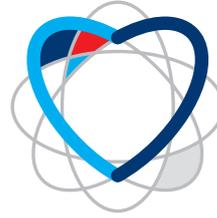


Oltan[®]
OLMESARTAN MEDOXOMILO



Mecanismo de Acción

Objetivos:

Luego de Revisar este manual el Representante deberá saber:

- El mecanismo de acción de los ARA II
- Las diferencias entre los ARA II
- La razón de su aparición en el mercado

Bloqueadores del receptor tipo 1 para la Angiotensina II o Antagonistas del receptor AT1, conocidos como ARA II

La primera droga con esta acción fue la Saralasin, una sustancia de origen proteico obtenida del veneno de una cobra de Medio Oriente que bloqueaba los receptores, pero tenía un efecto agonista parcial y solamente ejercía una acción de corta duración por vía endovenosa. Sucesivamente se lanzó el Losartan, luego le siguieron el Valsartan, el Irbesartan, el Candesartan, Telmisartan y Olmesartan.

Estos medicamentos actúan bloqueando el receptor de tipo 1 para la Angiotensina II.

Este receptor AT1 forma parte de una superfamilia de receptores acoplados con la proteína G. (Los receptores acoplados o asociados a proteínas G, GPCR, por sus siglas en inglés G protein-coupled receptors), comprenden una numerosa familia de proteínas que son receptores transmembrana que se unen a moléculas en el exterior de la célula y al hacerlo activan dentro de la célula la transducción de señales que, últimamente, llevará a respuestas celulares (figura 1).

Esta clase de fármacos antihipertensivos difiere en su mecanismo de acción a los ECA.

Fueron concebidos para mejorar el perfil de seguridad y eficacia de los primeros. Recordemos que los IECA generan un incremento de la Renina y Angiotensina I, lo que puede sobrepasar al efecto deseado. Además la presencia de otros sustratos para la ECA como la bradiquinina y otras taquiquininas pueden también verse aumentados por mecanismos de compensación al verse inhibida la enzima (ECA).

Tabla 1.

Fármaco	Metabolito activo	Biodisp. %	Efecto alimentos	Vida Media fármaco (hrs)	Vida Media metabolito	% unión a prot.	Ruta de eliminación Renal/hepat
Losartan	si	33	no	2	6-9	98,7	35/60
Valsartan	no	25	si	9	-	95	13/83
Irbesartan	no	70	no	11-15	-	90-95	20/80
Candesartan	si	42	no	3,5-4	-	99,5	33/67
Telmisartan	no	43	no	24	-	>99	0,5/>97
Olmesartan	si	26	no	13	-	>99	35-50/50-65

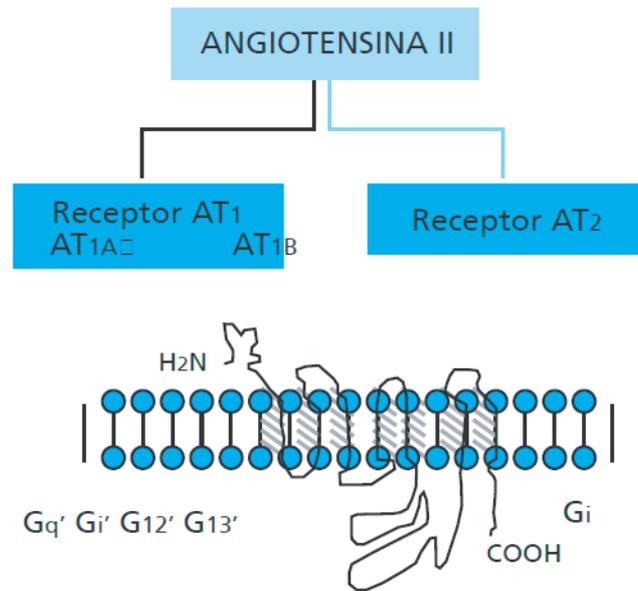


Figura 1.

Entre ellos podemos distinguir efectos pleiotrópicos y capacidad anti-hipertensiva diferentes.

El Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona y especialmente la molécula Angiotensina II está implicada en la patogénesis de la Hipertensión Arterial.

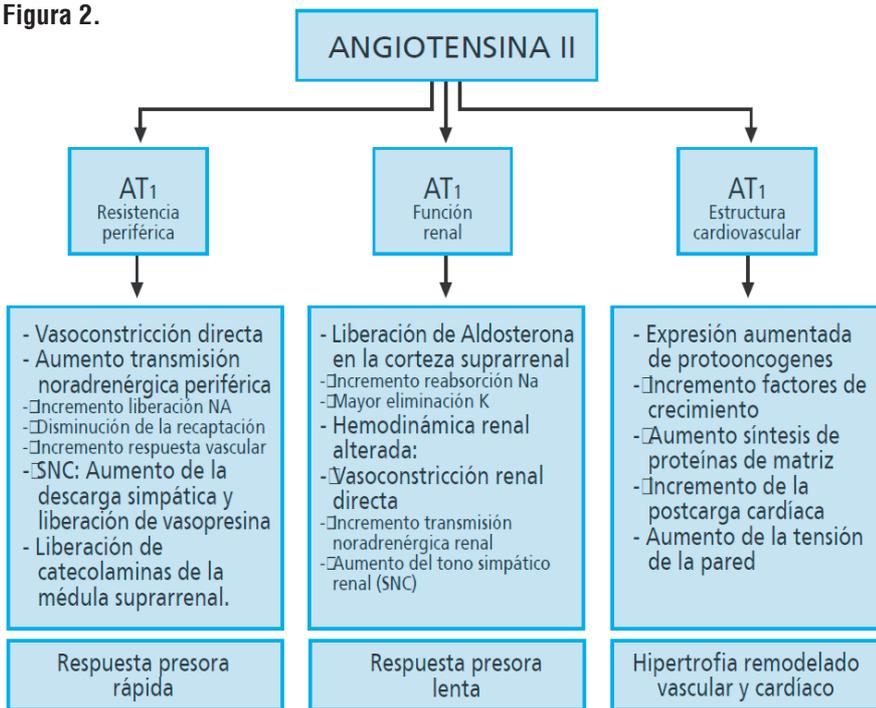
La farmacocinética de los diferentes ARA II se muestra en la siguiente Tabla (1)

Los efectos antihipertensivos de los ARAII son debidos al bloqueo del receptor AT1 antagonizando la vasoconstricción inducida por Angiotensina II.

