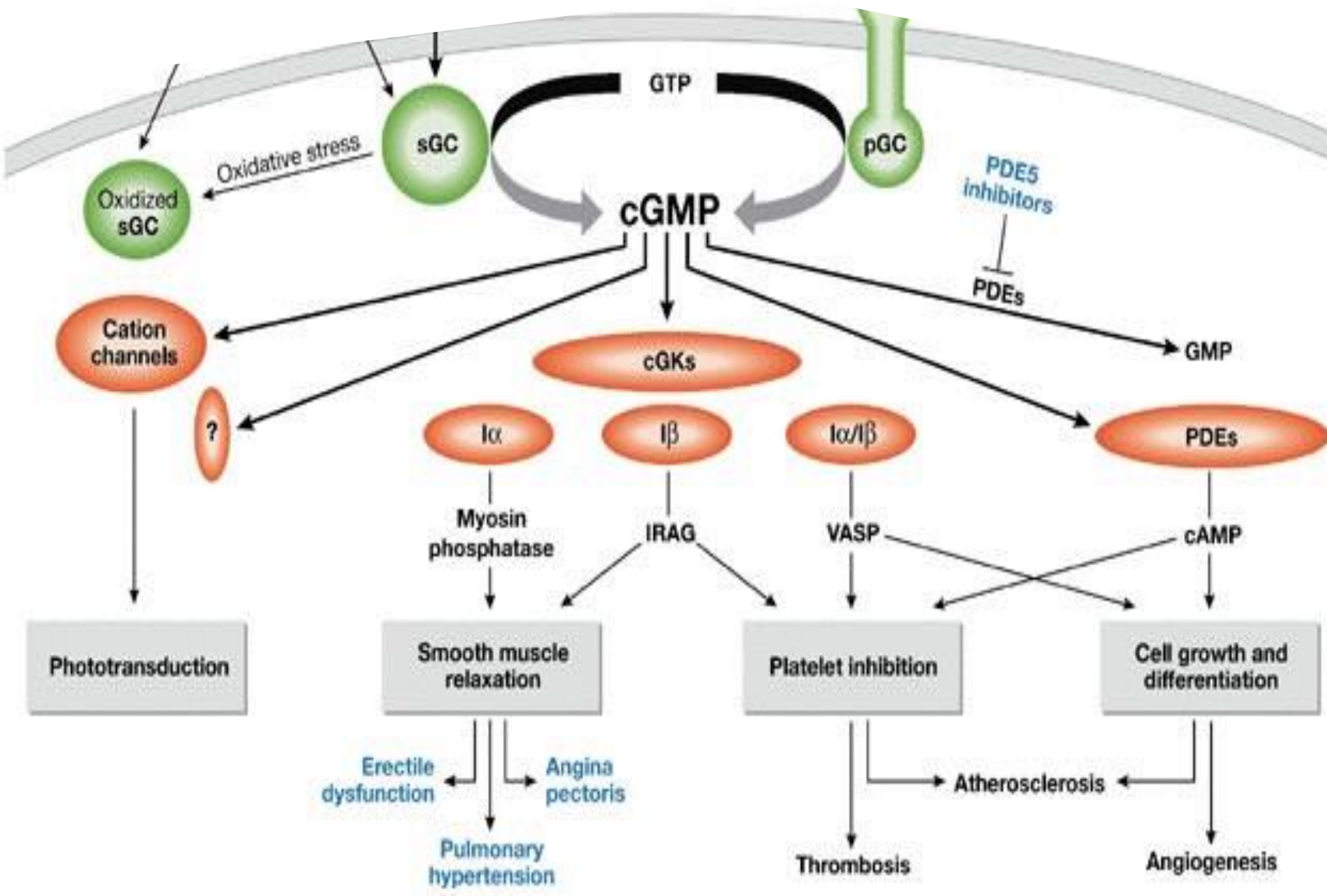
**Guamilato
ciclaza
fosforilada
En la membrana**







EL GMPc es degradado
a GMP por la
fosfodiesterasa



**Estimula
Guamilato
ciclase
soluble
En el
citoplasma**

GMPc

**Donantes de
oxido nítrico**

Relaxina

**Vericiguat
Riociguat**

**SOLO TRES LLAVES HACIA LA ESTIMULACIÓN
DEL GMP CICLICO**

Con que recursos farmacéuticos contamos Hoy

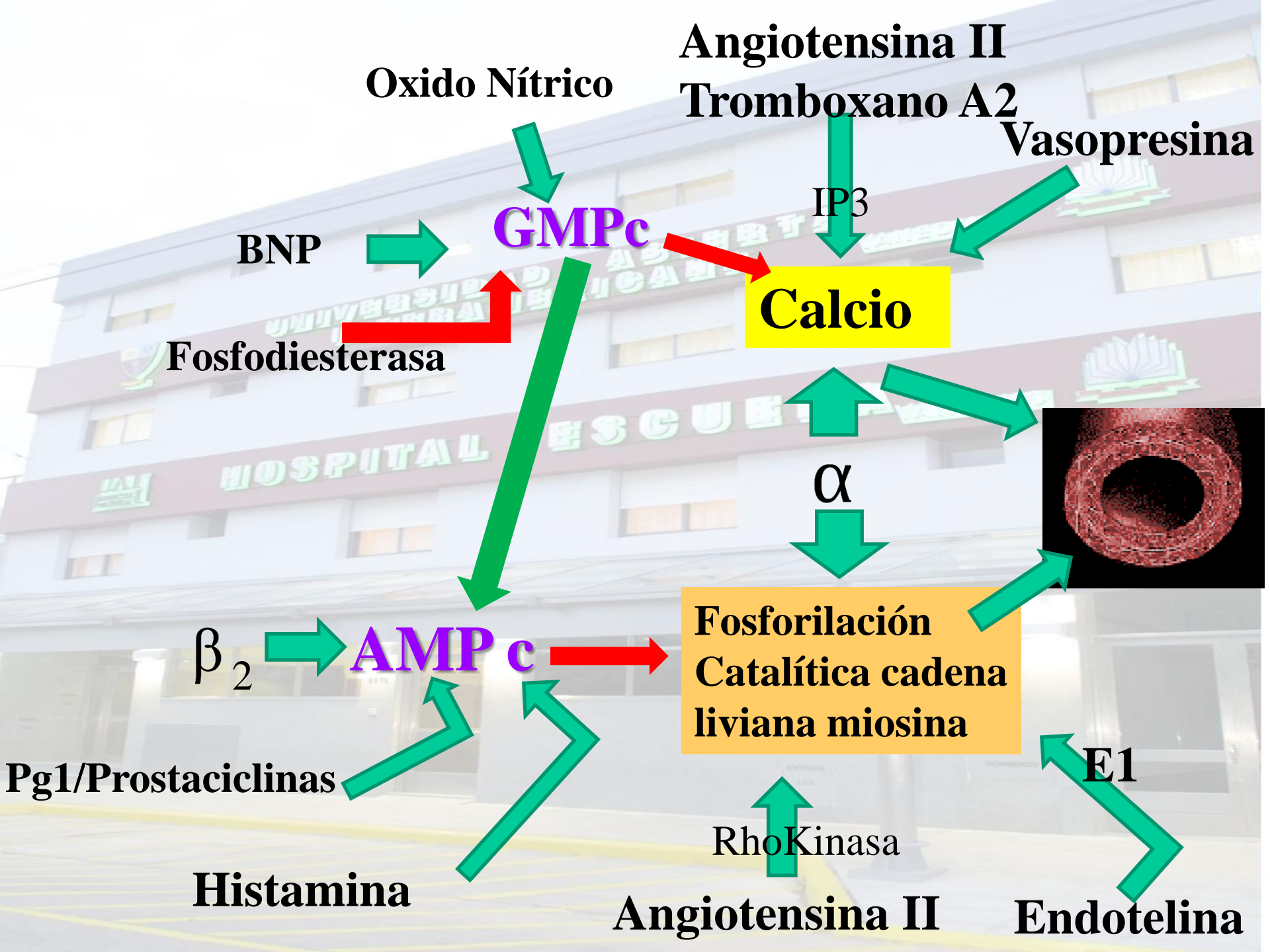


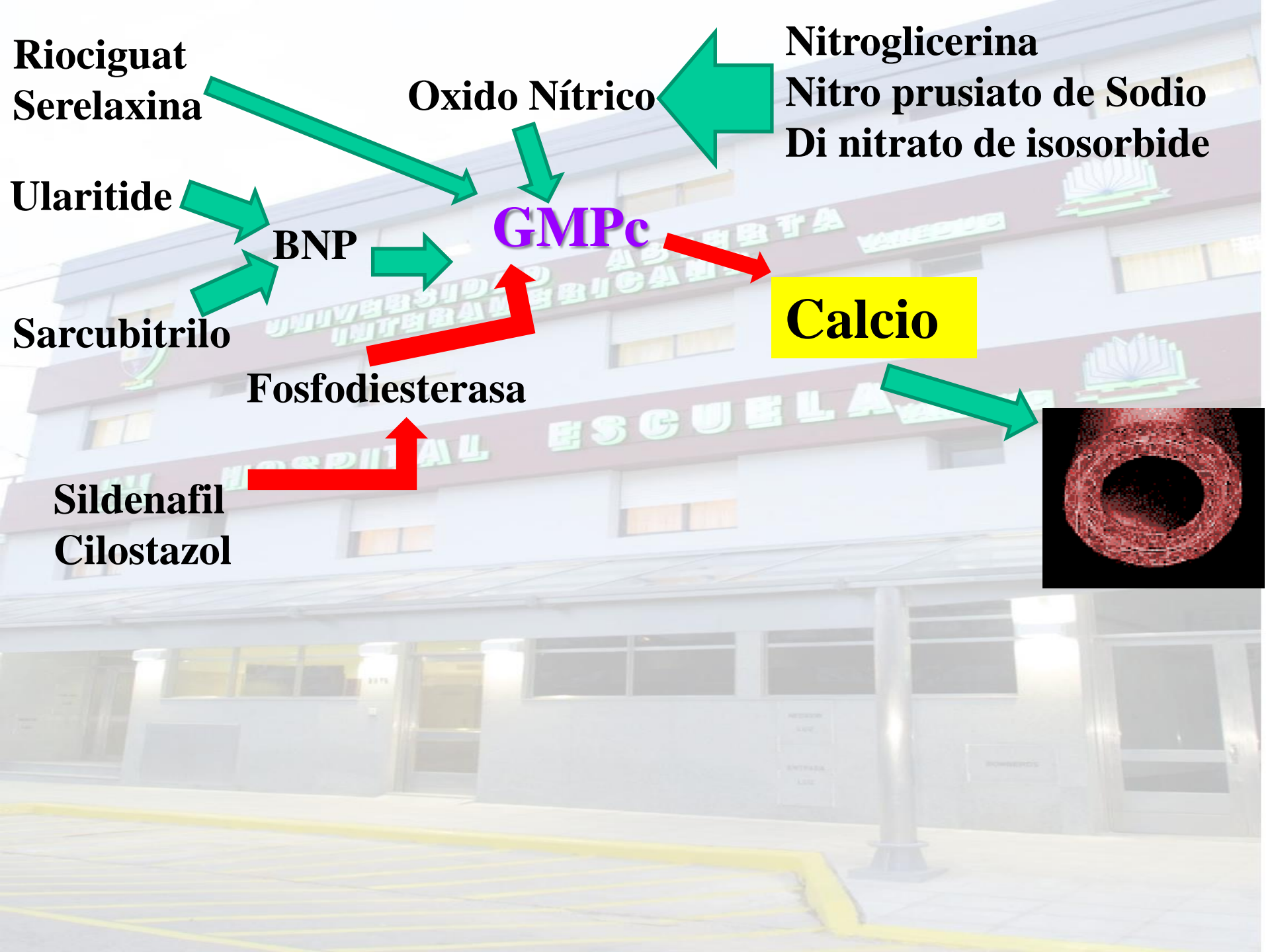
**Estimula
Guamilato
ciclase
soluble
En el
citoplasma**

GMPc

**Donantes de
oxido nítrico
Riociguat
Relaxina
Ulatitide
Vericiguat**

**SOLO TRES LLAVES HACIA LA ESTIMULACIÓN
DEL GMP CICLICO**





Riociguat
Serelaxina

Ularitide

Sarcubitrilo

Sildenafil
Cilostazol

Oxido Nítrico

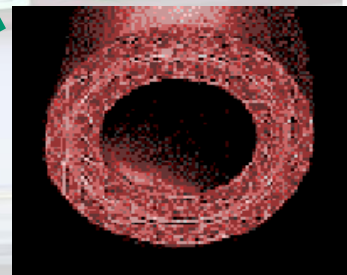
Nitroglicerina
Nitro prusiato de Sodio
Di nitrato de isosorbide

BNP

GMPc

Fosfodiesterasa

Calcio



Riociguat
Serelaxina

Ularitide

Sarcubitrilo

Sildenafil
Cilostazol

BNP

Fosfodiesterasa

Oxido Nítrico

GMPC

Nitroglicerina

Nitro prusiato de Sodio

Di nitrato de isosorbide

Calcio

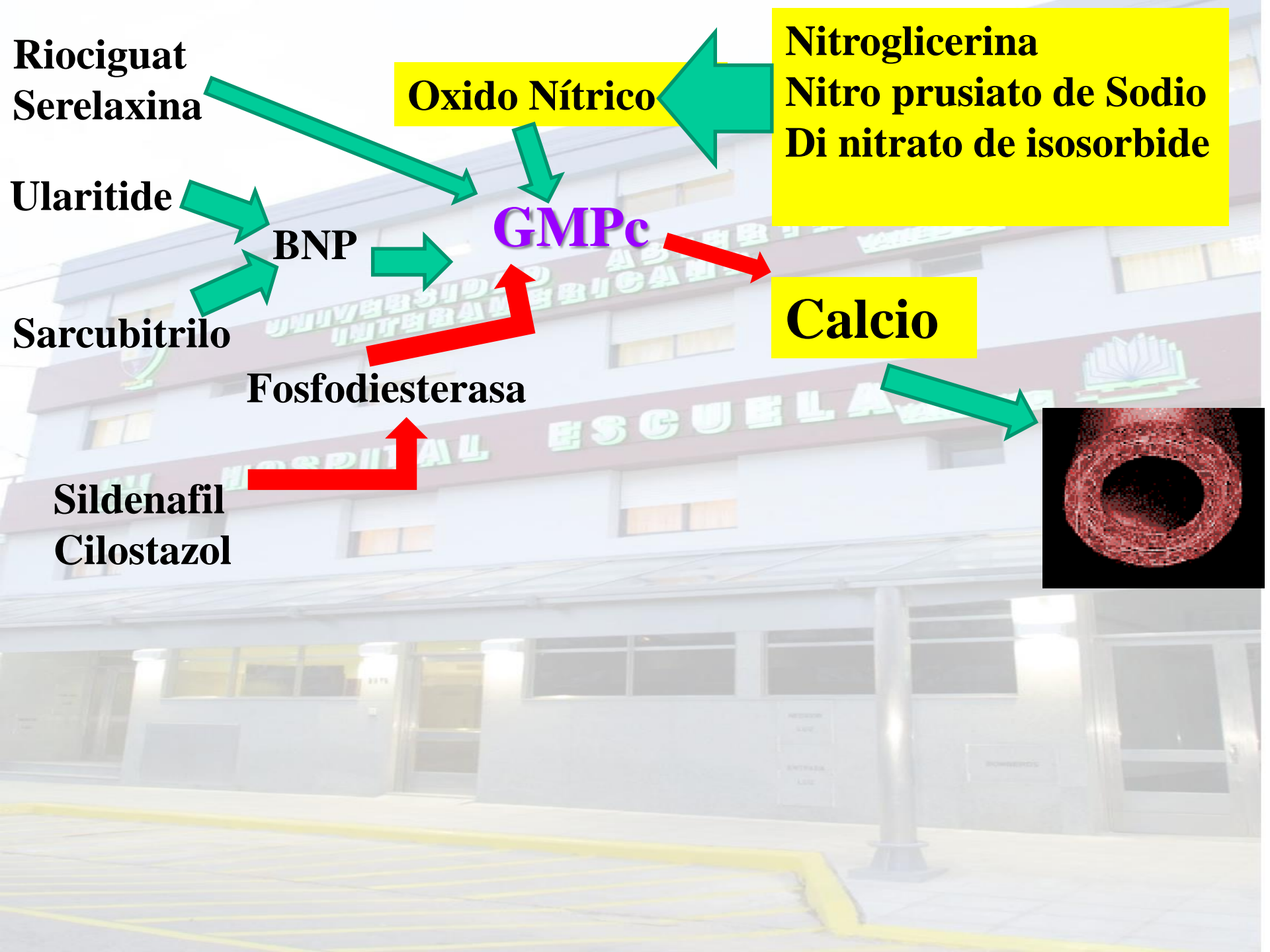
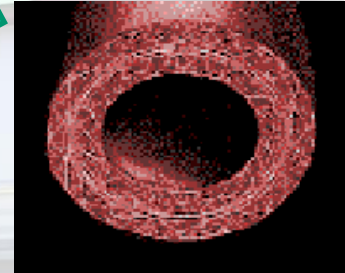




Table 1. Comparison of Ideal Treatment Goals with Those Achieved by Inhaled Nitric Oxide in Adults with the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).

Ideal Treatment Goals	Physiological Effects of Inhaled Nitric Oxide
Improved oxygenation	20% Improvement in approximately 60% of patients for only 1 to 2 days in clinical trials, with no associated survival benefit ^{24,25} ; may significantly improve oxygenation in very severe cases and buy time for the institution of other means of support
Decreased pulmonary vascular resistance	Selective pulmonary vasodilator of uncertain benefit in acute lung injury or ARDS characterized by mild pulmonary hypertension ²⁶ ; may have a supportive role in patients with acute right-sided heart failure, particularly in association with increased pulmonary vascular resistance and hypoxemia
Decreased pulmonary edema	May be influenced by effects on hemodynamics, inflammation, infection, and the alveolar-capillary membrane
Reduction or prevention of inflammation	Conflicting evidence of its antiinflammatory efficacy at multiple molecular and clinical levels
Cytoprotection	May contribute to the formation of cytotoxic reactive nitrogen species and reactive oxygen species, especially when administered with high concentrations of oxygen; conversely, may prevent the generation of reactive oxygen species by free iron and scavenge hydroxyl radicals ²⁷
Protection against infection	Direct antimicrobial effects, ²⁸ but associated with an increased incidence of ventilator-associated pneumonia in one study ²⁵

Pulmonary hypertension in the ICU

WHO categories/disease aetiology

WHO groups 2-5

Pulmonary hypertension as a result of underlying disease

Pulmonary venous hypertension

LV dysfunction: treat underlying failure, consider BNP +/-
Post-cardiac surgery: iNO, sildenafil, consider short-
inhaled or intravenous pro
Mitral stenosis: rate control
iNO, consider urgent valve
valve replacement

Hypoxaemia and/or lung o

Acute: consider iNO for sh
to rescue from refractory
Chronic: optimise O₂ supp
delivery as possible

Acute thromboembolic dis

Determine degree of vascul
obstruction: massive vers
sub-massive pulmonary e
Treat RV failure
Consider thrombolysis or embolectomy
Haemodynamic support: iNO,
norepinephrine

RV failure
Fluid management

WHO group 1

Known unstable or newly diagnosed PAH

New diagnosis

specific treatment

dobutamine or milrinone,
diuretic
Therapy: prostanooids,
sildenafil
Therapy: consider urgent
transcatheter aortic valve replacement and/or transplantation

Considerations

stable peripartum
mechanics
PAH and RV failure

Haemodynamic support: iNO,
effect of vasoactive agents
on pulmonary blood flow and tone

Primary hypertension

Specific haemodynamics: typically high CO with borderline low SVR
Treatment: epoprostenol, iNO, sildenafil
Bridge to liver transplantation

Inhaled Nitric Oxide

- Nitric oxide produced by endothelial cell final pathway to vasodilation
- Accepted mode of treatment for post-operative pulmonary hypertension
- Easy to administer, minimal side effects and specific for pulmonary vascular bed
- Dose 2-80ppm, however no clinical benefits of doses >10-20ppm
- Rebound PHT wean slowly from 5ppm at 0.5ppm/2hours- prolongs ventilation
- Side effect methaemoglobinaemia (>5%) negligible

delivery

May need dobutamine

mmHg

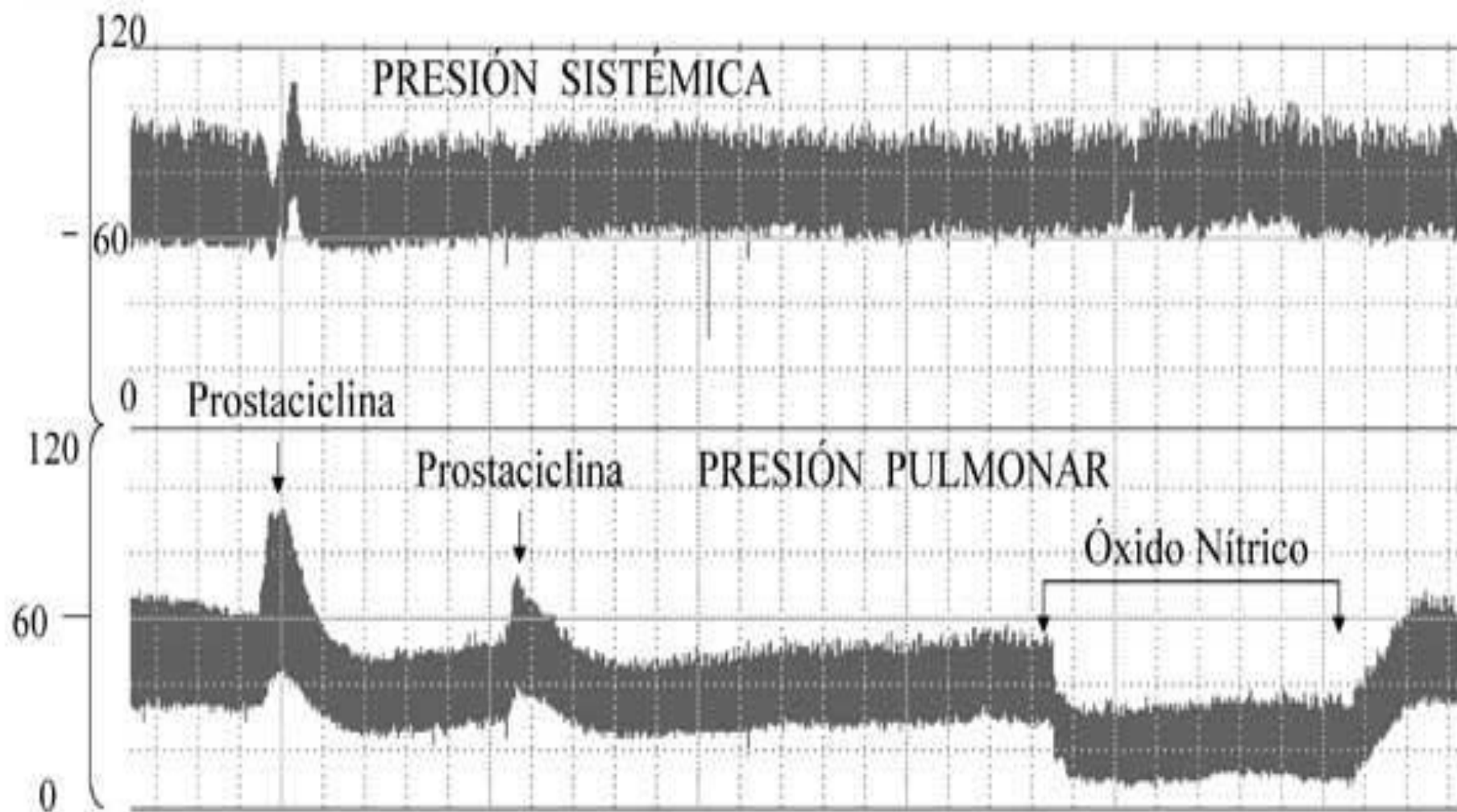
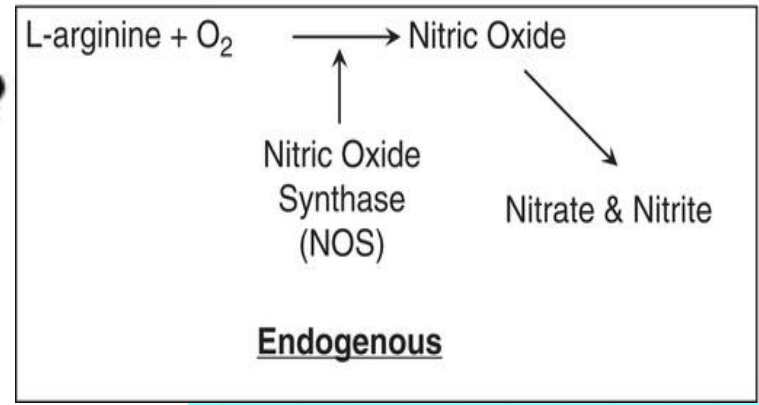
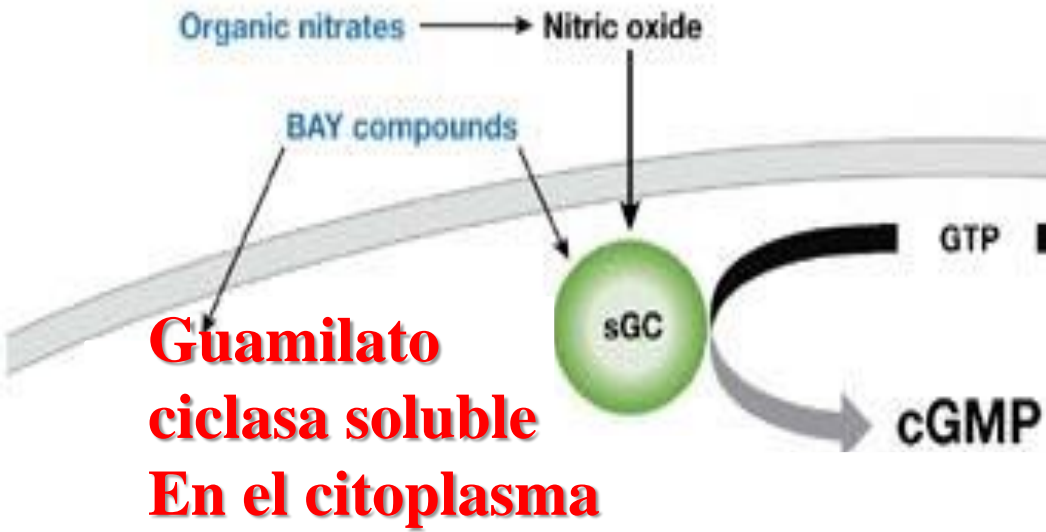


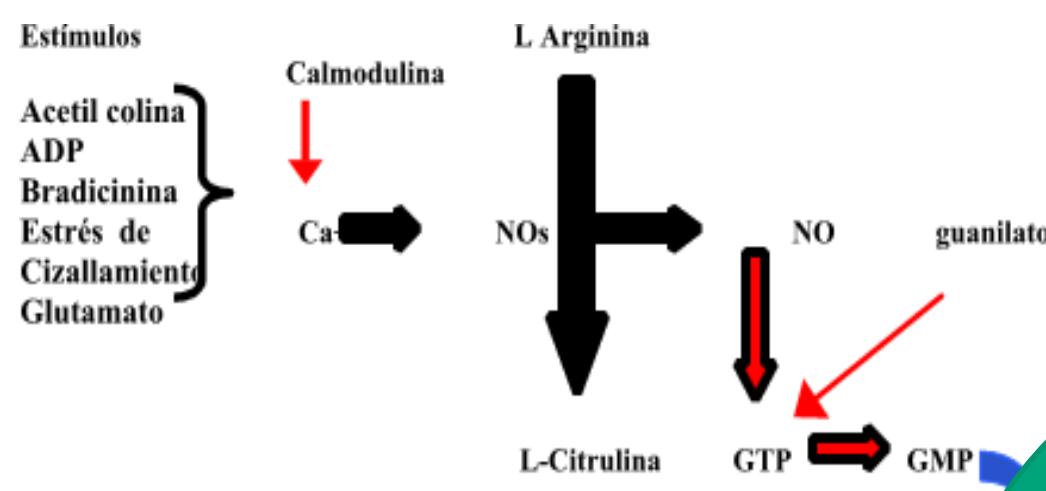
Figura 3. Evolución de la presión sistémica y pulmonar con la administración de prostaciclina y óxido nítrico. Se observó que la desconexión que se realiza para administrar el fármaco agrava la hipertensión pulmonar por hipoxia. Gentileza del Departamento básico de Neonatología. Hospital de Clínicas.

DONANTES DE OXIDO NITRICO

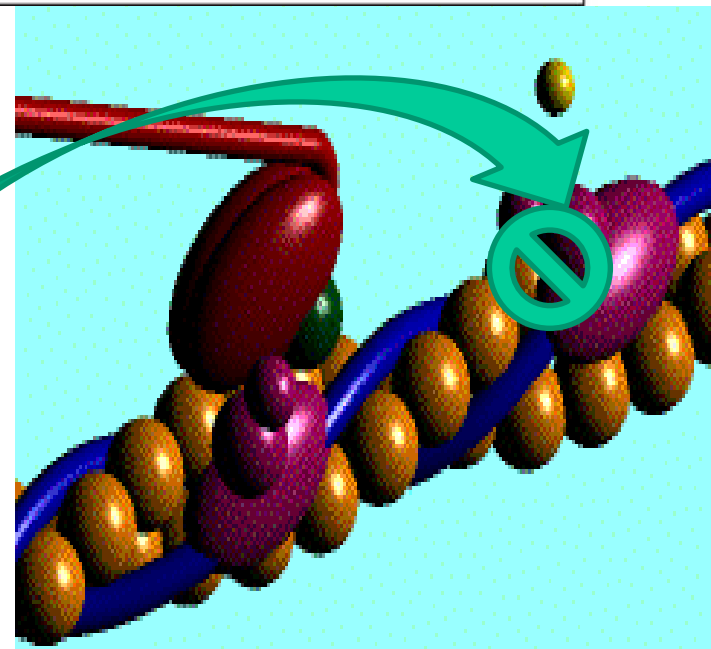




- Isosorbide Mononitrate
- Isosorbide Dinitrate
- Nitroglycerin



Reduce la concentración de Calcio citoplasmática



NITROGLICERINA

PRESENTACION

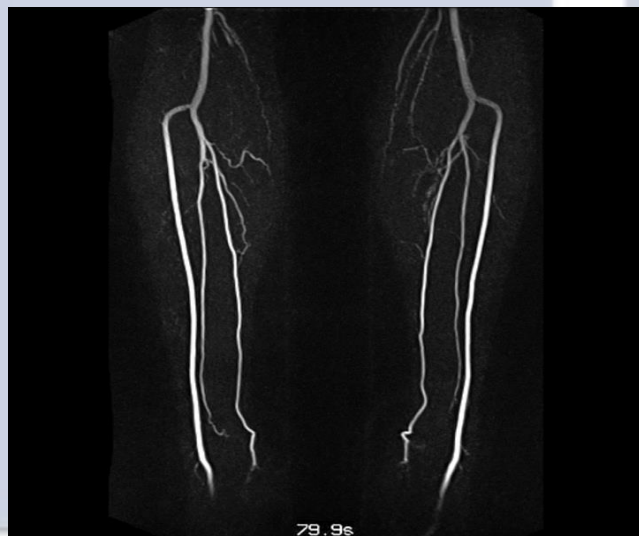
- Ampollas x 50 mg
- Frasco x 10 cc
- SSN o DAD 5% 250 ml + 50 mg de ntg
- 1ml = 250 mcg

ACCIONES FARMACOLOGICAS

- Vasodilatador arterial y venoso
- Antianginoso
- Indicado en la profilaxis y TTO de la angina de pecho, en ICC y crónica
- Coadyuvante en cx, para controlar la HTA pre o intra hosp, la isquemia miocardica

FARMACOCINETICA

- **inicio de acción**
- **IV:** 1-2 minutos.
- **sublingual:** 1-3 minutos.
- **VO:** 1 hora.
- **Tópica:** 30 minutos.
- **Semivida**
- **Duración**
- **IV:** 10 minutos.
- **Sublingual:** 30-60 minutos.
- **VO:** 8-12 horas.
- **Tópica:** 8-24 horas.
- **Metabolismo**
- Hepático casi al 100%.
- **Eliminación**
- Aclaramiento renal.



NITROPUSIATO

PRESENTACION

- Ampolla por 50 mg
- DAD5% 250 ml + 1 amp de 50 mg de nitropusiato = a 200 mcg por ml.
- **1 vial de 50 mg en 250 ml de SG5%, concentración final 20**
- **11**

ACCIONES FARMACOLOGICAS

- Urgencia hipertensiva (encefalopatía hipertensiva)
- ECV agudo
- Aneurisma disecante de aorta
- Vasodilatador arterial y venoso

FARMACOCINETICA

- Inicio de acción entre 1-2 minutos
- Efecto máximo entre 1 y 10 minutos
- Duración de 1 – 10 minutos después de parar la infusión
- no prolongar más de 24-48 horas su perfusión, por la toxicidad por cianuros
- Metabolismo tisular y en los hematíes, siendo los principales metabolitos el cianuro
- Eliminación renal

NITRATO DE ISOSORBIDE

PRESENTACION Y PREPARACION

- Tabletas por 5 mg (sublingual)
- Tabletas por 10 mg vía oral (Isordil)

ACCIONES FARMACOLOGICAS

- Vasodilatador relaja los vasos sanguíneos incrementando así el suministro de sangre y oxígeno al corazón.
- Se usa para prevenir y tratar el dolor precordial provocado por la angina de pecho
- Prevención de la angina de esfuerzos
- IAM
- ICC
- Espasmo esofágico sin reflujo gastroesofágico

FARMACOCINETICA

- Se absorbe en el tracto digestivo, se metaboliza en el hígado. La administración sublingual se evita este paso
- Sublingual se produce efectos cardiovasculares de 2 -5 minutos
- Orales muestra su efecto de 15 a 40 minutos
- La duración de los efectos en administración sublingual es de 1 – 2 horas después de la administración
- La duración de los efectos en la administración oral es de 4-6 horas
- Los nitratos de acción sostenida de 14 h
- Es eliminado por orina
- Categoría de riesgo c en el embarazo

Cinco minutos



**Estimula
Guamilato
ciclase
soluble
En el
citoplasma**

GMPc

**Donantes de oxido
nítrico**

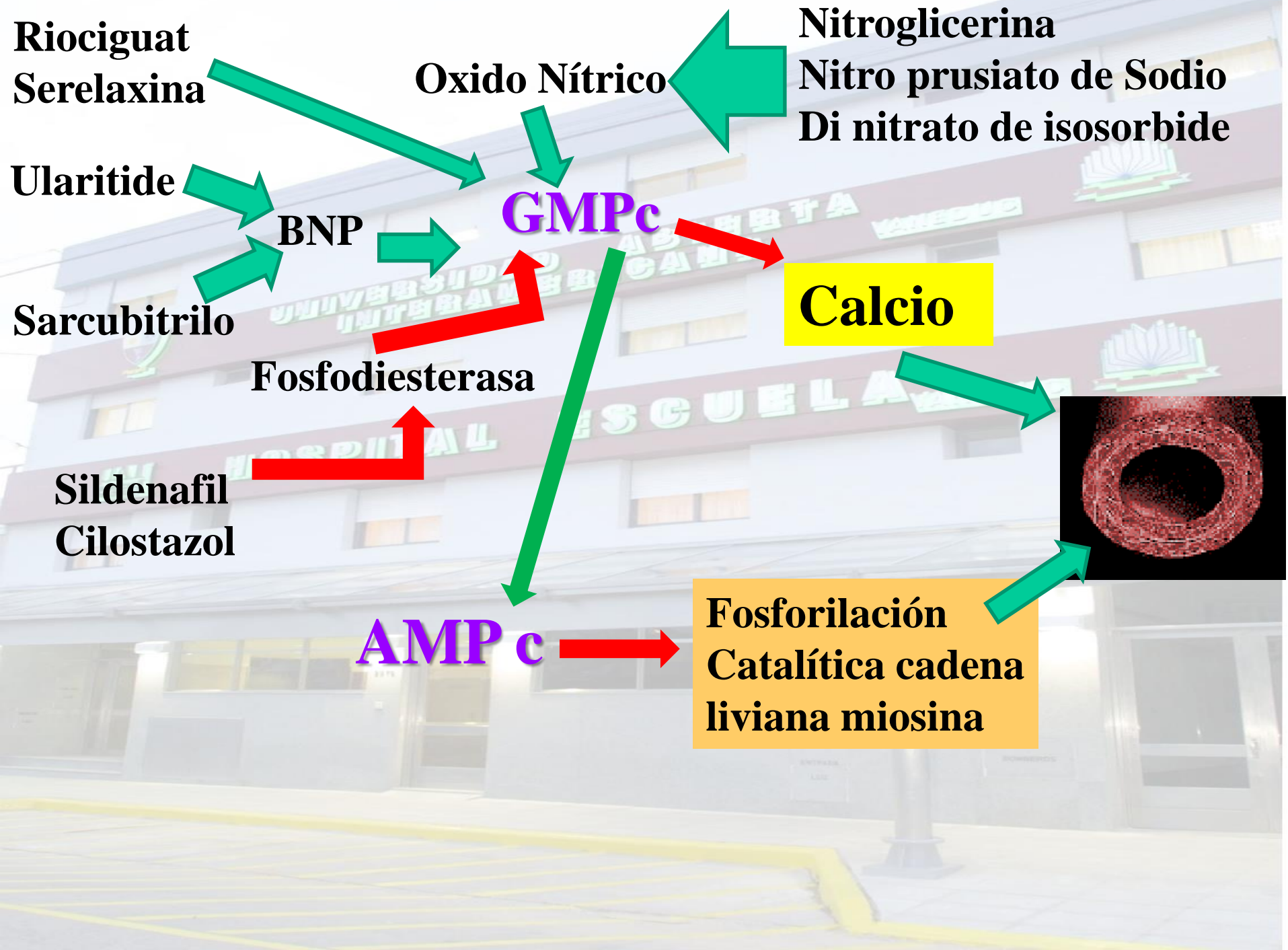
Riociguat

Ulatitide

Relaxina

Vericiguat

**SOLO TRES LLAVES HACIA LA ESTIMULACIÓN
DEL GMP CICLICO**



Riociguat

Serelaxina

Ularitide

Sarcubitrilo

Sildenafil

Cilostazol

BNP

Fosfodiesterasa

AMP c

Oxido Nítrico

GMPc

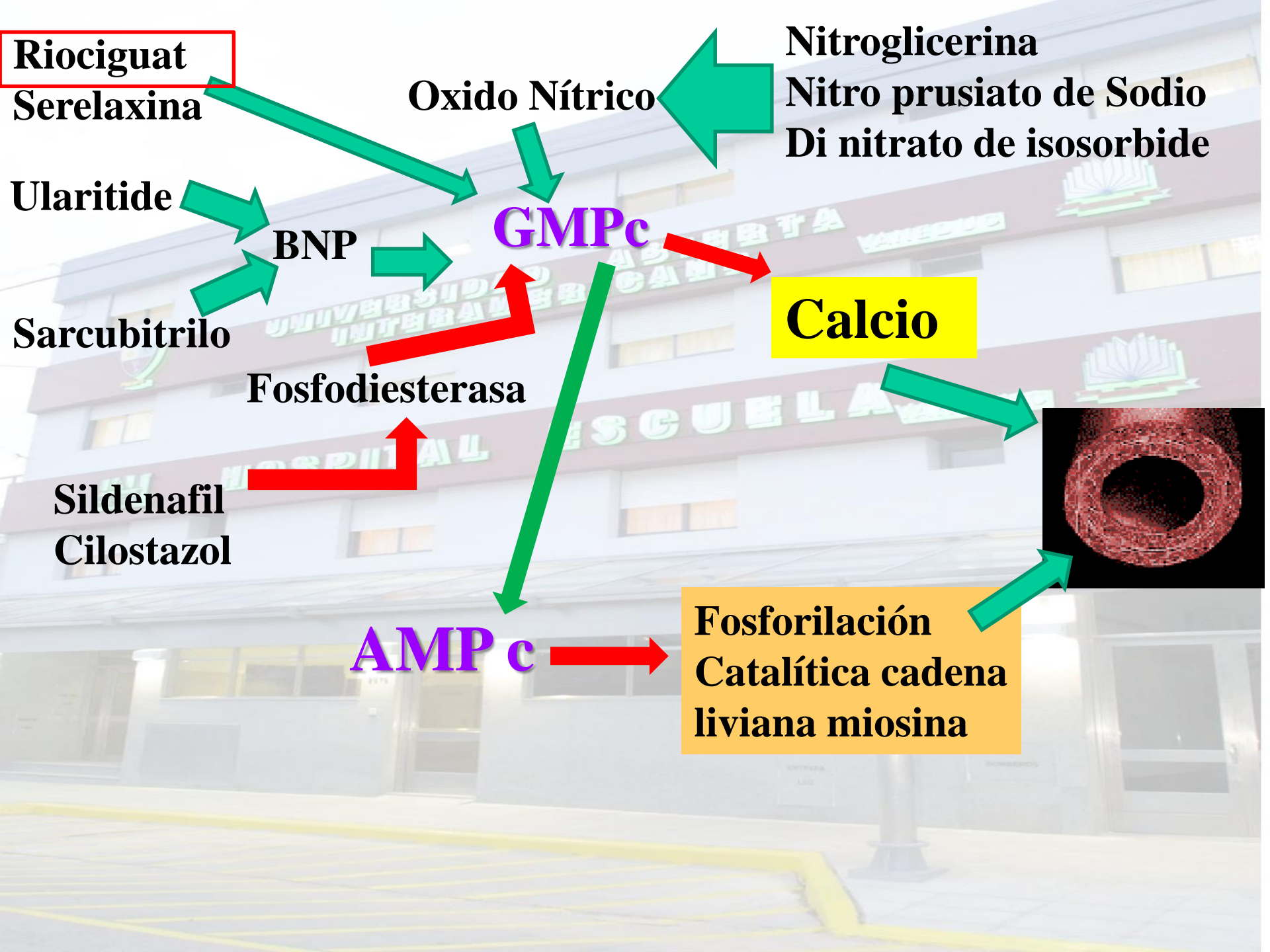
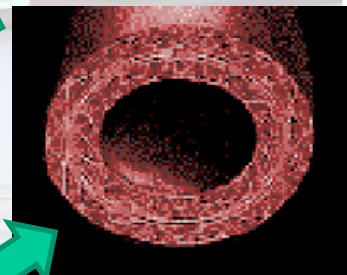
Nitroglicerina

Nitro prusiato de Sodio

Di nitrato de isosorbide

Calcio

**Fosforilación
Catalítica cadena
liviana miosina**



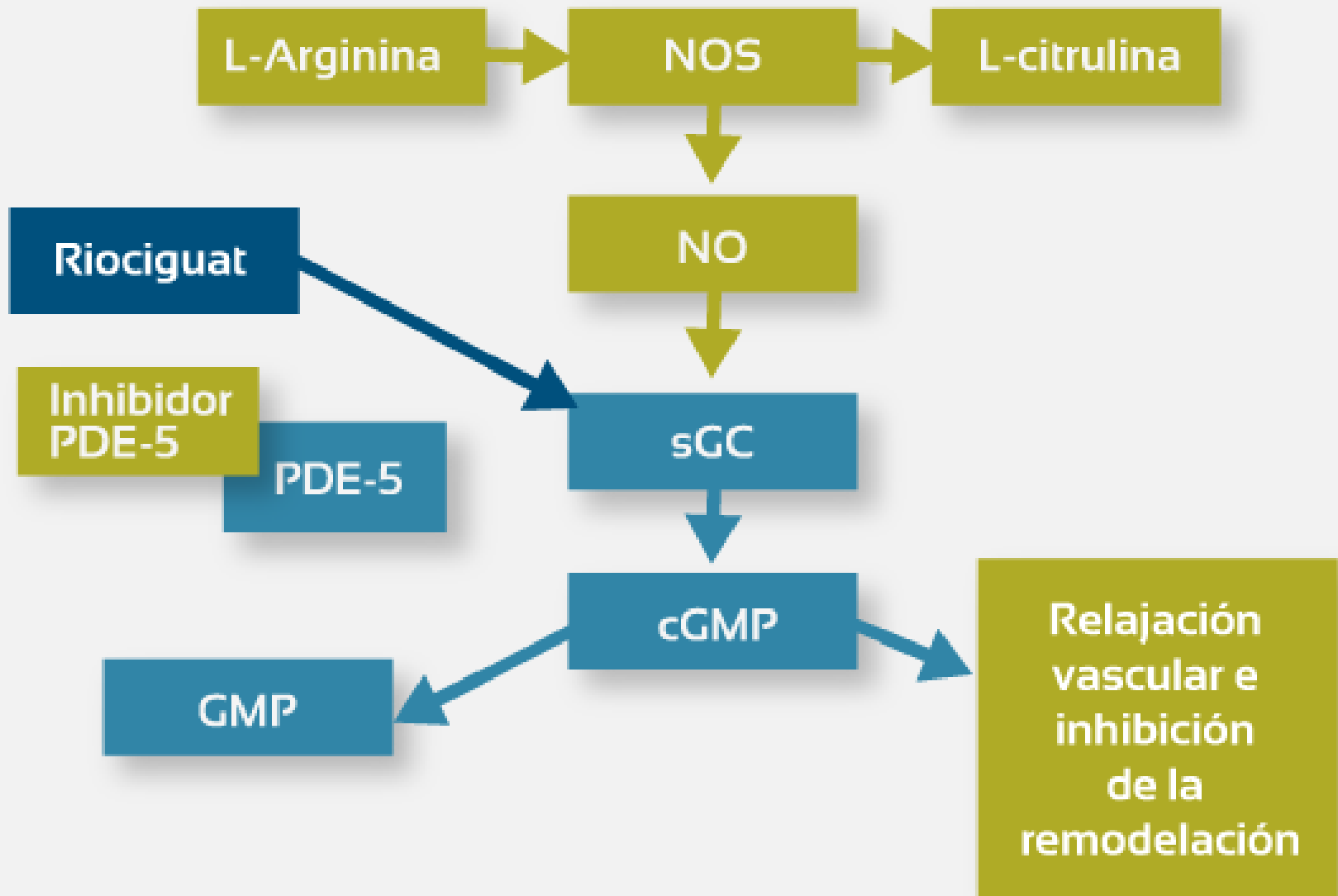
RIOCIGUAT



Dosificación.

Por vía oral 1mg, 3 veces por día durante 2 semanas. Dosis diaria máxima 7,5mg (25mg 3 veces por día).

Via NO/sGC/cGMP



Left Ventricular Systolic Dysfunction Associated With Pulmonary Hypertension

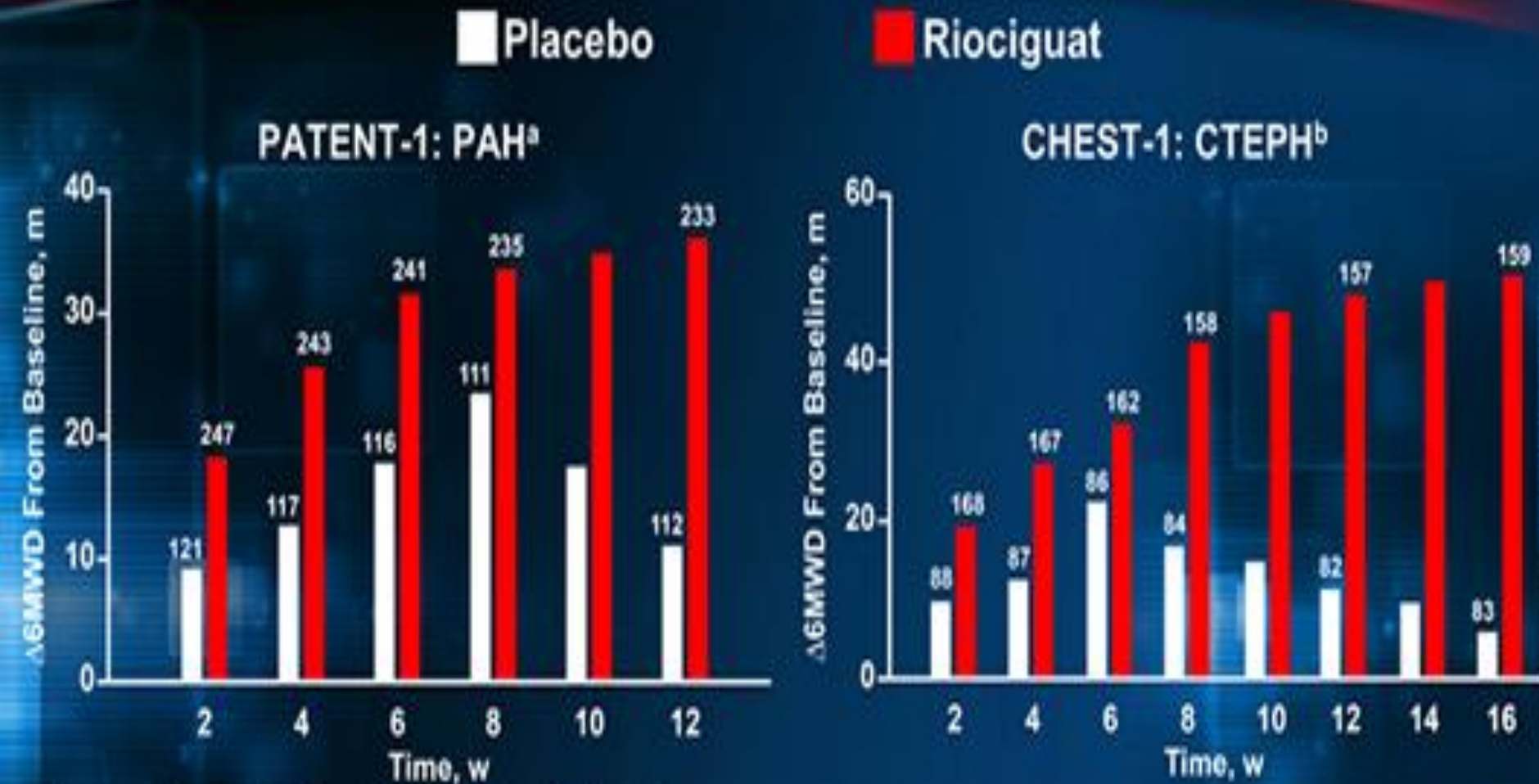
Riociguat Trial

**A Phase IIb Double-Blind, Randomized, Placebo-
Controlled, Dose-Ranging Hemodynamic Study**

201 pacientes con insuficiencia cardiaca
causada por HAP secundaria a disfunción
sistólica ventricular izquierda.