Otros efectos que resultan de la estimulación del receptor AT1 (liberación de catecolaminas, de AVP (Arginina Vasopresina), Aldosterona, sobre la función renal y la estructura cardiovascular se resumen en figura 2.

Entre los receptores AT1 se encuentran los subtipos AT1A y AT1B.

Figura 2.

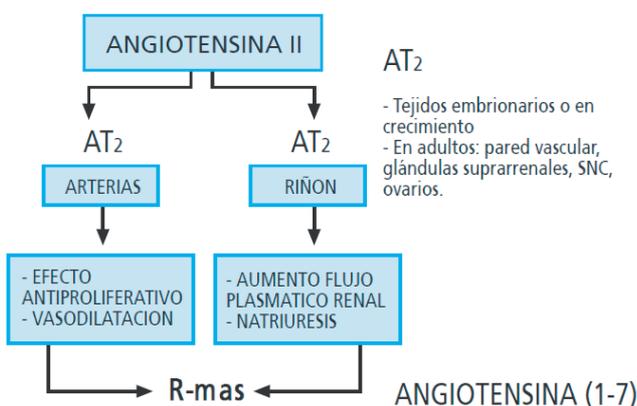


Están en todos los tejidos excepto la suprarrenal y la hipófisis. La falta de sodio estimula la expresión de AT₁B. Recordar que los efectos proinflamatorios que resultan de la estimulación de estos receptores son los que contribuyen al daño de órgano (vascular, renal, cardíaco, etc).

El efecto de la estimulación de Angiotensina II a los receptores AT₂ es opuesto a la estimulación de aquellos AT₁. Las hipótesis en juego del papel regulador de este receptor en la Hipertensión Arterial, se han clarificado con la comprobación de la síntesis de Oxido Nítrico. Este receptor también se acopla a proteína G y tiene efectos vasodilatadores, anti hipertróficos y anti apoptóticos. La expresión de estos receptores suele ser baja en condiciones fisiológicas del adulto pero puede incrementarse en estados de inflamación o remodelamiento (figura 3)

Figura 3.

Los efectos de Angiotensina II sobre receptores AT₂ son OPUESTOS a los provocados por la activación AT₁

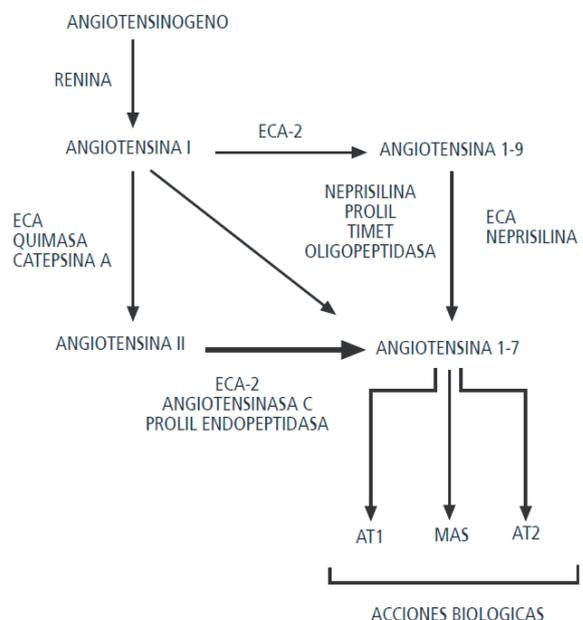


Hoy se conocen vías alternativas dentro del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona para la producción de péptidos con actividad vascular. Es el caso de la Angiotensina 1-7 Este heptapéptido presenta acciones fisiológicas distintas a la de la Angiotensina II. Su formación dependería de una enzima convertidora (ECA-2) cuya concentración se ha visto fuertemente presente en los túbulos proximales renales. Esto sugiere que los mecanismos de formación y de acción de Angiotensina 1-7 son intrarenales formando parte del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona como un péptido activo.

El balance de la ECA y la ECA-2 (Angiotensina II y Angiotensina 1-7) permite comprender si la situación renal está orientada a un estado de vasoconstricción, reabsorción de Sodio, hipertrofia o el contrario.

El receptor Mas, es un receptor de siete dominios transmembrana acoplado a proteína G, inicialmente descrito como un receptor huérfano El receptor Mas es codificado por el protooncogen Mas, el cual se detectó y caracterizó por sus propiedades tumorigénicas in vivo . El ARN de este receptor, se expresa en diversos tejidos como testículos, cerebro, corazón, riñón; demostrándose su presencia en las células del túbulo contorneado proximal. Figura 4

Figura 4.



Preguntas:

1. Describa la secuencia de reacciones desde el Angiotensinógeno hasta la Aldosterona en el eje RAAS.
2. ¿Cuáles son los mecanismos de acción de los ARA II?
3. Diferenciar los ARA II, respecto a su farmacocinética.