Bonderman D et al. *Circulation*. 2013;128:502-511

Incremento de distancia en test de caminata de seis minutos




a. Ghofrani HA, et al. *N Engl J Med*. 2013;369:330-340.

b. Ghofrani HA, et al. *N Engl J Med*. 2013;369:319-329.

Left Ventricular Systolic Dysfunction Associated With Pulmonary Hypertension

***Riociguat** Trial*

Aumentaron el índice cardiaco ($0.4 \text{ L} \ddagger \text{ min}^{-1} \ddagger \text{ m}^{-2}$; $p=0.0001$) y el índice de volumen de eyección ($5.2 \text{ ml} \ddagger \text{ m}^{-2}$; $p=0.0018$) sin que se observaran cambios en la frecuencia cardiaca ni la presión sistólica sistémica.



Left Ventricular Systolic Dysfunction Associated With Pulmonary Hypertension Riociguat Trial

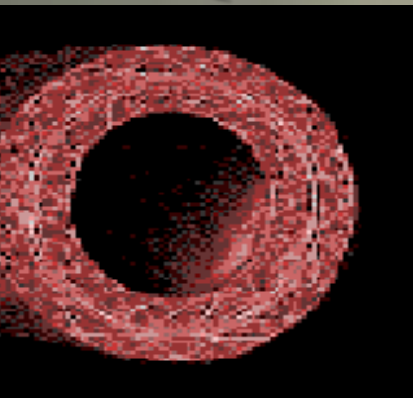
Asimismo se registró una mejoría de **la calidad de vida** asociada al tratamiento con riociguat reflejada en una disminución de la puntuación del ***Minnesota Living With Heart Failure Score*** ($p= 0.0002$)

Asimismo se registró una mejoría de la calidad de vida asociada al tratamiento con riociguat reflejada en una disminución de la puntuación del *Minnesota Living With Heart Failure Score* ($p= 0.0002$)

¿Mortalidad?



QUE HAY EN EL HORIZONTE



Estimula
Guamilato
ciclase
soluble
En el
citoplasma

GMPc

Vericiguat

Relaxina

Ulatitide

**SOLO TRES LLAVES HACIA LA ESTIMULACIÓN
DEL GMP CICLICO**

Estimulación y activación de la Guamilato ciclasa soluble En el citoplasma

VERICIGUAT

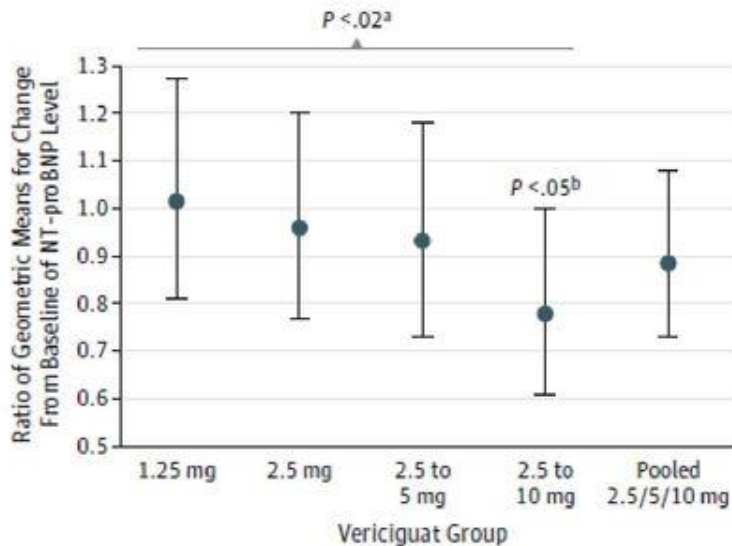


Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

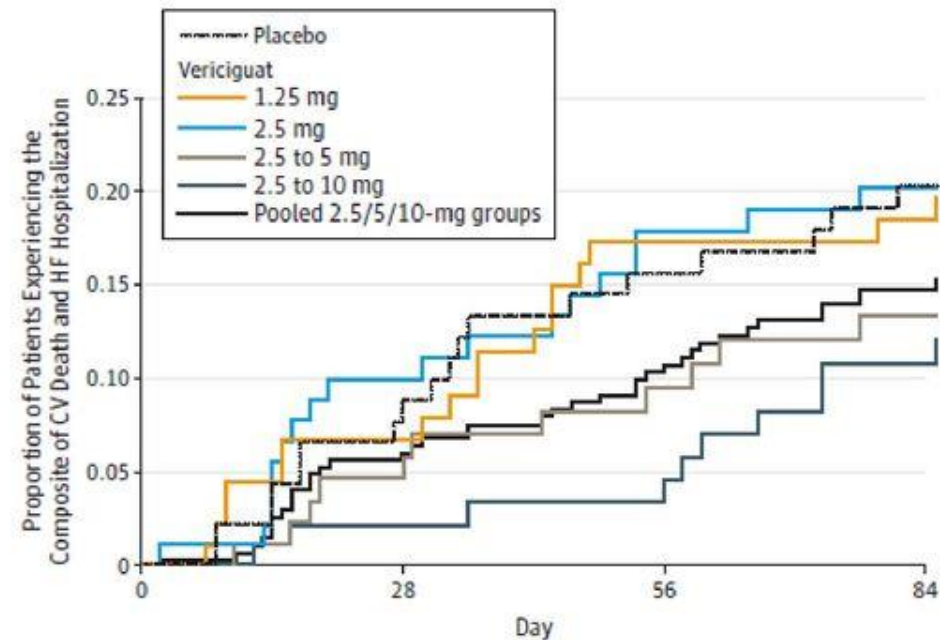
The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial

Mihai Gheorghiade, MD; Stephen J. Greene, MD; Javed Butler, MD, MPH, MBA; Gerasimos Filippatos, MD; Carolyn S. P. Lam, MBBS; Aldo P. Maggioni, MD; Piotr Ponikowski, MD; Sanjiv J. Shah, MD; Scott D. Solomon, MD; Elisabeth Kraigher-Krainer, MD; Eliana T. Samano, MD; Katharina Müller, DiplStat; Lothar Roessig, MD; Burkert Pleske, MD; for the SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordinators

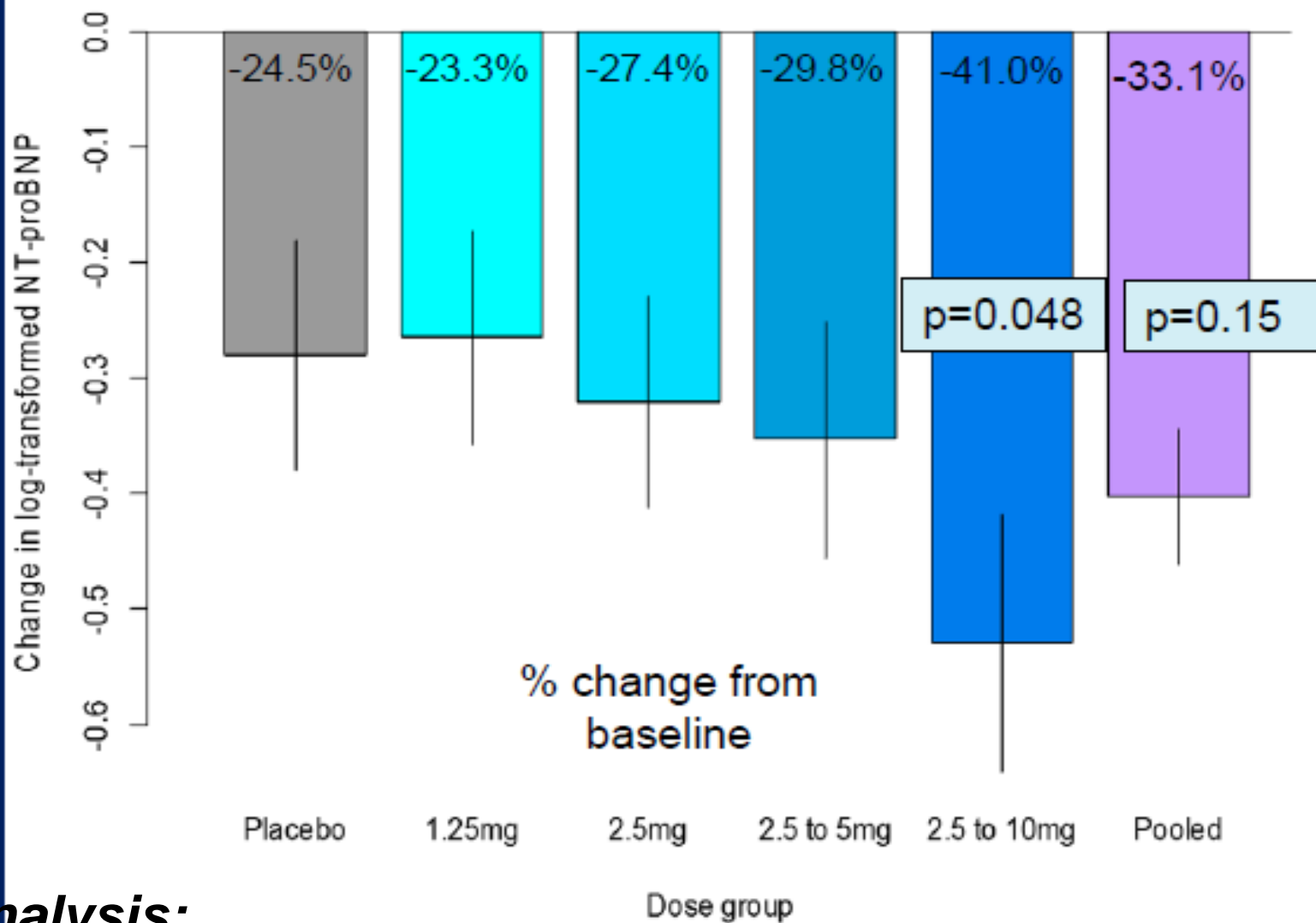
Figure 2. Change From Baseline in NT-proBNP Level for Vericiguat Dose Groups Compared With Placebo (Per-Protocol Set)



Time to CV death or HF Hospitalization



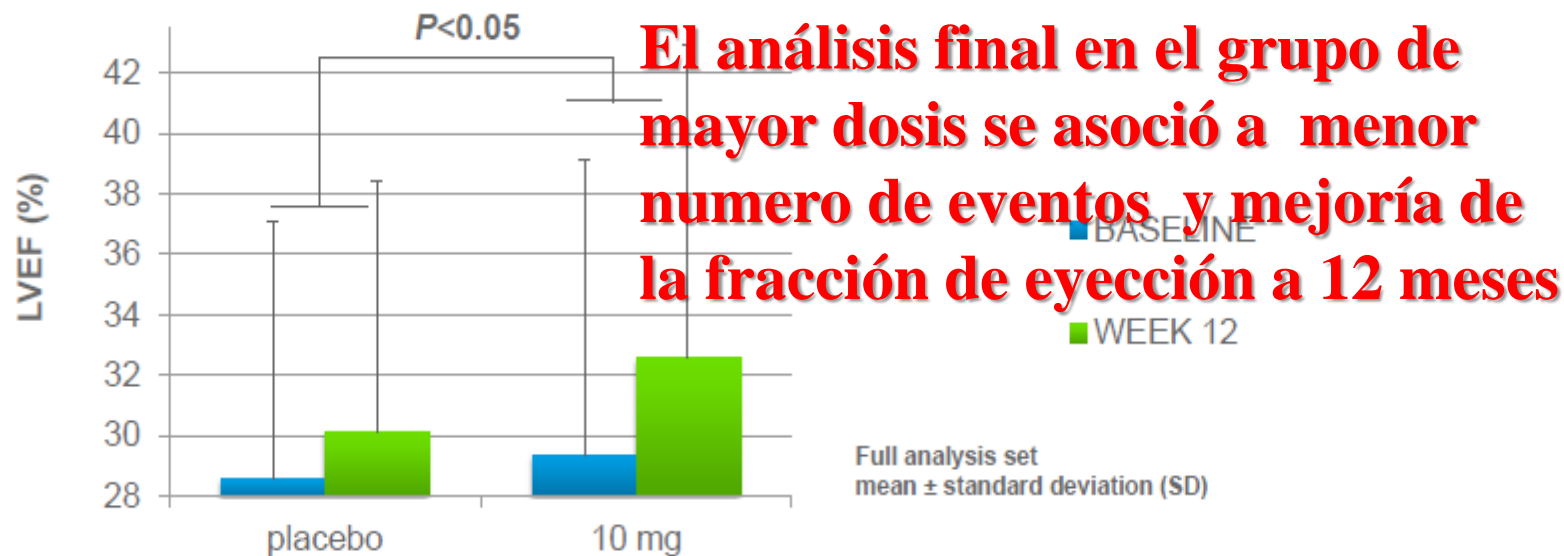
Change in NT-proBNP at 12 weeks (per protocol analysis)



Primary analysis:

NT-proBNP reduction in pooled 2.5/5/10 mg dose groups > reduction in placebo (NS, p=0.1506)

Echocardiography: LVEF



Parameter	Placebo		1.25 mg		2.5 mg		2.5 to 5 mg		2.5 to 10 mg	
	Baseline	Change at wk 12	Baseline	Change at wk 12	Baseline	Change at wk 12	Baseline	Change at wk 12	Baseline	Change at wk 12
LVEF (%)	28.6	+ 1.5	29.5	+ 2.8	29.2	+ 2.7	31.5	+ 2.1	29.3	+ 3.7
LVEDV (mL)	174	- 7	173	-6	174	-10	177	-17	161	-7
LVESV,(mL)	127	- 7	125	-9	126	-11	125	-15	120	-11

Vericiguat

Original Investigation

Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction
The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial

Mihal Gheorghilade, MD; Stephen J. Greene, MD; Javed Butler, MD, MPH, MBA; Gerasimos Filippatos, MD; Carolyn S. P. Lam, MBBS; Aldo P. Maggioni, MD; Piotr Ponikowski, MD; Sanjiv J. Shah, MD; Scott D. Solomon, MD; Elisabeth Kraigher-Krainer, MD; Eliana T. Samano, MD; Katharina Müller, DiPiStat; Lothar Roessig, MD; Burkert Pleske, MD; for the SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordinators

Con efecto neutro sobre mortalidad se requieren mas estudios

- Vericiguat is a novel sGC stimulator targeting to stimulate cGMP generation which is hampered in both forms of HF, HFrEF and HFpEF
- SOCRATES phase IIb program covers two parallel trials in CHF patients with reduced or preserved ejection fraction

1. HFrEF: SOCRATES-REDUCED phase IIb program:

- First data planned to be presented at AHA, November, 2015

2. HFpEF: SOCRATES-PRESERVED phase IIb program:

- First data planned to be presented at a scientific congress 1H 2016

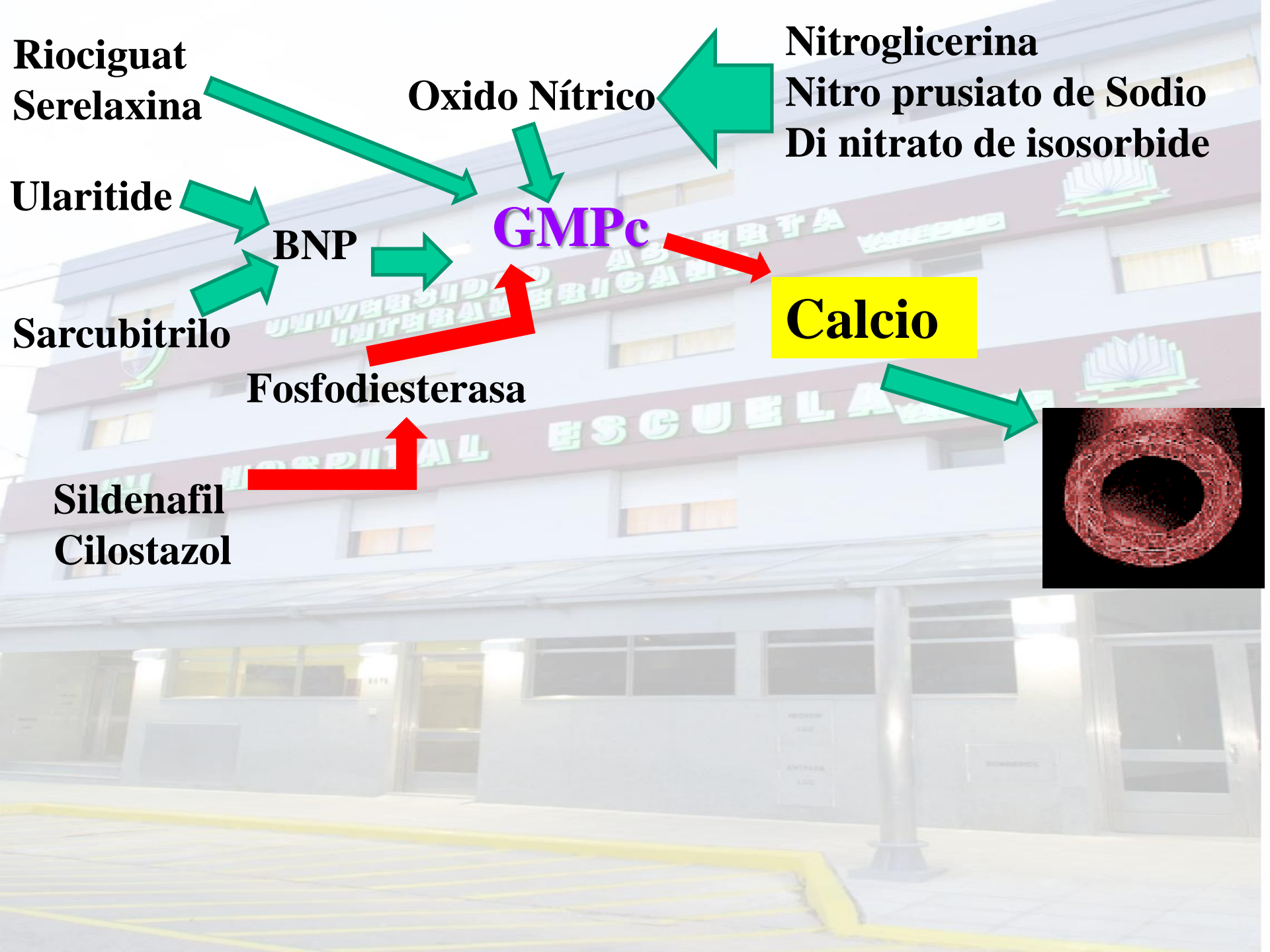
Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulatOR in heArT failurE patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study

European Heart Journal 38(15) · March 2017

Conclusion: Vericiguat was well tolerated, did not change NT-proBNP and LAV at 12 weeks compared with placebo but was associated with improvements in quality of life in patients with HFpEF. Given the encouraging results on quality of life, the effects of vericiguat in patients with HFpEF warrant further study, possibly with higher doses, longer follow-up and additional endpoints. Vericiguat in patients with worsening

Estimulación y activación de la Guamilato ciclasa soluble En el citoplasma

serelaxina



Riociguat
Serelaxina

Ularitide

Sarcubitrilo

Sildenafil
Cilostazol

Oxido Nítrico

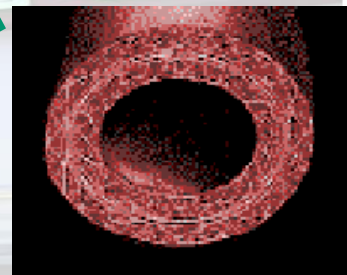
Nitroglicerina
Nitro prusiato de Sodio
Di nitrato de isosorbide

BNP

GMPc

Fosfodiesterasa

Calcio



Riociguat
Serelaxina

Oxido Nítrico

Nitroglicerina
Nitro prusiato de Sodio
Di nitrato de isosorbide

Ularitide

BNP

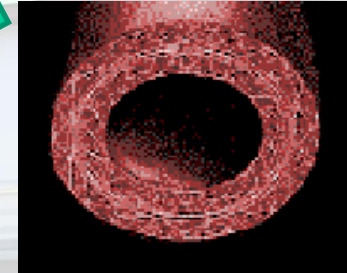
GMPc

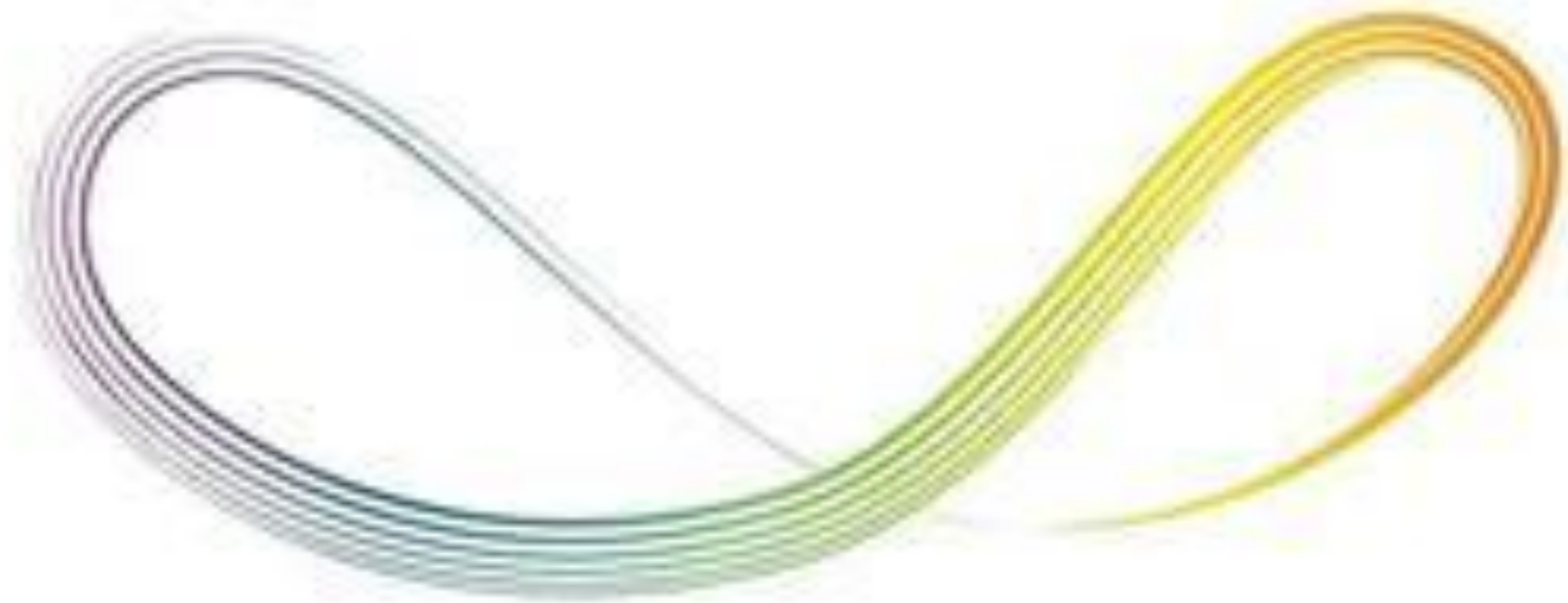
Sarcubitrilo

Fosfodiesterasa

Calcio

Sildenafil
Cilostazol



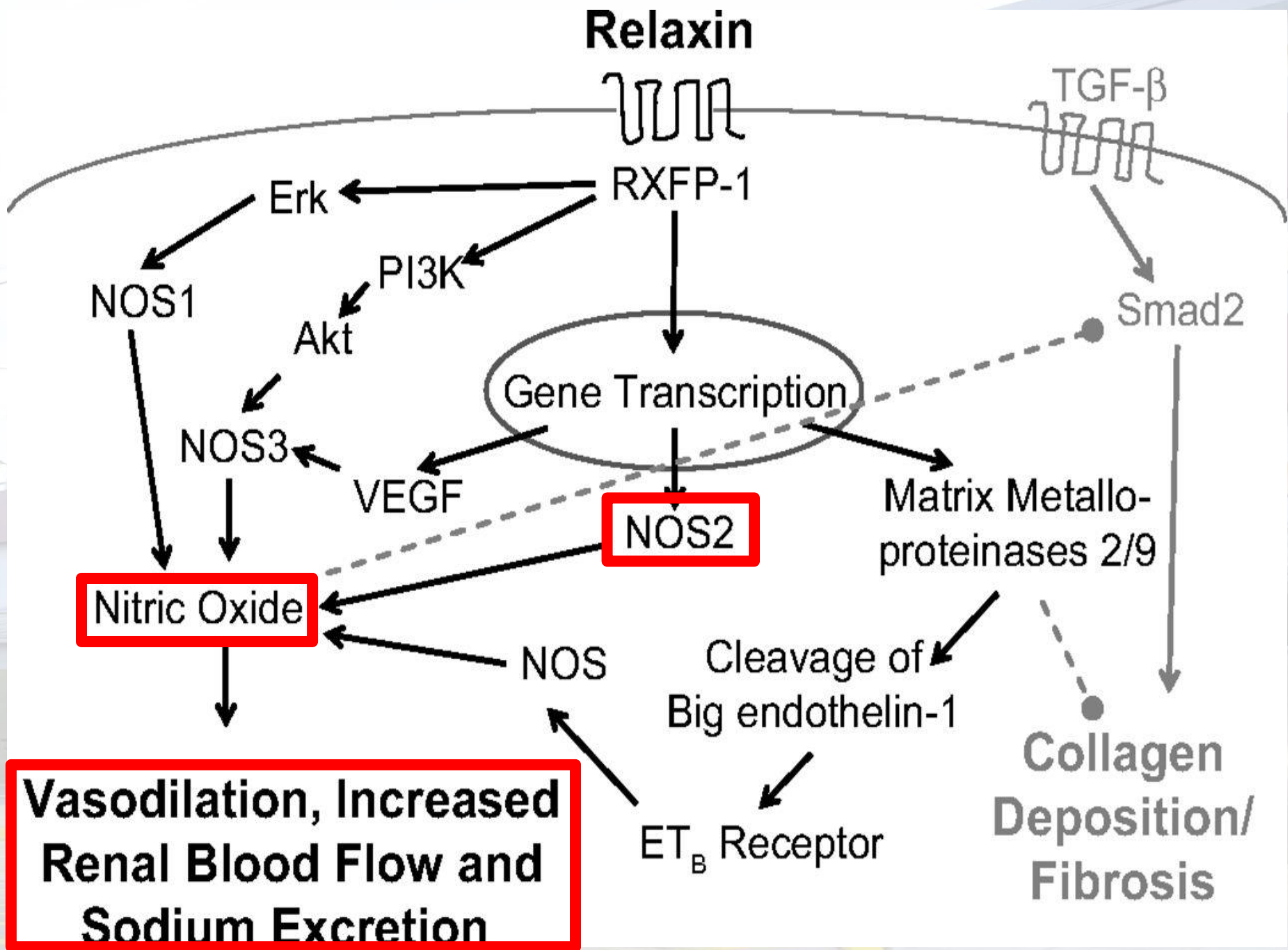


RELAX Serelaxin
Trial
Program

Se producen en el cuerpo lúteo del ovario, la mama y, durante el embarazo, también en la placenta, corion, y decidua.



- **AUMENTO DEL 20 % VM CARDÍACO A PARTIR DEL PRIMER TRIMESTRE**
- **Caida del 30 % RESISTENCIAS VASCULARES SISTEMICAS**
- **AUMENTO DE LA COMPLIANCE VASCULAR ARTERIAL 30 %**
- **AUMENTO DEL FLUJO PLASMÁTICO RELAN 45 %**





P
L
E
I
O
T
R
O
P
I
C

A
C
T
I
O
N
S



Vasodilation



< Inflammation



< Oxidation



< Cell death



< Fibrosis



> Angiogenesis



O
R
G
A
N

P
R
O
T
E
C
T
I
O
N



Working hypothesis for mechanisms by which a short-term serelaxin therapy yields long-term benefits in patients with acute heart failure



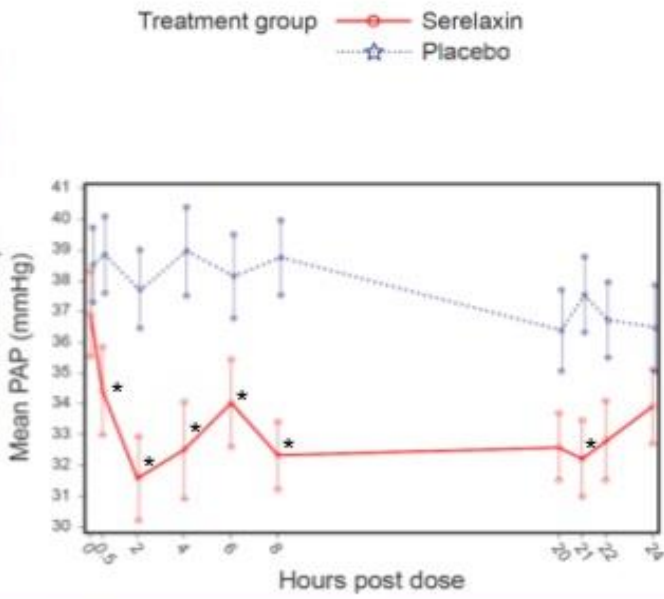
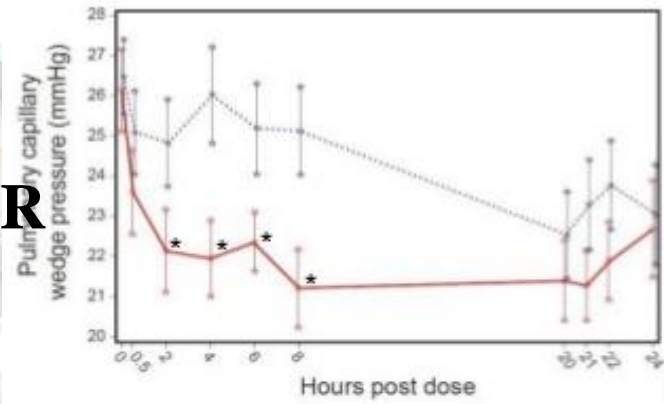
Effects of serelaxin in subgroups of patients with acute heart failure: results from RELAX-AHF

Marco Metra^{1*}, Piotr Ponikowski², Gad Cotter³, Beth A. Davison¹, G. Michael Felker⁴, Gerasimos Filippatos⁵, Barry H. Greenberg⁶, Tsushung A. Hua⁷, Thomas Severin⁸, Elaine Unemori⁹, Adriaan A. Voors¹⁰, and John R. Teerlink¹¹

¹Cardiology, Department of Medical and Surgical Sciences, Radiological Sciences and Weldon Peck, Mount Sinai Hospital, Toronto, ON, Canada; ²Department of Cardiology, University of Cologne, Cologne, Germany; ³Department of Cardiology, University of California, San Diego, CA, USA; ⁴Department of Cardiology, University of California, San Diego, CA, USA; ⁵Department of Cardiology, University of California, San Diego, CA, USA; ⁶Department of Cardiology, University of California, San Diego, CA, USA; ⁷Department of Cardiology, University of California, San Diego, CA, USA; ⁸Department of Cardiology, University of California, San Diego, CA, USA; ⁹Department of Cardiology, University of California, San Diego, CA, USA; ¹⁰Department of Cardiology, University of California, San Diego, CA, USA; ¹¹Department of Cardiology, University of California, San Diego, CA, USA

Hemodynamic Effects of Serelaxin in Patients with Acute Heart Failure

**REDUCE LA
PRESION CAPILAR
PULMONAR**



**REDUCE LA
PRESION Arterial
PULMONAR**

EXPEDITED PUBLICATION

Effect of Serelaxin on Cardiac, Renal, and Hepatic Biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Development Program

Correlation With Outcomes

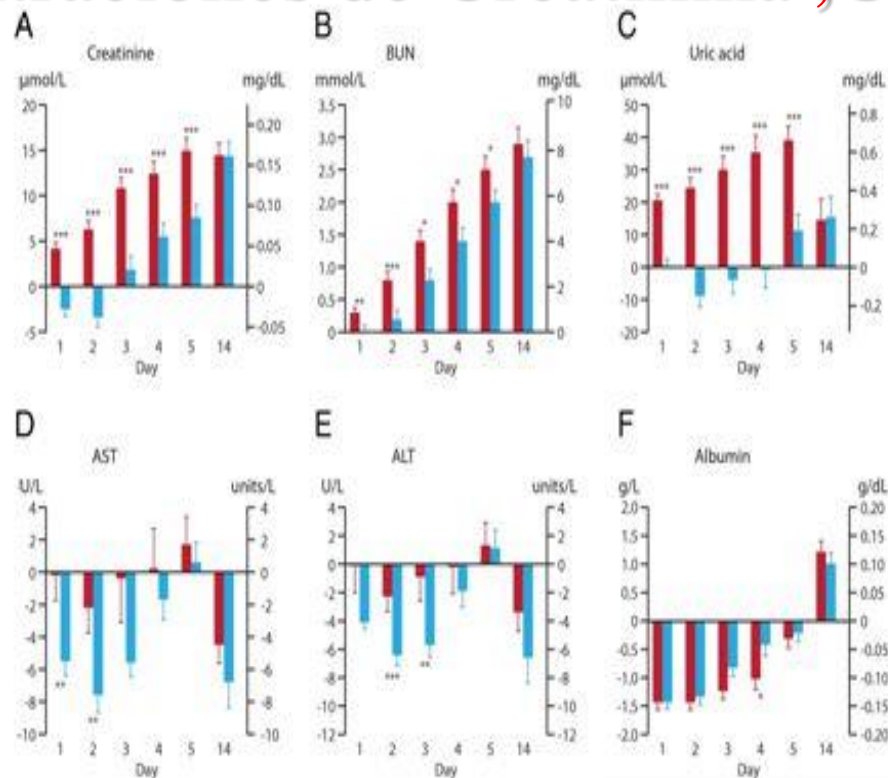
Marco Metra, MD,* Gad Cotter, MD,† Beth A. Davison, PHD,† G. Michael Felker, MD, MHS,‡ Gerasimos Filippatos, MD,§ Barry H. Greenberg, MD,|| Piotr Ponikowski, MD, PHD,¶ Elaine Unemori, PHD,# Adriaan A. Voors, MD, PHD,** Kirkwood F. Adams, JR, MD,†† Maria I. Dorobantu, MD,‡‡ Liliana Grinfeld, MD,§§ Guillaume Jondeau, MD, PHD,||| Alon Marmor, MD,¶¶ Josep Masip, MD,## Peter S. Pang, MD,*** Karl Werdan, MD,††† Margaret F. Prescott, PHD,‡‡‡ Christopher Edwards, BS,† Sam L. Teichman, MD,# Angelo Trapani, PHD,‡‡‡ Christopher A. Bush, PHD,‡‡‡ Rajnish Saini, MD,‡‡‡ Christoph Schumacher, PHD,§§§ Thomas Severin, MD,§§§ John R. Teerlink, MD,||||| for the RELAX-AHF Investigators



From: Effect of Serelaxin on Cardiac, Renal, and Hepatic Biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Development Program: Correlation With Outcomes

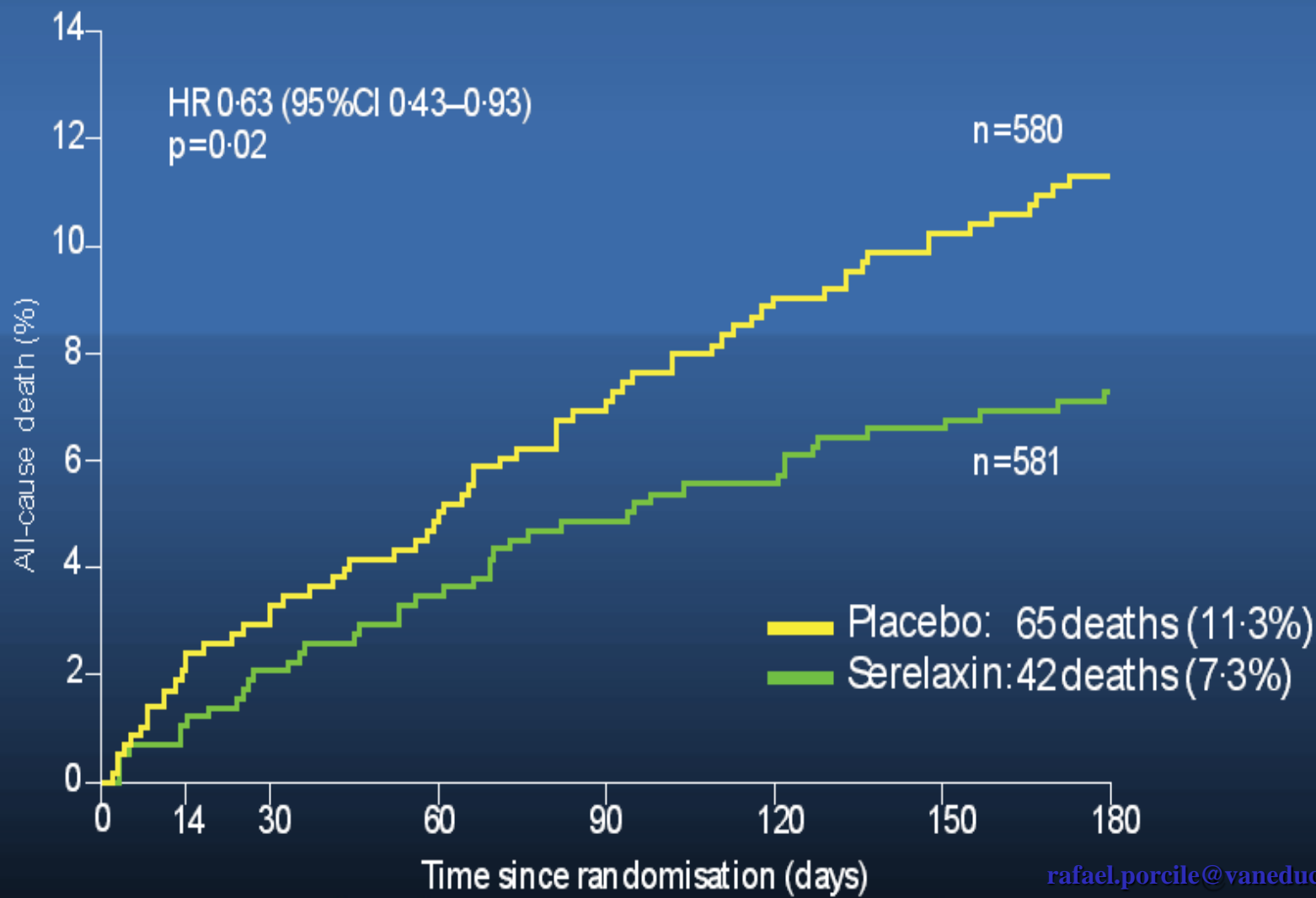
J Am Coll Cardiol. 2013;61(2):196-206. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.005

Redujo concentraciones de Creatinina ,Urea, transaminasas



All-cause mortality in RELAX-AHF

In the intention-to-treat (ITT) population



Estimulación y activación de la Guamilato ciclasa soluble En el citoplasma

ulatitis

Estimula
Guamilato
ciclase
soluble
En el
citoplasma

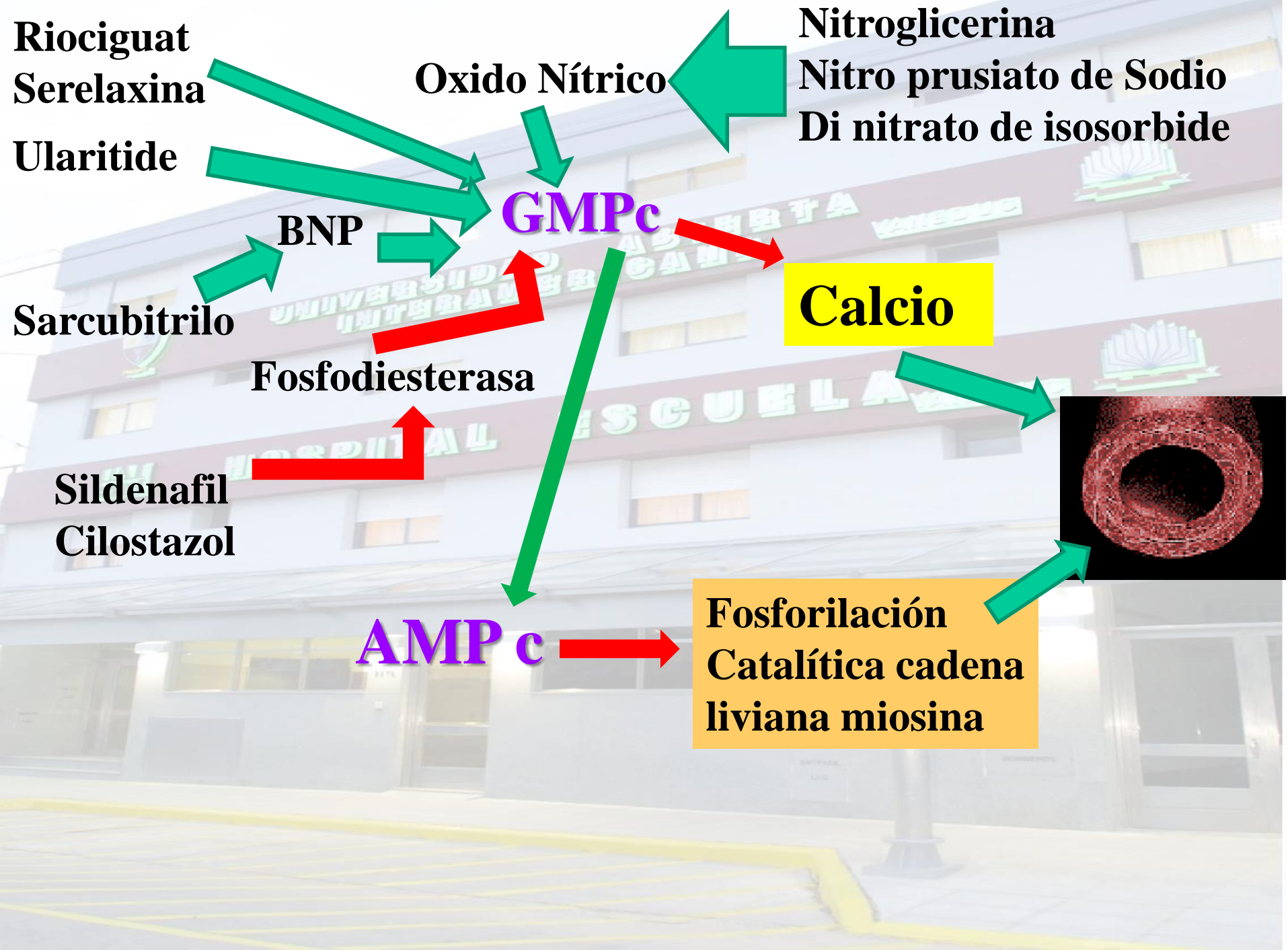
GMPc

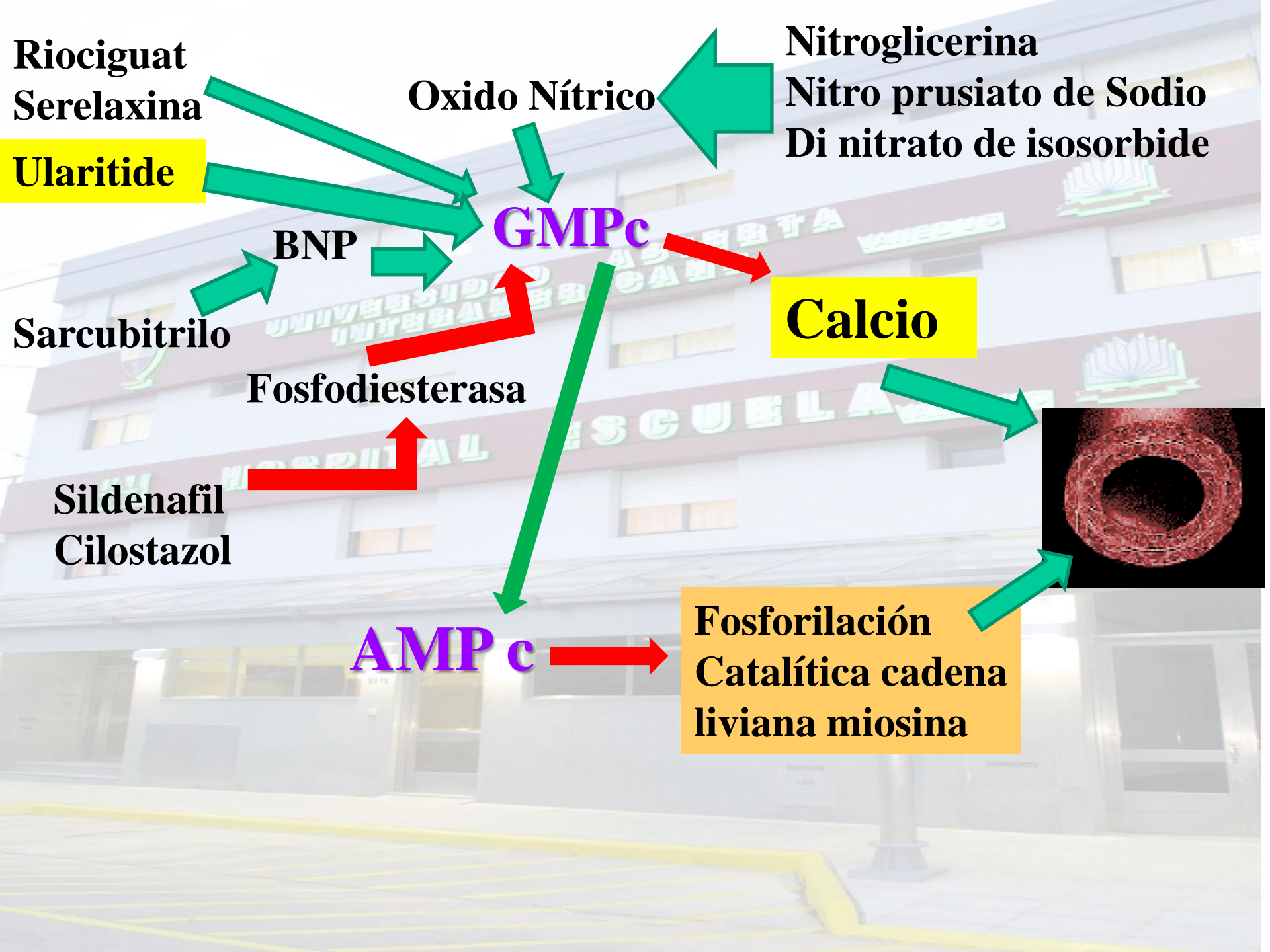
Vericiguat

Relaxina

Ulatitide

**SOLO TRES LLAVES HACIA LA ESTIMULACIÓN
DEL GMP CICLICO**

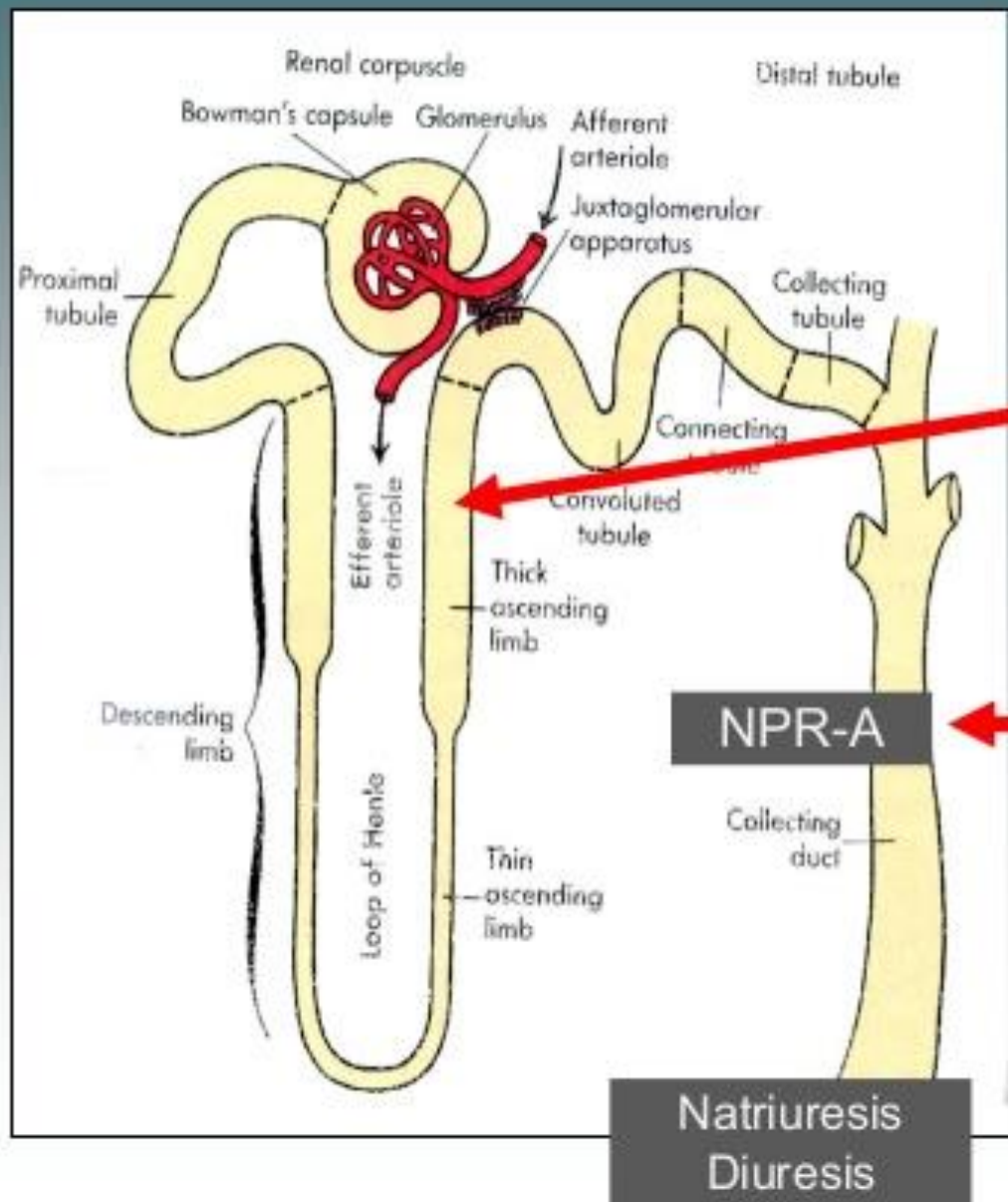






Ulatitide

Physiology of Urodilatin (INN: Ularitide)



Urodilatin is synthesized in the distal tubulus cells



is luminally secreted

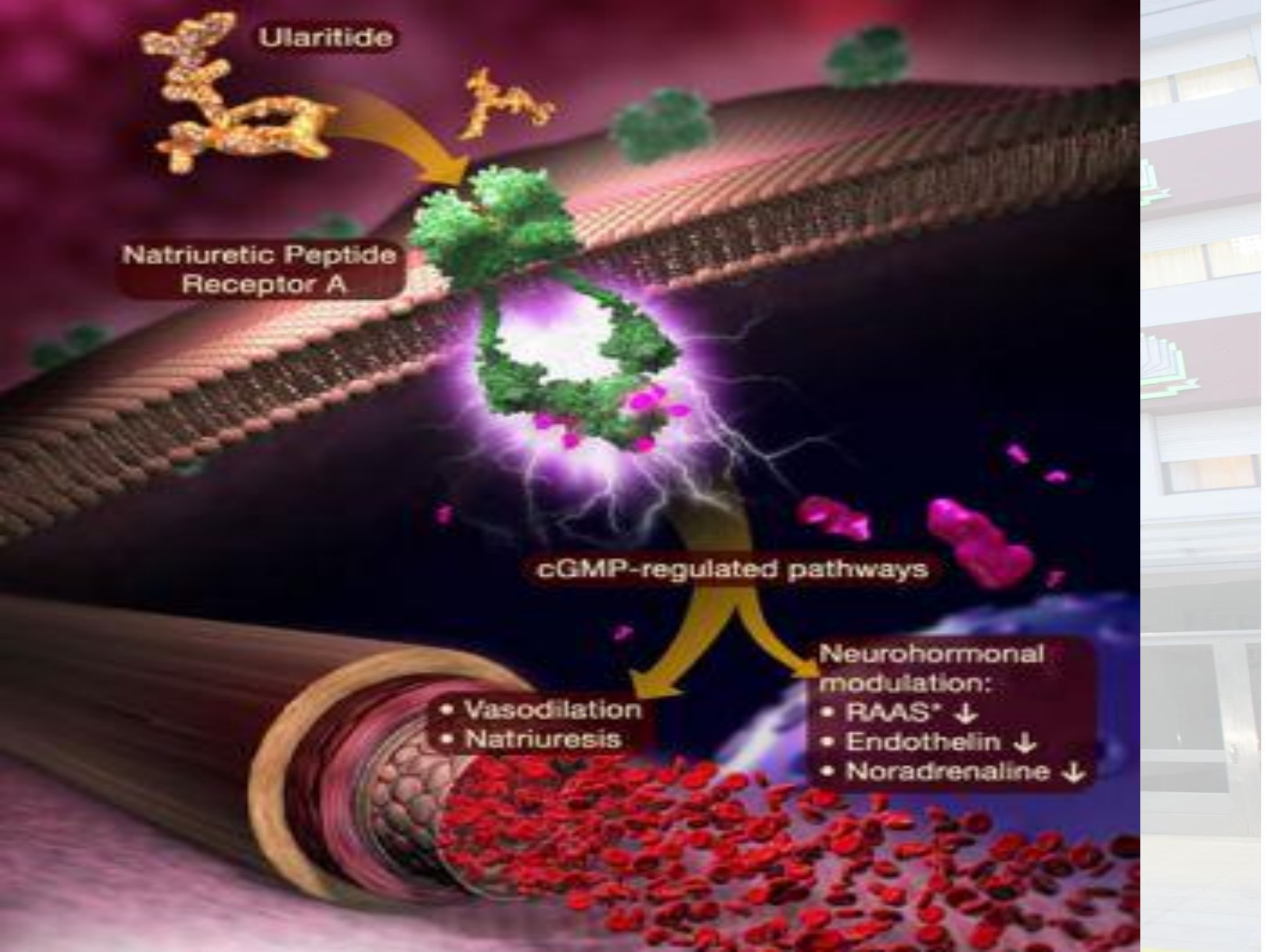


binds downstream in inner medullar-collecting duct to NPR-A and acts via cGMP



and inhibits Na-reabsorption

**Natriuresis
Diuresis**



Ularitide

Natriuretic Peptide Receptor A

cGMP-regulated pathways

- Vasodilation
- Natriuresis

- Neurohormonal modulation:
- RAAS* ↓
 - Endothelin ↓
 - Noradrenaline ↓

Urodilatin/ularitide



European Heart Journal (2015) **36**, 715–723
doi:10.1093/eurheartj/ehu484

REVIEW

Clinical update

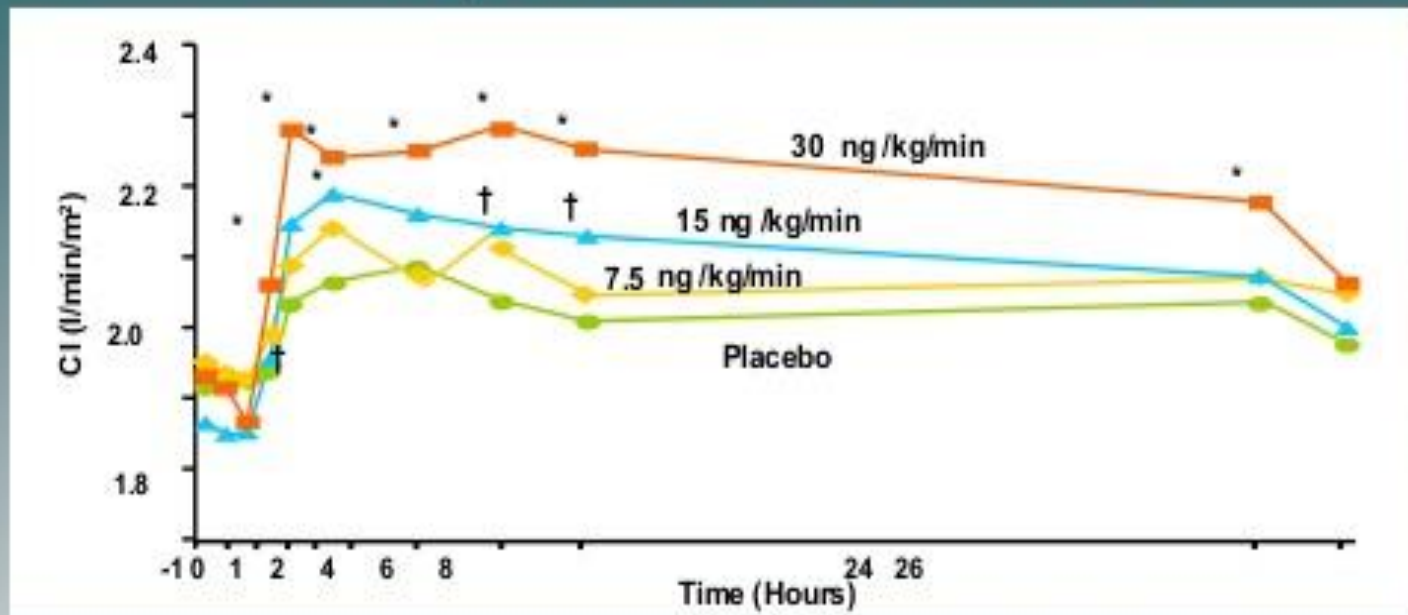
Ularitide for the treatment of acute decompensated heart failure: from preclinical to clinical studies

Stefan D. Anker^{1*}, Piotr Ponikowski², Veselin Mitrovic³, W. Frank Peacock⁴, and Gerasimos Filippatos⁵

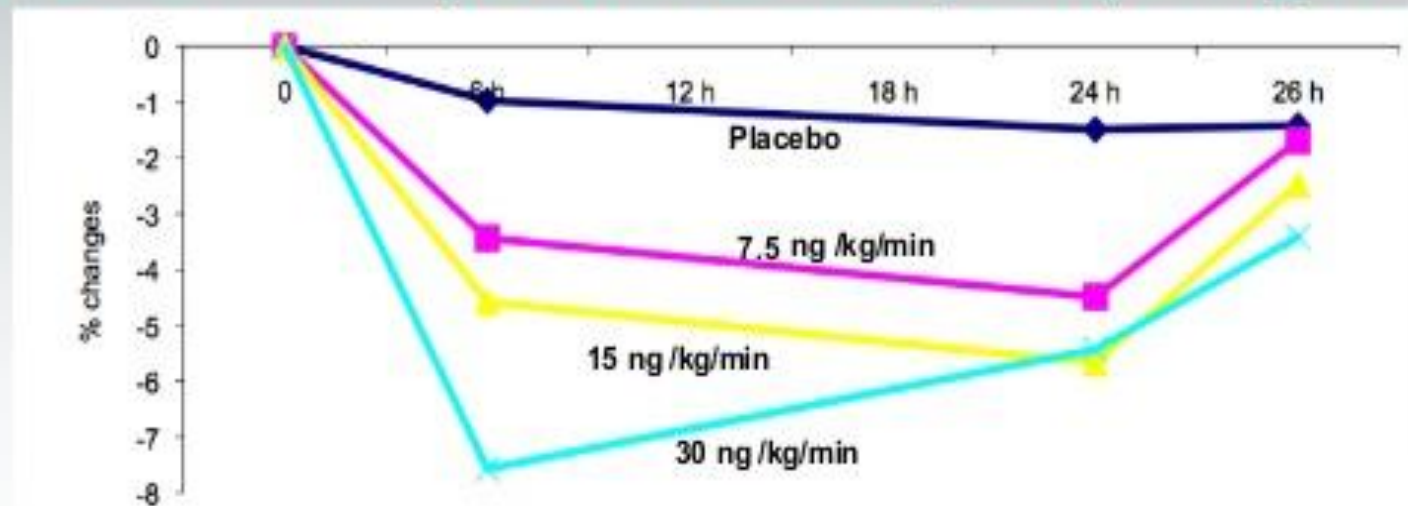
¹Department of Innovative Clinical Trials, University Medical Centre Göttingen, Göttingen, Germany; ²Medical University, Wrocław, Poland; ³Department of Cardiology, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Germany; ⁴Emergency Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA; and ⁵Athens University Hospital Attikon, Athens, Greece

Received 14 July 2014; revised 20 November 2014; accepted 1 December 2014; online publish-ahead-of-print 10 February 2015

Ularitide improves the Cardiac Index

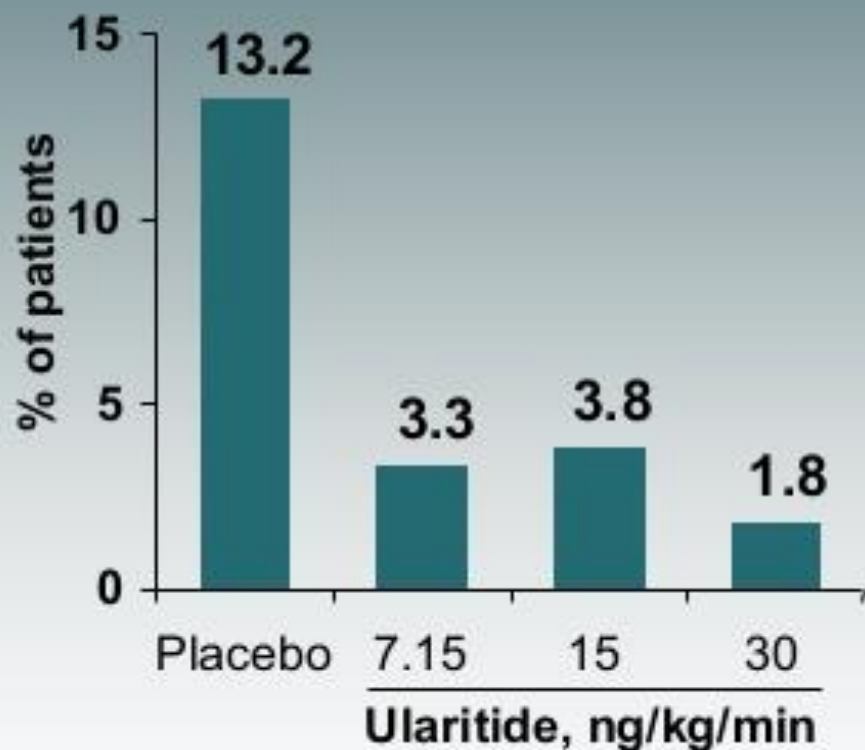


Ularitide Decreases Myocardial Consumption (Change from BL)

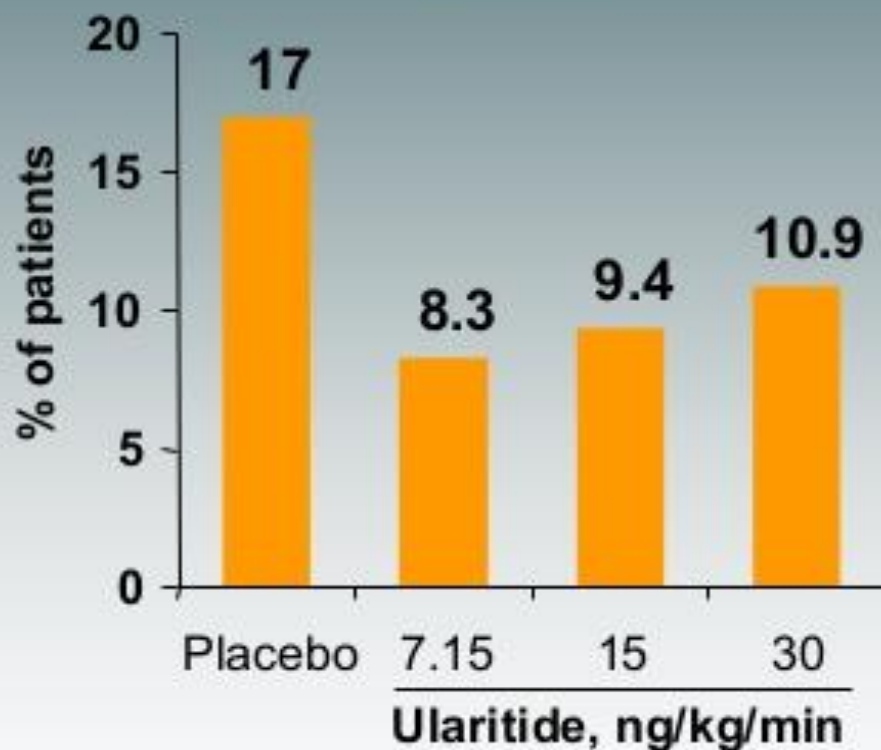


SIRIUS-II – Safety Results

30 d Mortality



Serious adverse events up to 30 d



Cinco minutos



Inhibir su degradación por la fosfodiesterasa

**Estimula
Guamilato
ciclase soluble
En el citoplasma**

GMPc

**Estimular
Guamilato
ciclase
fosforilada
En la membrana**

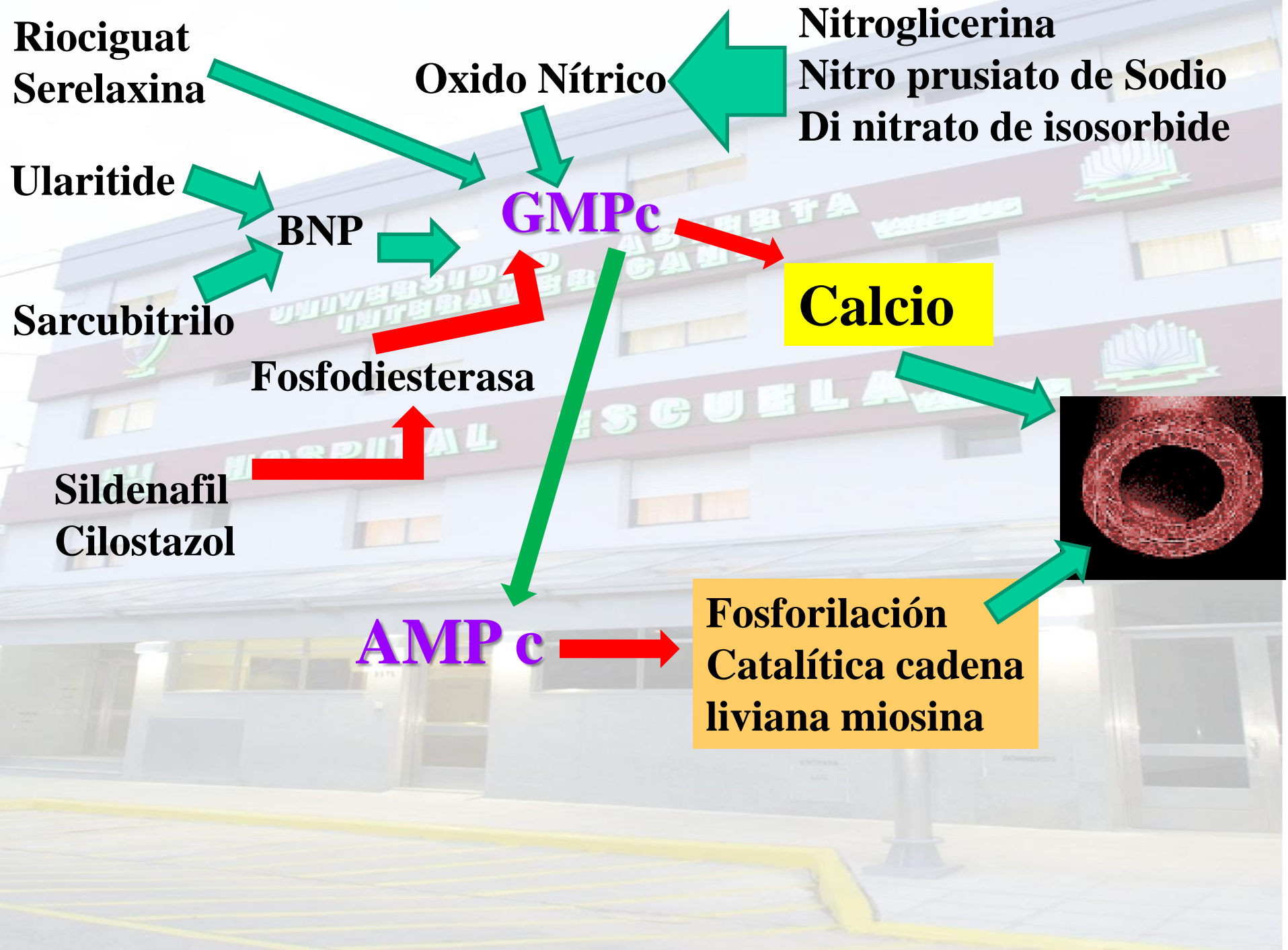
**SOLO TRES LLAVES HACIA LA ESTIMULACIÓN
DEL GMP CICLICO**

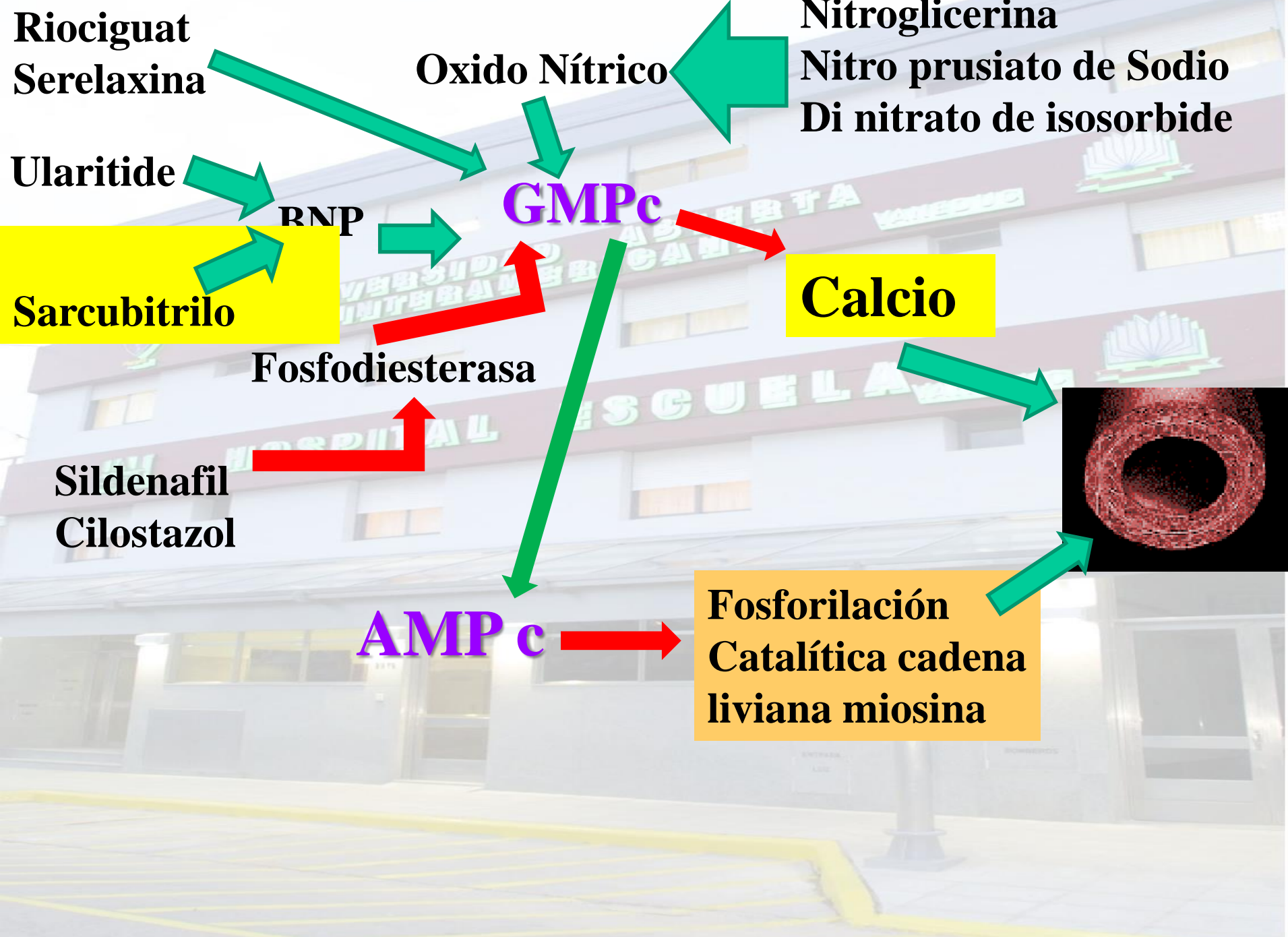


GMPc

**Estimular
Guamilato
ciclasa
fosforilada
En la
membrana**

**SOLO TRES LLAVES HACIA LA ESTIMULACIÓN
DEL GMP CICLICO**





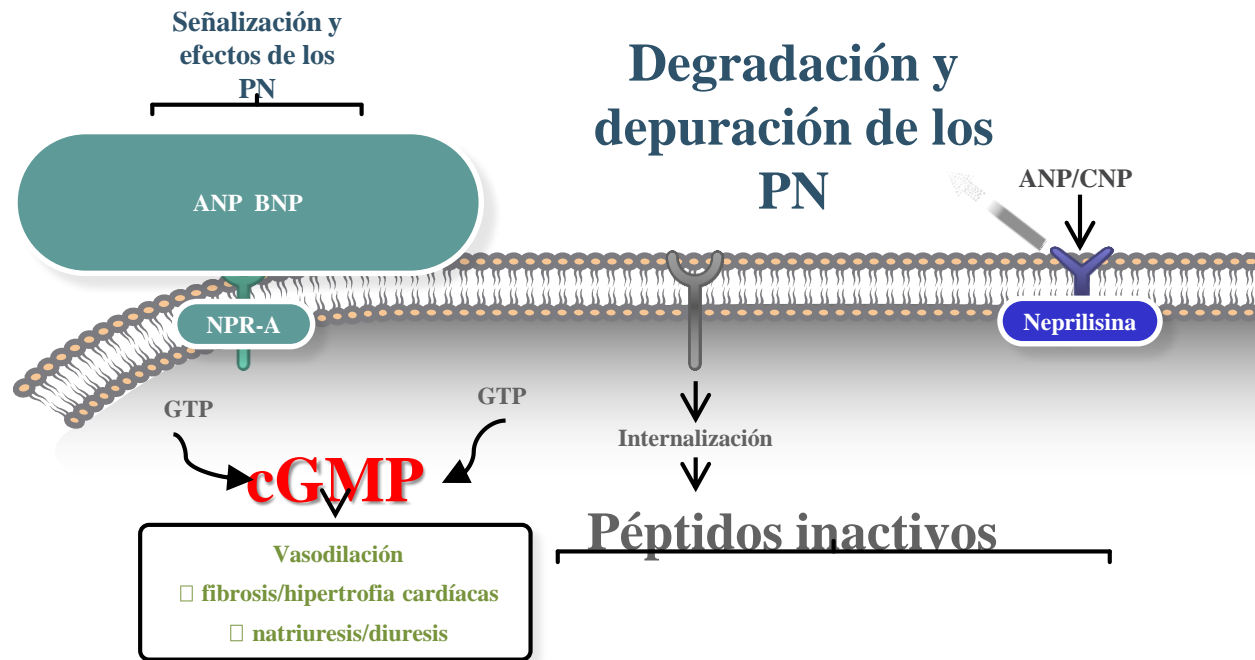
Con que recursos farmacéuticos contamos Hoy



Estimulación y activación de la Guamilato ciclasa de membrana

SARCUBITRILO

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; AT₁: 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; S
Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321-8; Gardner et al. Hypertension 2007;49:419-26; Molkenin. J Clin Invest 2003;111:1275-77; Nishikimi et al. Cardiovasc Res 2001;11:165-80; Von Lueder et al. Circ Heart Fail 2013;6:594-605; Yin et al. Int J Biochem Cell Biol 2003;35:780-3; Mehta & Griendling. Am J Physiol Cell Physiol

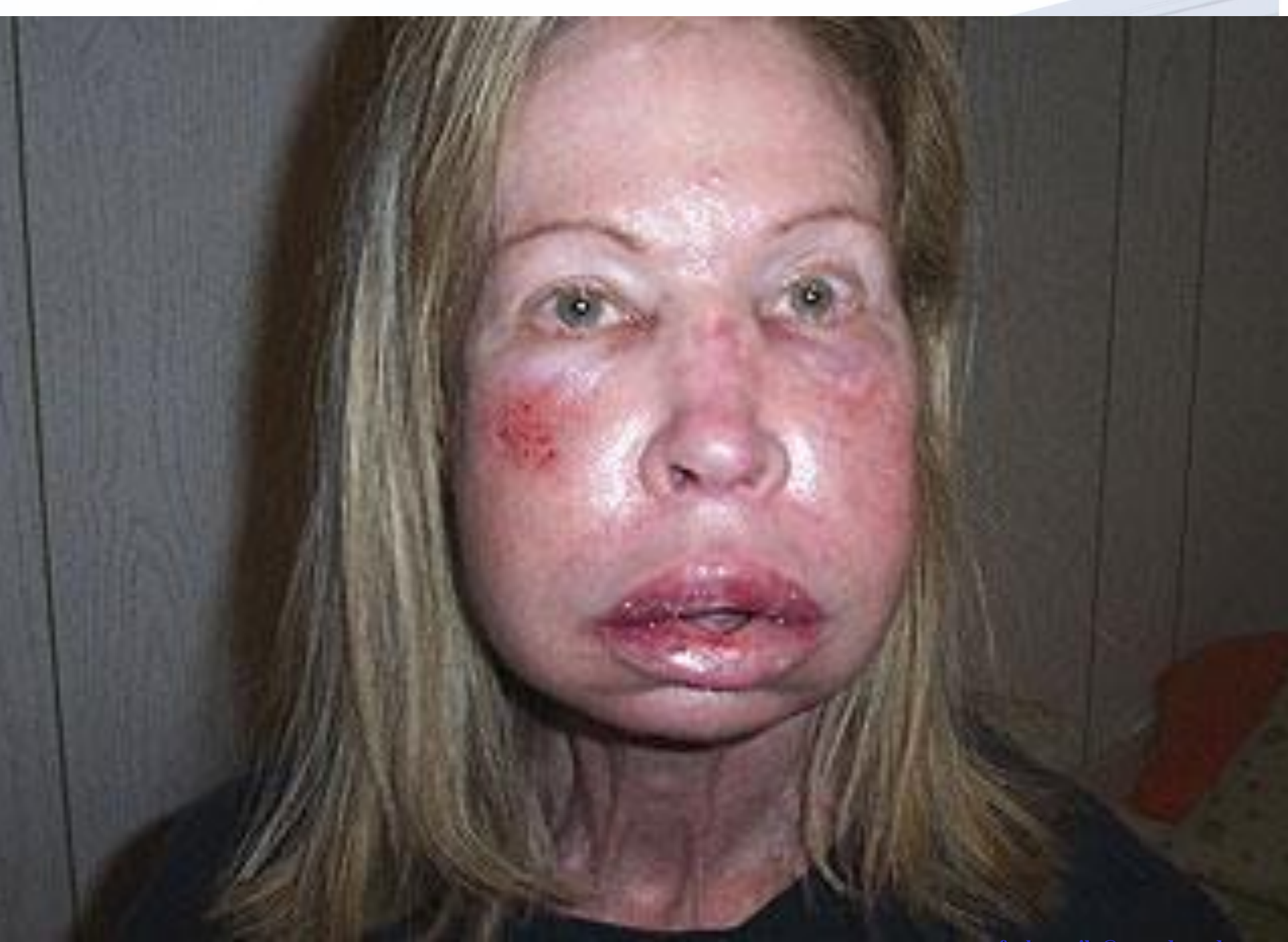
Original Article

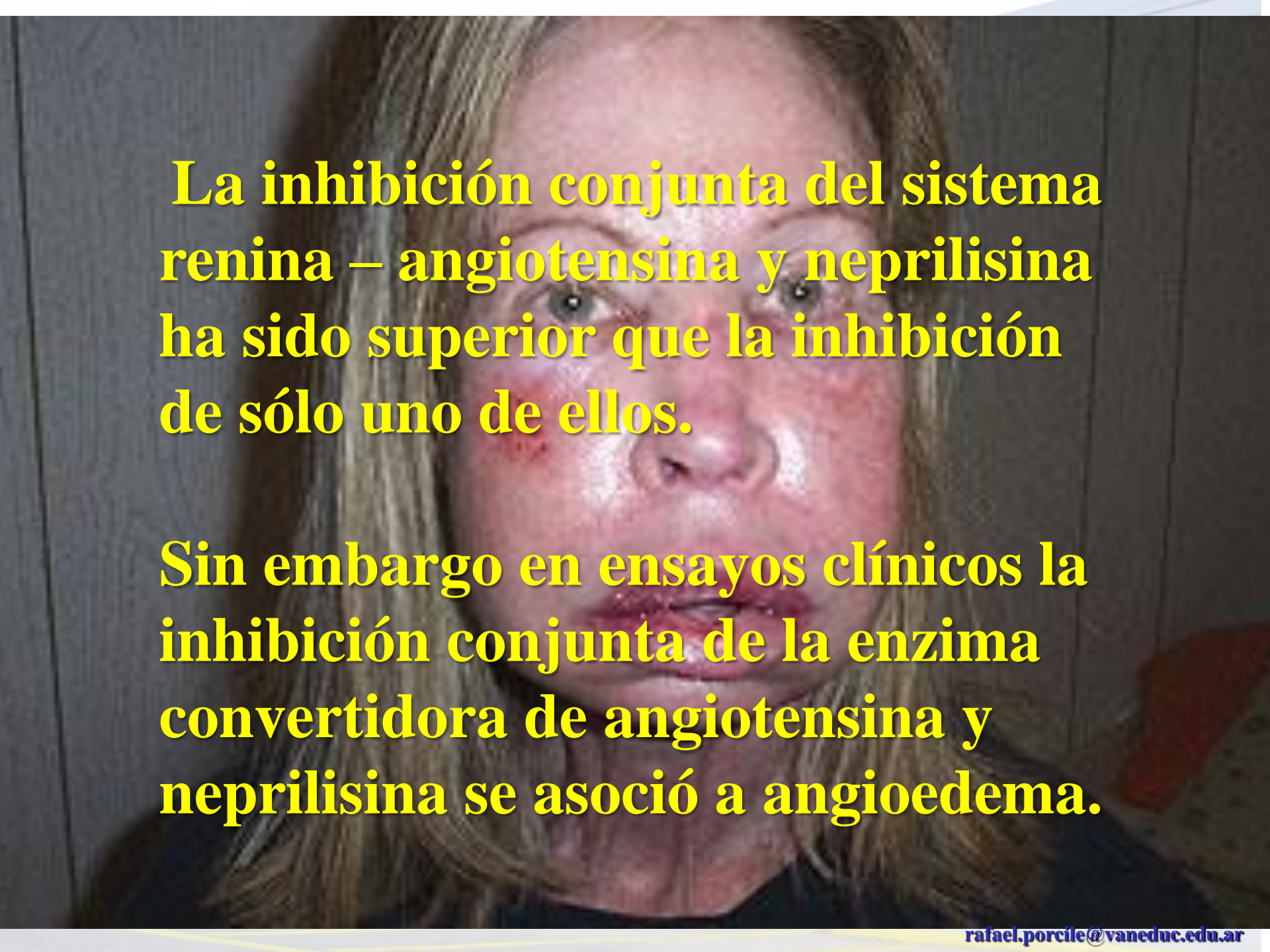
Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Jianjian Gong, Ph.D., Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D., Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D., Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., Michael R. Zile, M.D., for the PARADIGM-HF Investigators and Committees

N Engl J Med
Volume 371(11):993-1004
September 11, 2014



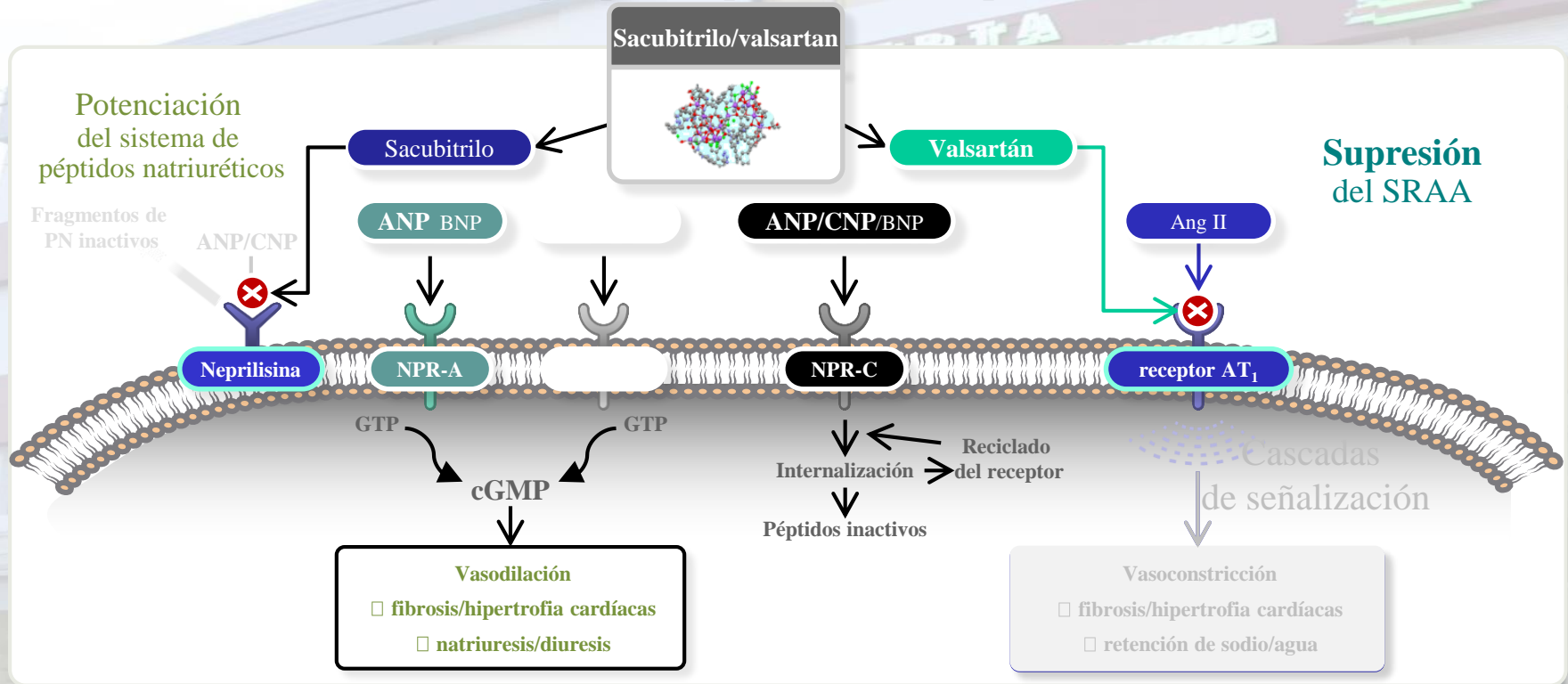




La inhibición conjunta del sistema renina – angiotensina y neprilisina ha sido superior que la inhibición de sólo uno de ellos.

Sin embargo en ensayos clínicos la inhibición conjunta de la enzima convertidora de angiotensina y neprilisina se asoció a angioedema.

El Sacubitrilo/valsartán potencia simultáneamente los efectos beneficiosos del sistema de PN al tiempo que bloquea los efectos perjudiciales del SRAA



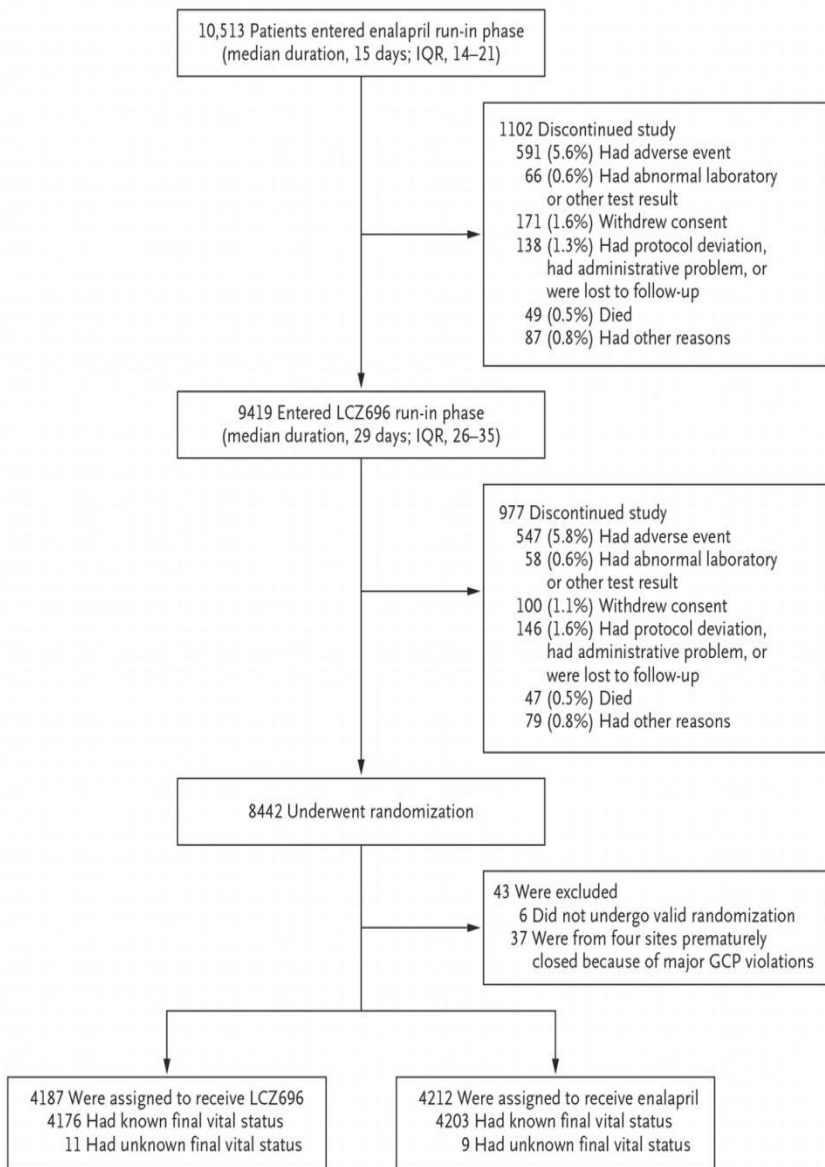
ANP: péptido natriurético auricular; Ang: angiotensina; AT₁: angiotensina II tipo 1; BNP: péptido natriurético tipo B; cGMP: monofosfato de guanosina cíclico; CNP: péptido natriurético tipo C; GTP: trifosfato de guanosina; PN: péptido natriurético; RPN: receptor del péptido natriurético; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

Levin et al. *N Engl J Med* 1998;339:321–8; Gardner et al. *Hypertension* 2007;49:419–26; Molkenin. *J Clin Invest* 2003;111:1275–77; Nishikimi et al. *Cardiovasc Res* 2006;69:318–28; 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* 2007;292:C82–97; Langenickel & Dole. *Drug Discovery Today: Ther Strateg* 2012;9:e131–9

Se incluyeron **10513** pacientes en clase **funcional II, III o IV**, con fracción de eyección igual o menor al 40%.

Se randomizaron **8442** a dos ramas:
 *Enalapril (10 mg cada 12 horas) *LCZ696 (200 mg c/12 hs).

ADD ON
 Antagonistas de aldosterona (**54%**), beta bloqueantes (**93%**), y digitales (**29%**).



McMurray JJ et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004.

LCZ696 Compared to Standard Treatment

Según estos resultados, se necesitarán tratar (NNT) a 35 personas para evitar una muerte

17%

REDUCED RISK OF
ALL-CAUSE MORTALITY

Bloomberg

20%

REDUCED RISK OF
CARDIOVASCULAR
MORTALITY

21%

LOWER RISK OF
HOSPITALIZATION

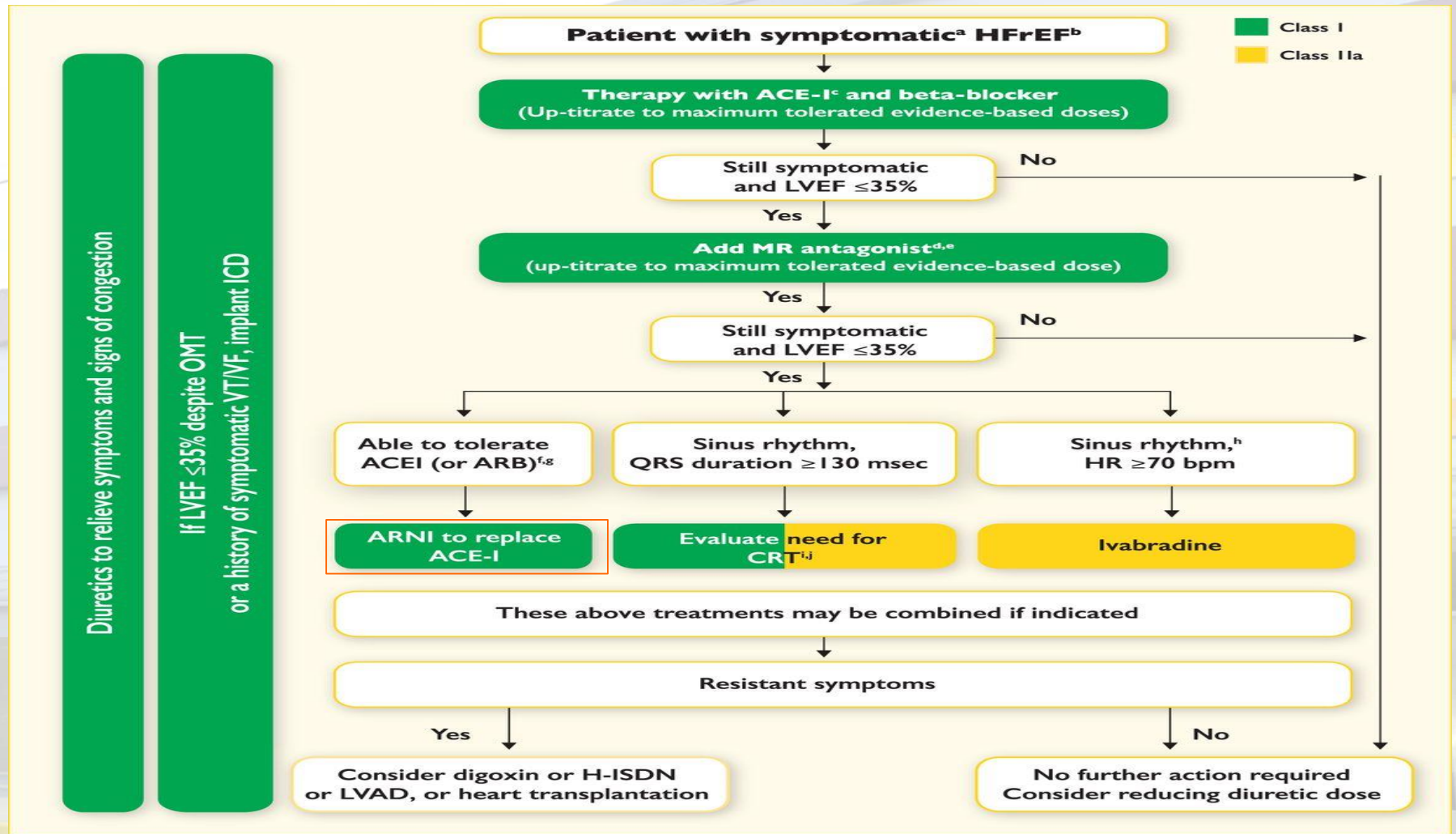


EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

***2016 ESC Guidelines for the
diagnosis and treatment of acute
and chronic heart failure***

DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw1282129-2200> First published online: 20 May 2016

Therapeutic algorithm for a patient with symptomatic heart failure with reduced ejection fraction.



Piotr Ponikowski et al. Eur Heart J 2016;37:2129-2200

¿ATENCIÓN?



STORMWATER

Reporting **Holly Ellenbogen**

NEWS 9

HilariousGifs.com

C R Í T I C A M

- Pacientes con tratamiento sub óptico

Antagonistas de aldosterona (54%),

EMPHASIS-HF⁶

(2014)

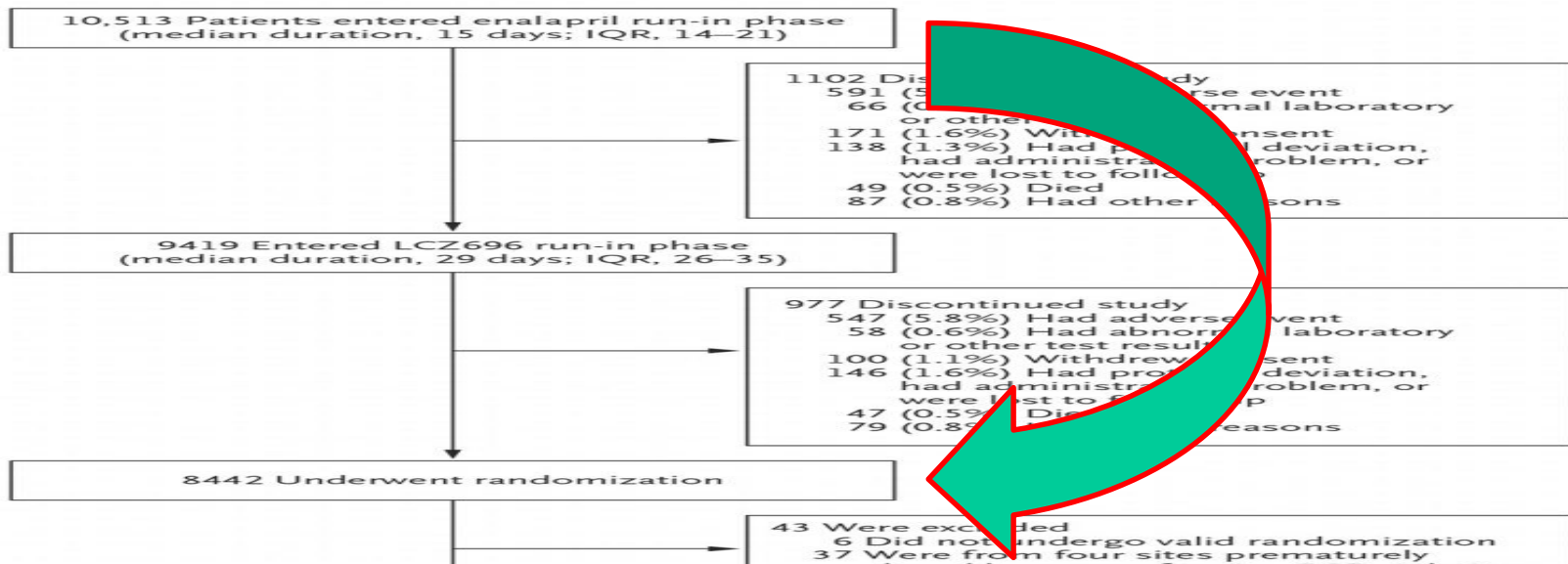
2.737 pacientes

***Beneficios clave de la eplerenona
(ARM) vs. placebo:***

- 37% □ mortalidad por causa CV u hospitalización por IC

C R I T I C A M

- En el período de Run In Prueba 2071 pacientes quedaron afuera por intolerancia **El 20%**.
Incluyeron solo a los tolerantes sin utilizar ITT



C R I T I C A M

- ¿Los resultados son extrapolables a pacientes con icc estadio A y B o C en clase funcional I?

New ACCF/AHA Classification System

1-Year Mortality

>50%

D
Refractory, symptoms at rest and recurrent hospitalizations

15%-20%

C

5%-10%

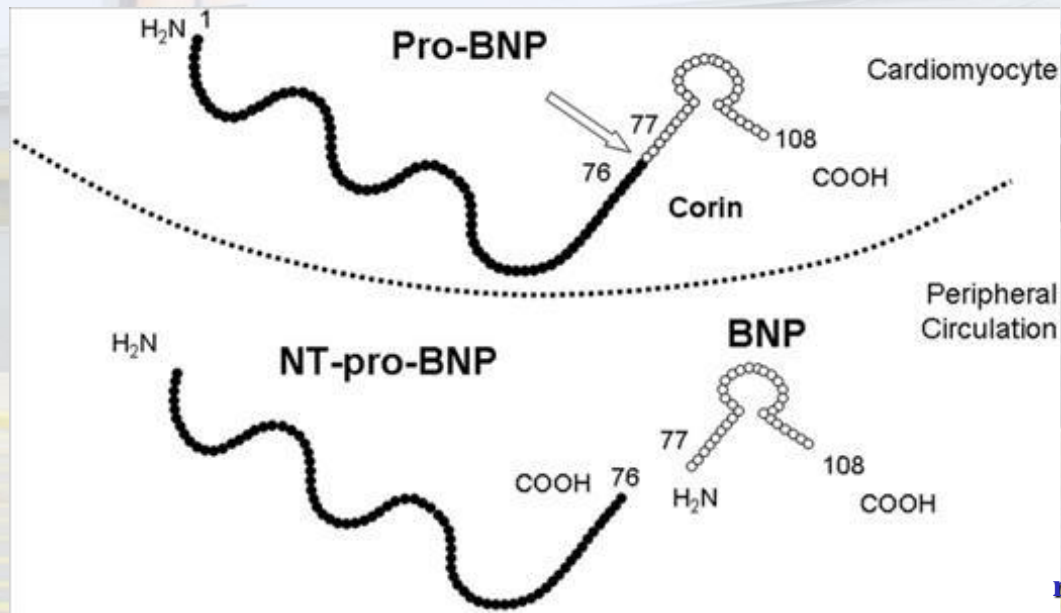
B
Structural heart disease, asymptomatic: left ventricular hypertrophy, myocardial infarction, low LVEF, dilatation, valvular disease

2%-3%

A
High-risk patients with no structural or symptomatic disease: hypertension, atherosclerotic disease, diabetes mellitus, coronary artery disease,

C R I T I C A M

¿Como afecta la droga el uso del pro bnp como medio diagnostico y de monitoreo?



C R I T I C A M

¿Aumenta el riesgo de
alzhéimer? El B amiloide es
lisado por la neprilisina



Enfermedad de Alzheimer

C R Í T I C A M

La insuficiencia cardíaca es un trastorno que afecta a los ancianos, pero en el PARADIGMA-HF la edad promedio fue de **64 años de edad, bastante menor que el típico paciente con insuficiencia cardíaca.**

C R I T I C A M

La dosis de valsartán (del LCZ696) fue de 200 mg dos veces al día, es decir, la dosis **máxima del valsartán**. Mientras que el enalapril (del grupo control) se dosificó con 10 mg dos veces al día, **inferior a la dosis máxima** es de 40 mg al día



gifboon.com

Inhibir su degradación por la fosfodiesterasa

**Estimula
Guamilato
ciclase soluble
En el citoplasma**

GMPc

**Estimular
Guamilato
ciclase
fosforilada
En la membrana**

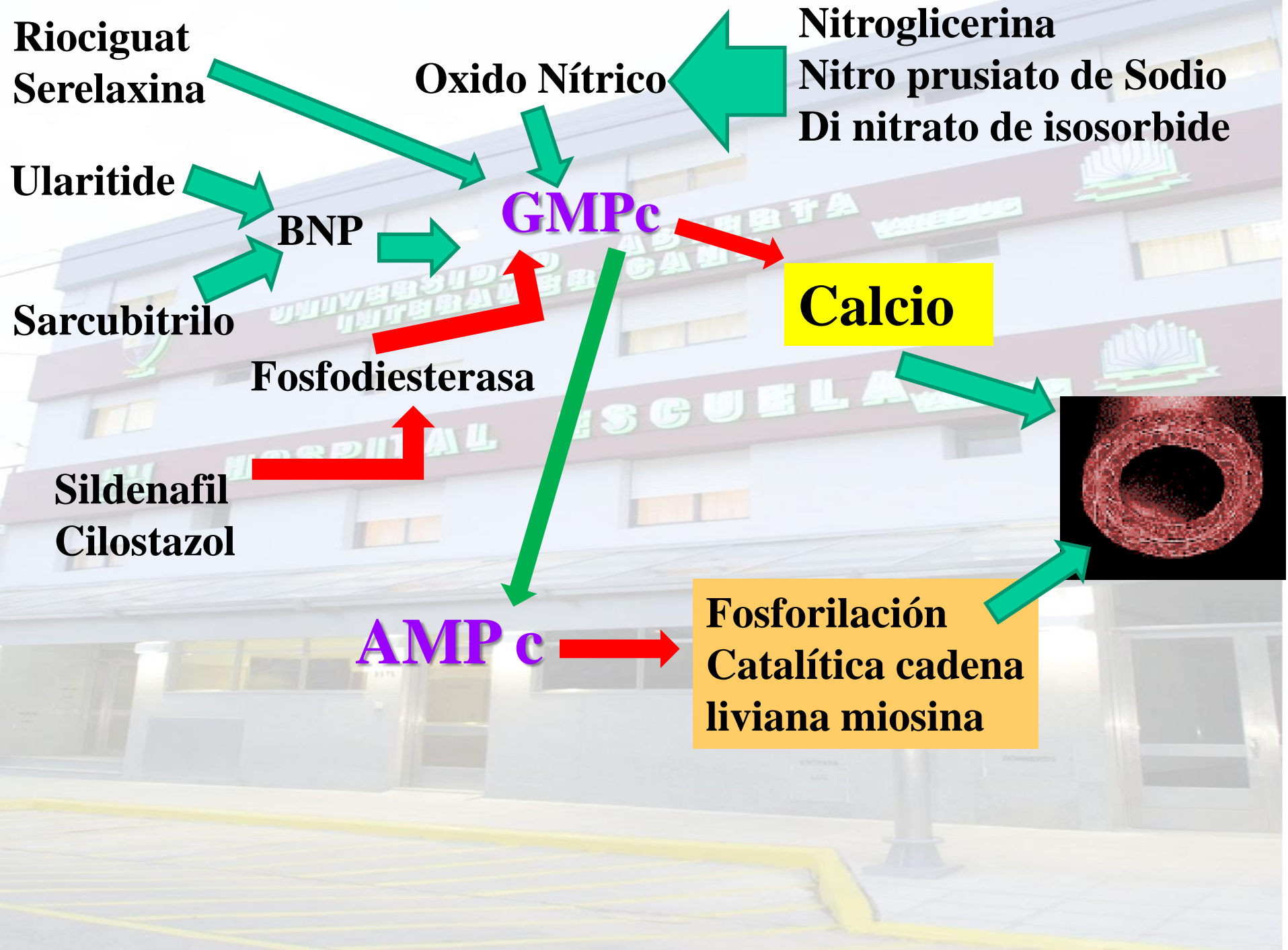
**SOLO TRES LLAVES HACIA LA ESTIMULACIÓN
DEL GMP CICLICO**

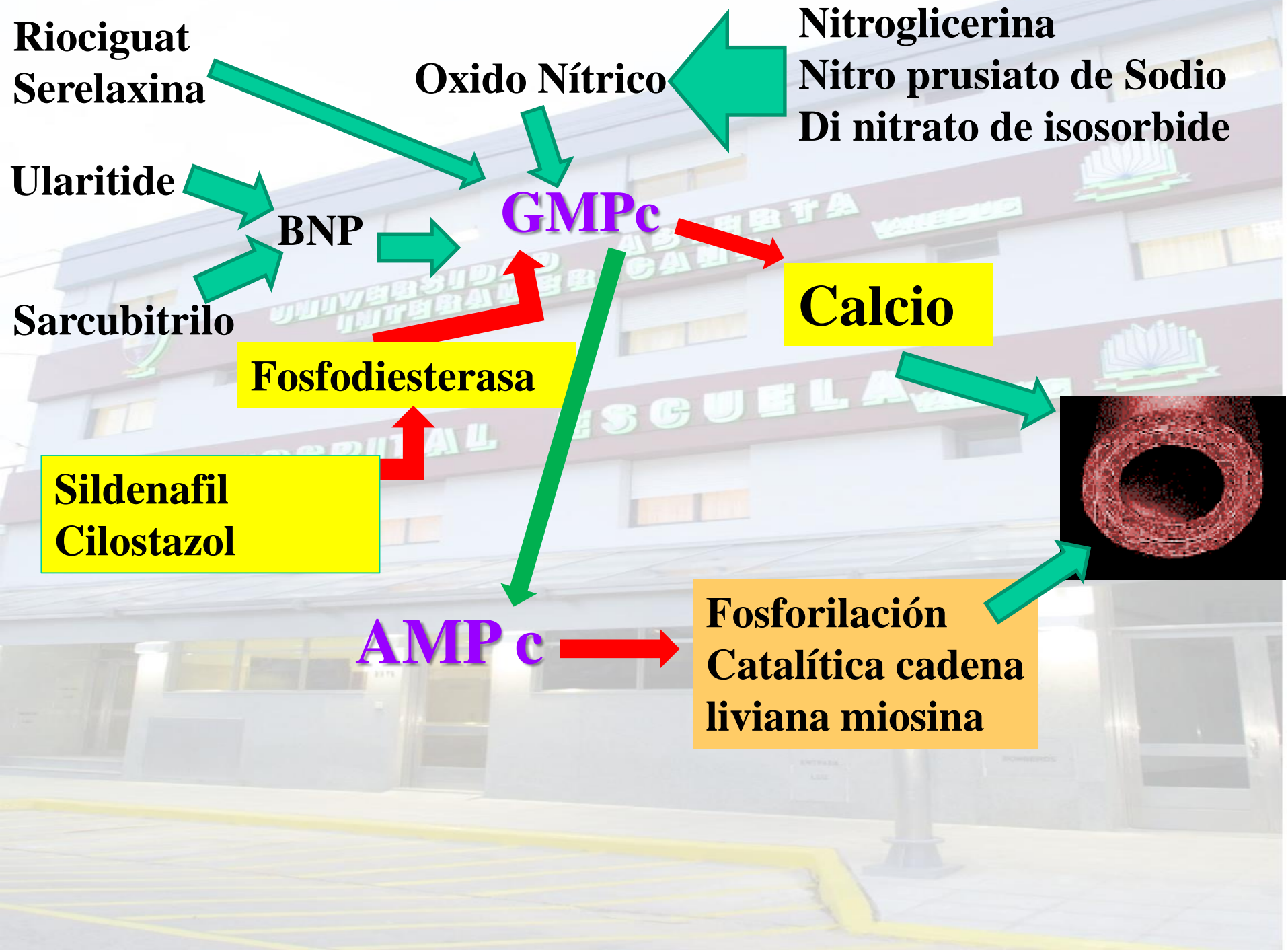
**Inhibir su degradación por la
fosfodiesterasa**

GMPc



**SOLO TRES LLAVES HACIA LA ESTIMULACIÓN
DEL GMP CICLICO**





Inhibición de la degradación del GMPc por la *fosfodiesterasa*



Sildenafil in PAH: SUPER-1

Incidence of Clinical Worsening

	Placebo (n=70)	Sildenafil 20mg (n=69)	Sildenafil 40mg (n=67)	Sildenafil 80mg (n=71)
Proportion Worsened (%) (95% CI)	10 (3,17)	4 (0,9)	3 (0,7)	7 (1,13)
Incidence of Clinical Worsening Events				
Death	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2† (3)
Transplantation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hospitalization due to PAH	7 (10)	2 (3)	2 (3)	2 (3)
Initiation of Prostanoid	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Initiation of Bosentan	0 (0)	0 (0)	1 (2)	2 (3)

N=277.

†One patient died during the 1st week while receiving sildenafil 40 mg

Galie N et al. *N Engl J Med.* 2005;353:2148-2157.

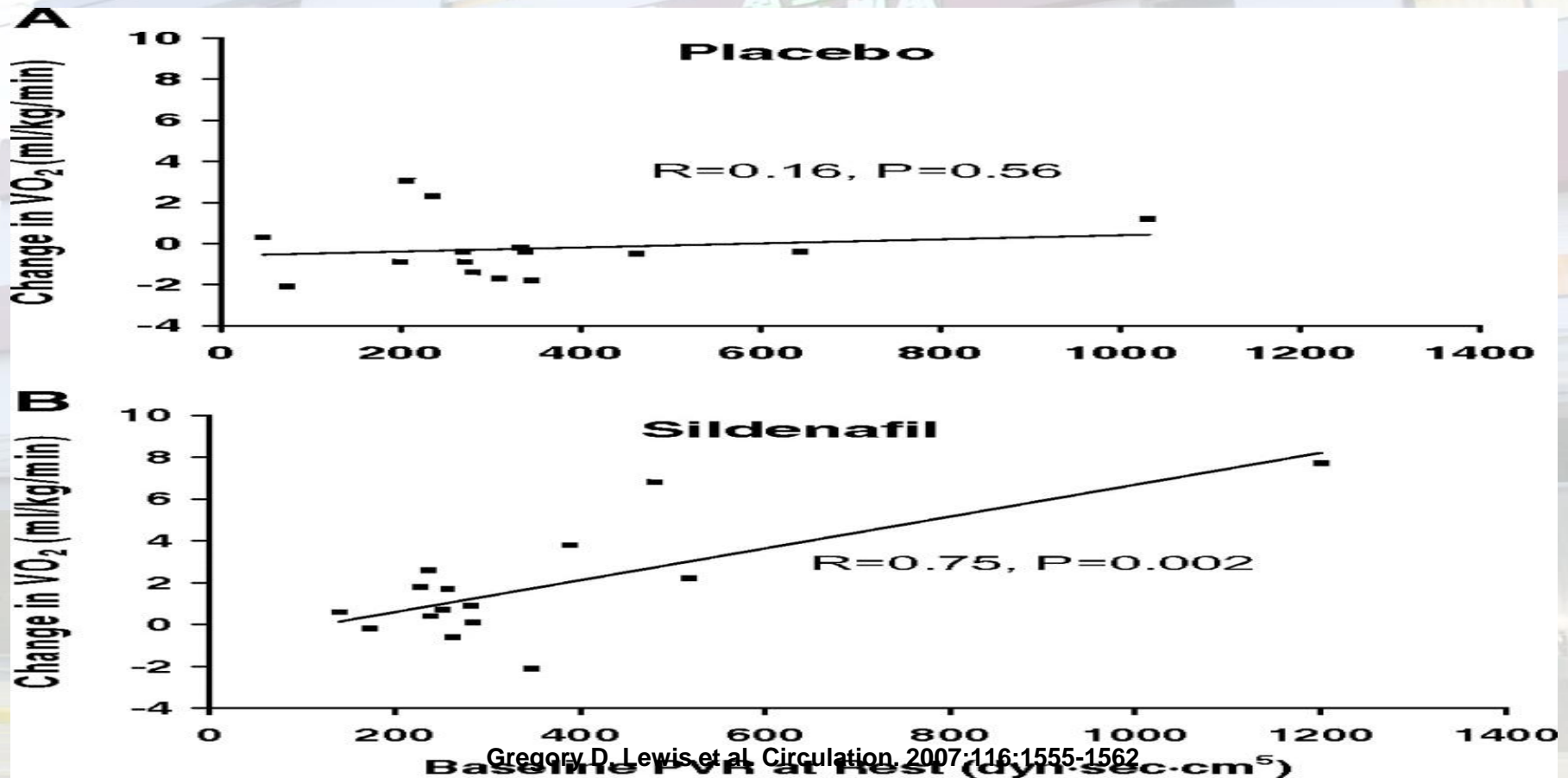


Sildenafil Improves Exercise Capacity and Quality of Life in Patients With Systolic Heart Failure and Secondary Pulmonary Hypertension

Gregory D. Lewis, Ravi Shah, Khurram Shahzad, Janice M. Camuso,
Circulation. 2007;116:1555-1562

Phosphodiesterase 5 inhibition with sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic HF with secondary PH.

Phosphodiesterase 5 inhibition with sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic HF with secondary PH.



Gregory D. Lewis et al. Circulation. 2007;116:1555-1562

- El cilostazol está indicado en pacientes con claudicación intermitente que no padezcan dolor en estado de reposo y que no presenten indicios de necrosis tisular periférica
- Para su comercialización no se publicaron estudios que concluyeran que cilostazol fuese más eficaz que la pentoxifilina , otras intervenciones farmacológicas o los programas de ejercicio físico.
- Su perfil de seguridad tampoco parece mejor que el de los otros medicamentos. Las reacciones adversas más frecuentes con cilostazol son cefalea, diarrea, vértigo, edema, palpitaciones, taquicardia y arritmias
- El informe de El Comprimido concluye que **cilostazol no supone una mejora en el tratamiento de los síntomas de la claudicación intermitente.**

El caso cilostazol

(Primum Non Nocere)

- En la última **guía NICE** (<http://bit.ly/tPSA6M>) que acaba de publicarse se realiza un análisis comparativo de la eficacia y el coste-efectividad del tratamiento con cilostazol, naftidrofurilo y pentoxifilina en pacientes con claudicación intermitente
- Las recomendaciones se basan en un metanálisis de 26 ensayos clínicos que comparan estos fármacos con placebo o entre ellos mismos
- La conclusión de la guía está clara: **No se recomienda el uso de cilostazol ni de pentoxifilina en este tipo de pacientes, ya que su utilidad en el tratamiento de la claudicación intermitente es bastante dudosa** (<http://bit.ly/rry8E8>)



www.JJ.AM

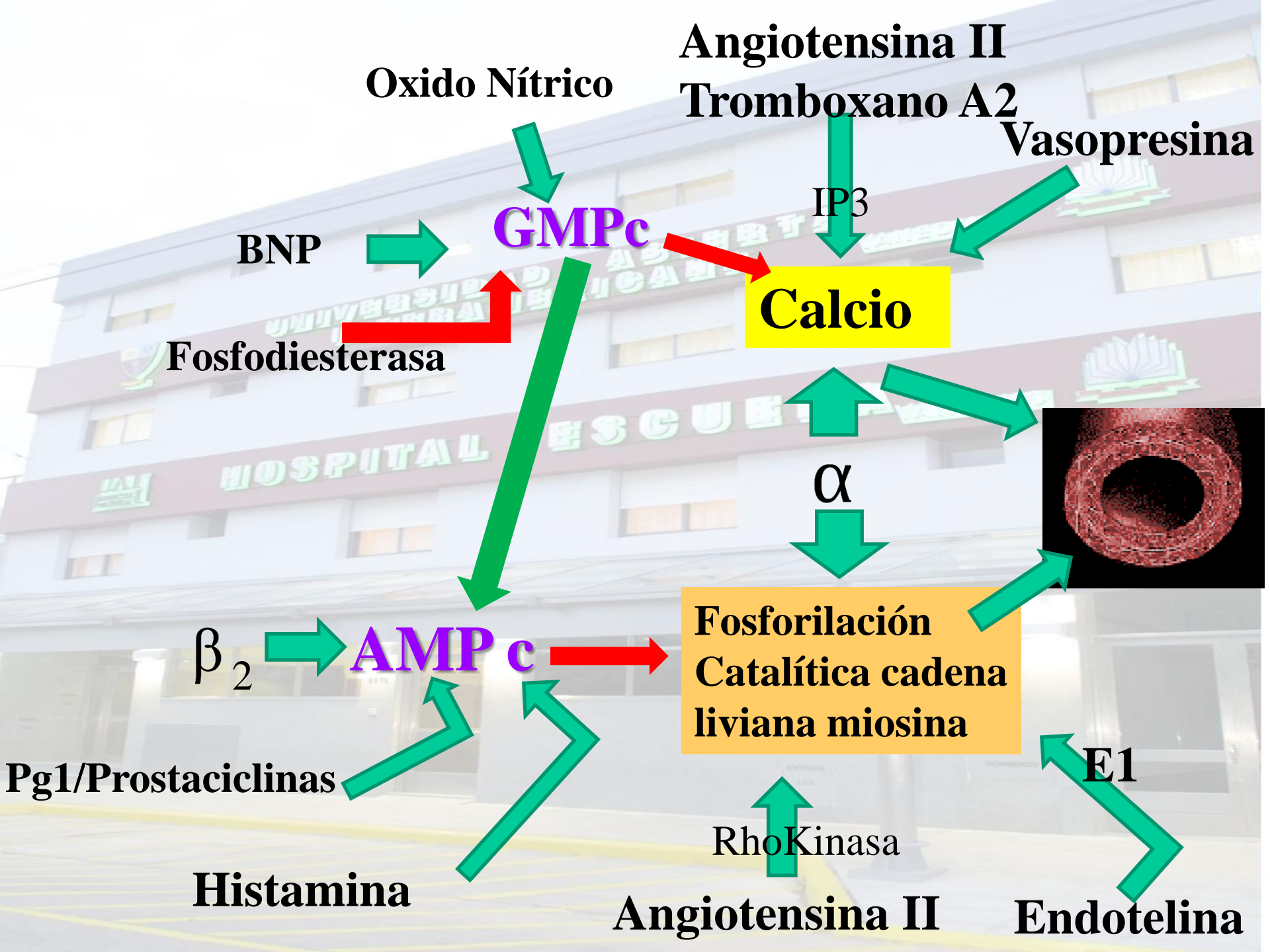


Cuatro tipos de vasodilatadores

- **GMP c o AMP c dependientes**
- **Inhibidores ALFA**
- **Inhibidores directos del Ca citoplasmático**
- **Inhibidores directos de la Fosforilación cadena liviana de la miosina**

Cuatro tipos de vasodilatadores

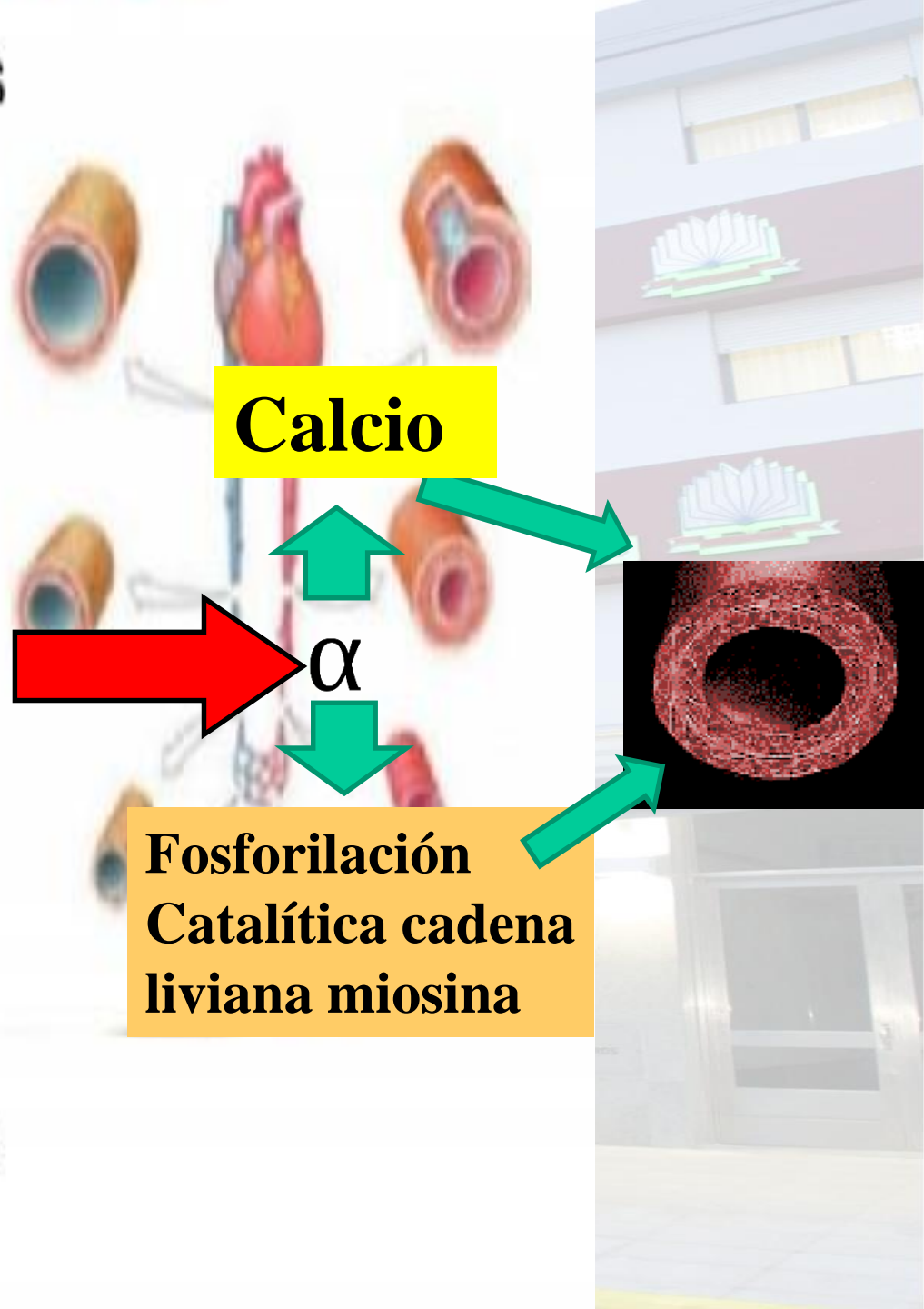
- GMP c o AMP c dependientes
- **Inhibidores ALFA**
- Inhibidores directos del Ca citoplasmático
- Inhibidores directos de la Fosforilación cadena liviana de la miosina



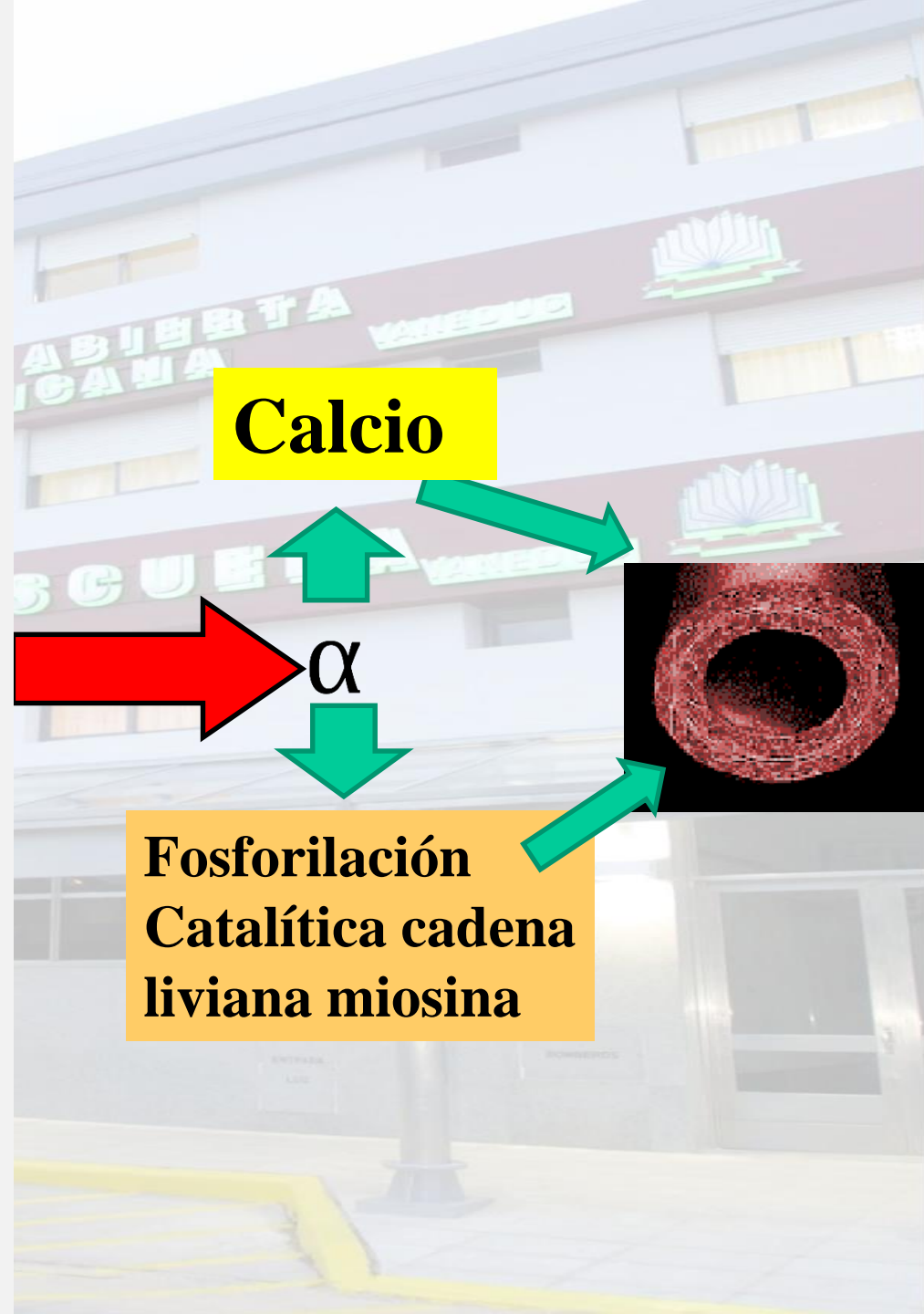
↓ actividad simpática sobre las arterias ... ↓ resistencia vascular periférica.

• 2 grupos según en donde predomina su acción:

- **Central** (*sinapsis N del SNC*)
aldomet, clonidina, moxonidina y rilmenidina.
- **Periférica** (*terminaciones adrenergicas perif*): prazosin, doxazosina y terazosina y alfuzosina

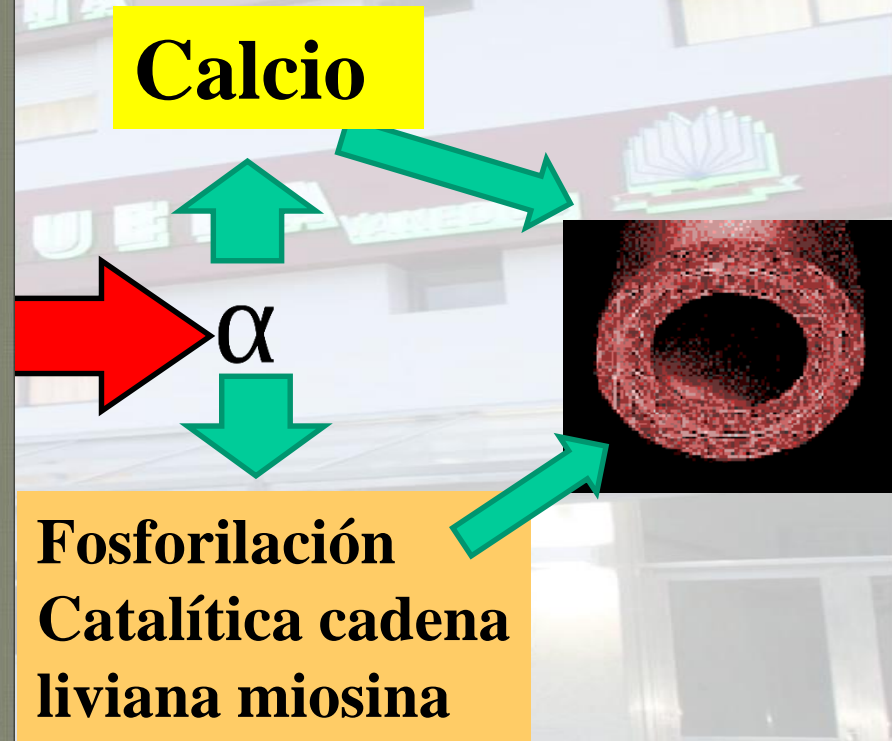


Bloqueador	Uso	Nombre comercial común
Doxazosin	Hipertensión e hiperplasia benigna de próstata (HBP)	(Cardura)
Silodosin	Hiperplasia benigna de próstata	(Rapaflo)
Prazosin	Hipertensión	(Minipress)
Tamsulosina	Benign prostatic hyperplasia	(Flomax)
Alfuzosina	Benign prostatic hyperplasia	(Uroxatral)



ALFA METILDOPA.

- USO: HTA en el embarazo. Seguro.
- Se transforma en alfa-metildopamina y después en alfa-metilnoradrenalina. Que se almacena en vesículas y sustituye la NA
- Se libera ante estímulo el falso NT.
- La alfa-metilnoradrenalina es igual de efectiva para originar vasoconstricción que la NA. Pero su efecto a nivel central disminuye los estímulos adrenérgicos periféricos.
- NT alfa 2 central.



4GIFs.com

18.30



Consecuencias del Bloqueo Alfa

1. S. Cardiovascular :

- ▶ Disminuyen la resistencia vascular
- ▶ Taquicardia y liberación de renina (refleja)

2. Otros efectos

- ▶ Miosis
- ▶ Disminución de la resistencia del flujo urinario
- ▶ Incrementa la liberación de renina

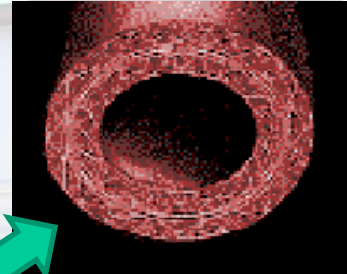
Calcio



α



**Fosforilación
Catalítica cadena
liviana miosina**



CLONIDINA

- ▶ Es un Agonista alfa2-adrenérgico. Derivado imidazólico que reduce la descarga simpática periférica
- ▶ Controla los impulsos nerviosos a lo largo de ciertas rutas del sistema nervioso central.
- ▶ Se emplea para
 - Tratamiento de la hipertensión arterial
 - Prevención de la migraña.



CLONIDINA

PRESENTACION

- Tabletas de 150 mg (Catapresan)

ACCIONES FARMACOLOGICAS

- El uso principal de esta medicación es el tratamiento de la hipertensión.
- Es un agonista central alfa-2-adrenérgico, presenta sitios centrales y periféricos de acción. Reduce la respuesta de los vasos periféricos a sustancias constrictoras y a la estimulación simpática.

FARMACOCINETICA

- Antihipertensivo. Agonista alfa 2-adrenérgico. Derivado imidazólico actúa reduciendo la descarga simpática periférica.
- Por vía oral su biodisponibilidad es de 80%. Las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen a las 3.5 horas. El tiempo preciso para que aparezca la acción es de 0.5-1 hora y la duración de la misma es de 8 horas.
- Es metabolizado en hígado en 50% siendo eliminado mayormente a través de la orina.

***Efecto
alfabloqueante
de los
betabloqueantes***



Efectos vasodilatadores de los betabloqueantes

Third-Generation β Receptor Antagonists with Additional Cardiovascular Actions: Proposed Mechanisms Contributing to Vasodilation

Nitric Oxide Production	β_2 Receptor Agonism	α_1 Receptor Antagonism	Ca ²⁺ Entry Blockade	K ⁺ Channel Opening	Antioxidant Activity
Celiprolol*	Celiprolol*	Carvedilol	Carvedilol	Tilisolol*	Carvedilol
Nebivolol*	Carteolol	Bucindolol*	Betaxolol		
Carteolol	Bopindolol*	Bevantolol*	Bevantolol*		
Bopindolol*		Nipradilol*			
Nipradilol*		Labetalol			

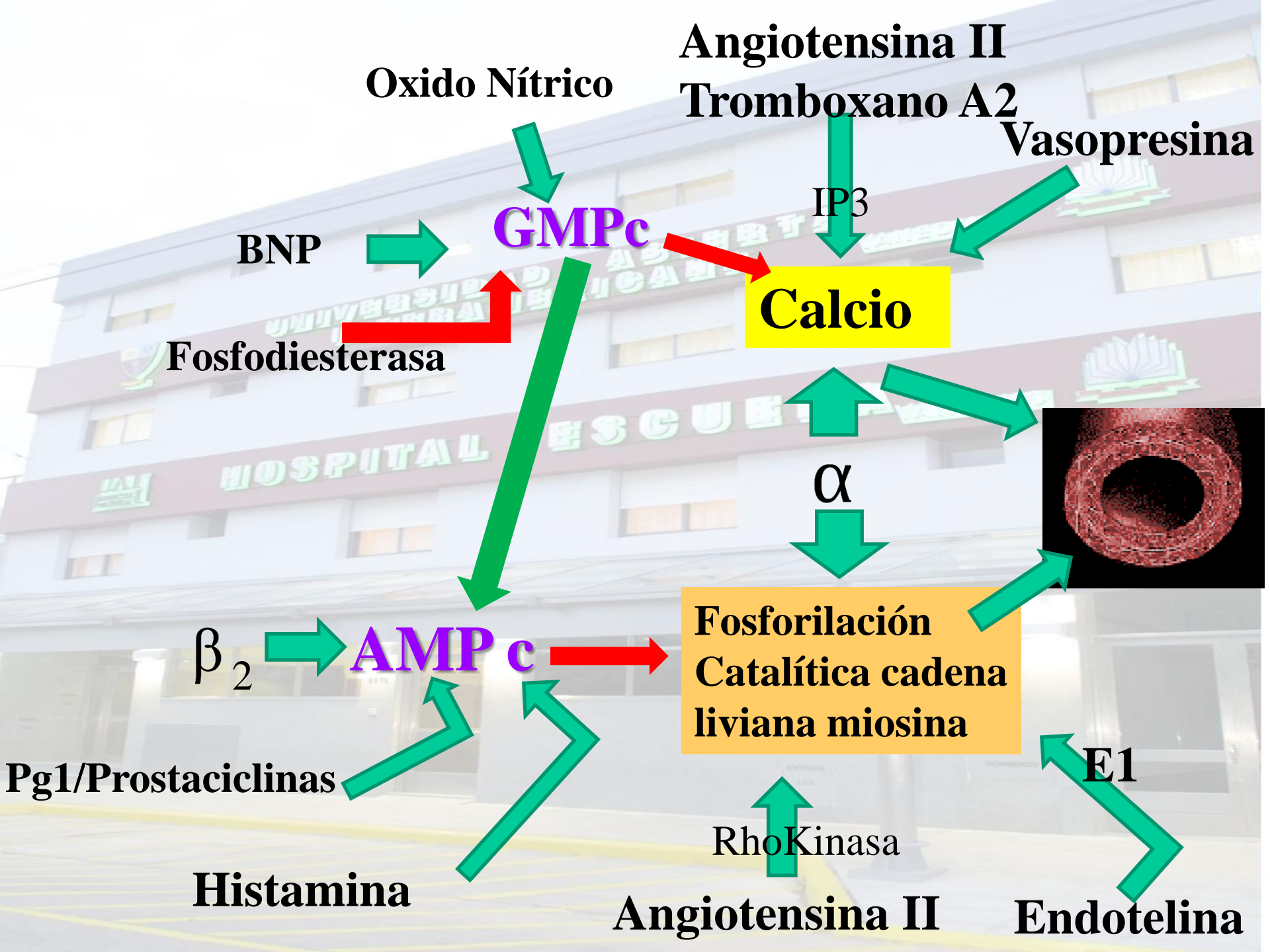
Efectos vasodilatadores de los betabloqueantes

TABLA 3. Clasificación de los bloqueantes β -adrenérgicos

$\beta_1 + \beta_2$	β_1	$\beta + \alpha_1$
<ul style="list-style-type: none">• Alprenolol*• Carteolol*• Nadolol• Oxprenolol*• <u>Propranolol</u>• Timolol	<ul style="list-style-type: none">• Atenolol• <u>Bisoprolol</u>• Celiprolol• Esmolol• Metoprolol• <u>Nebivolol</u>	<ul style="list-style-type: none">• <u>Carvedilol</u>• Labetalol

Tres tipos de vasodilatadores

- **GMP c o AMP c dependientes**
- **Inhibidores directos del Ca citoplasmático**
- **Inhibidores directos de la Fosforilación cadena liviana de la miosina**

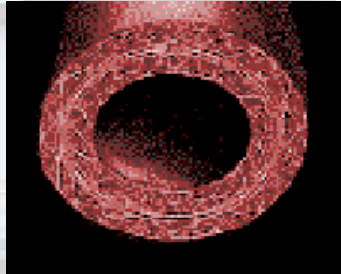




UNIVERSIDAD AMERICANA

HOSPITAL ESCUELA AMERICANA

Calcio



Bloqueadores de los canales de calcio L

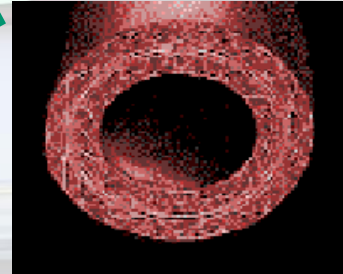
Dihidropiridinas:

- Nifedipina
- Nitrendipina
- Amlodipina
- Felodipina
- Nisoldipina
- Nimodipina
- Isradipina
- Nicardipina

No dihidropiridinas:

- Verapamil
- Diltiazem

Calcio



**ANTAGONISTAS
DEL CALCIO**



Presión arterial y vasoconstrictores

4-amino
piridina



Apertura de Canales
de K+ Dependientes
de Voltaje

Despolarización
Membrana



Apertura de Canales
de Ca²⁺ Dependientes
de Voltaje

Charibdotoxina
Iberiotoxina
TEA



Apertura de Canales
de K+ Regulados
por Ca²⁺

Bloqueantes cálcicos

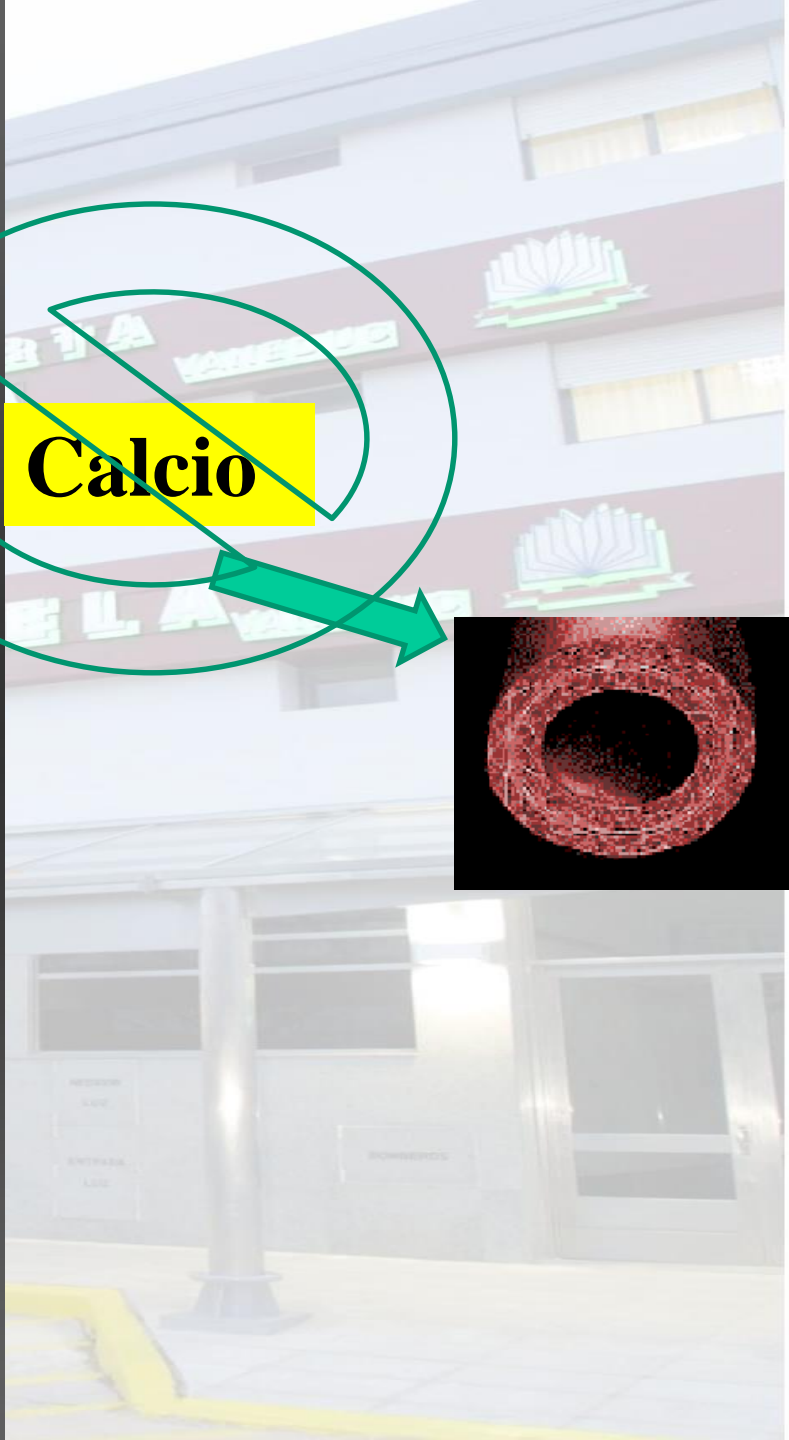
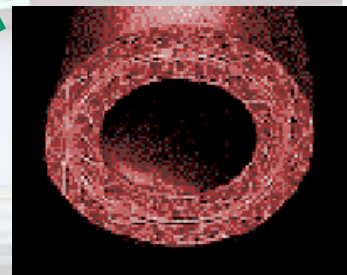


Incremento en
Ca²⁺ intracelular



Incremento en tono arterial

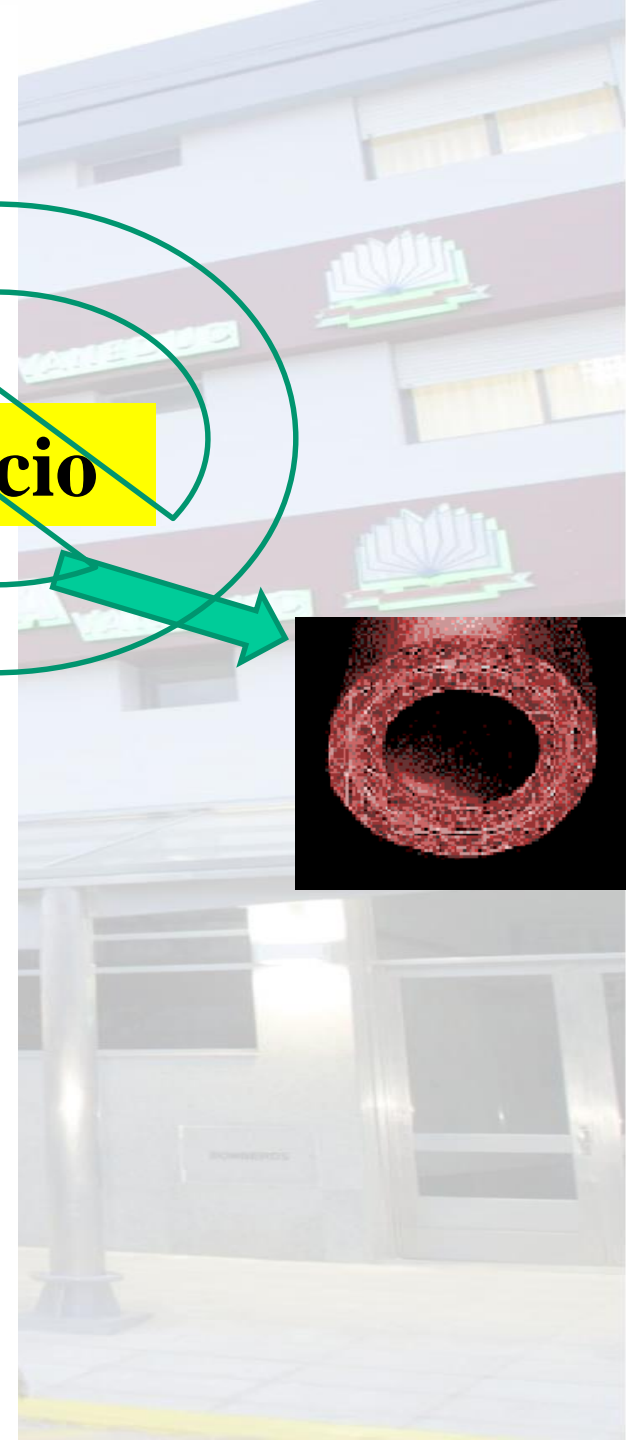
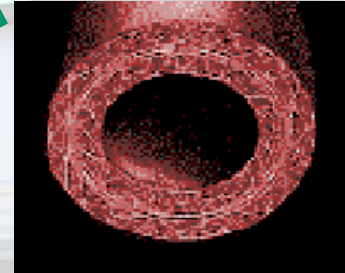
Calcio



Ventajas calcio antagonistas dihidropiridínicos

- Disminución eventos cardiovasculares, sin evidencia de sangrado, cáncer o enfermedad coronaria
- Disminución de eventos stroke en comparación a otros antihipertensivos
- No efecto sobre los lípidos
- No efecto sobre homeostasis glucosa
- Combinación con IECA: tiene buen perfil de seguridad
- No efecto sobre electrolitos

Calcio



UNIVERSIDAD
NACIONAL DEL
SUR

**MUCHAS
GRACIAS POR SU
ATENCIÓN**

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Departamento de Cardiología



U A U

Hospital Universitario