

G. Fernández-Varo ^{1,3}, D. Oro ¹, E. Cable ⁴, K. Wiśniewski ⁴, P. Ginés ², W. Jiménez ^{1,3}

¹Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, ²Unidad de Hepatología, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona, Barcelona, ³Departamento de Ciencias Fisiológicas I, Universidad de Barcelona, Barcelona, ⁴Ferring Research Institute, San Diego, CA.

INTRODUCCION

- ✓ El desarrollo de agonistas de los receptores 1 α (V_{1 α}) de la vasopresina supone un avance en la búsqueda de nuevas herramientas terapéuticas para el control de la hipertensión portal en la cirrosis.
- ✓ Estudios previos realizados en nuestro laboratorio con uno de estos compuestos, denominado FE 204038, mostraron una reducción significativa en la presión portal (PP) en ratas con cirrosis y ascitis inducida por CCl₄-(rCHA).

OBJETIVO

- ✓ Evaluar el efecto de un nuevo agonista parcial del receptor V_{1 α} (FE 204205) con un fuerte efecto vasoconstrictor esplácnico en arterias aisladas de humanos y ratas, sobre la PP, la hemodinámica sistémica y renal, el flujo urinario, el metabolismo de sodio, el volumen de ascitis (ASV) y la aldosterona sérica (ALDO) en rCHA.

METODOS

- ✓ Los cambios en el volumen urinario (UV) y en la excreción urinaria de sodio (U_{Na}V) de 24 horas se midieron en condiciones basales y tras la administración de dos dosis subcutáneas diarias de FE 204205 (n=5) y de vehículo (n=5) a rCHA durante 3 días. Al final del tratamiento también se midió AsV.
- ✓ A continuación, se investigaron los efectos de la administración iv de FE 204205 o vehículo sobre la hemodinámica renal y metabolismo renal de sodio en 18 rCHA. La presión arterial media (MAP) se registró de forma continua y se midió el flujo plasmático renal, la tasa de filtración glomerular, UV, U_{Na}V, la carga de sodio filtrada y la excreción de sodio fraccionada en intervalos de 30-min durante 150-min.
- ✓ Finalmente, los efectos hemodinámicos sistémicos de la administración iv de FE 204205 o vehículo se investigaron en 16 rCHA. La MAP y PP se registraron de forma continua y el gasto cardíaco (CO) y la resistencia vascular sistémica (SVR) se evaluaron a intervalos de 30-min durante 150-min. Los niveles de ALDO también se midieron al final del estudio hemodinámico en 7 ratas tratados con FE 204205 y en 5 animales que recibieron vehículo.

RESULTADOS

- ✓ La administración subcutánea de FE 204205 indujo un potente efecto diurético y natriurético en las primeras 24 horas de tratamiento. Se observó una marcada movilización de ascitis respecto a los animales tratados con vehículo después de los 3 días de tratamiento.

- ✓ El agonista parcial V_{1 α} -AVP disminuyó sustancialmente la PP y el CO y aumentó la MAP y la SVR en comparación con los animales que recibieron vehículo.

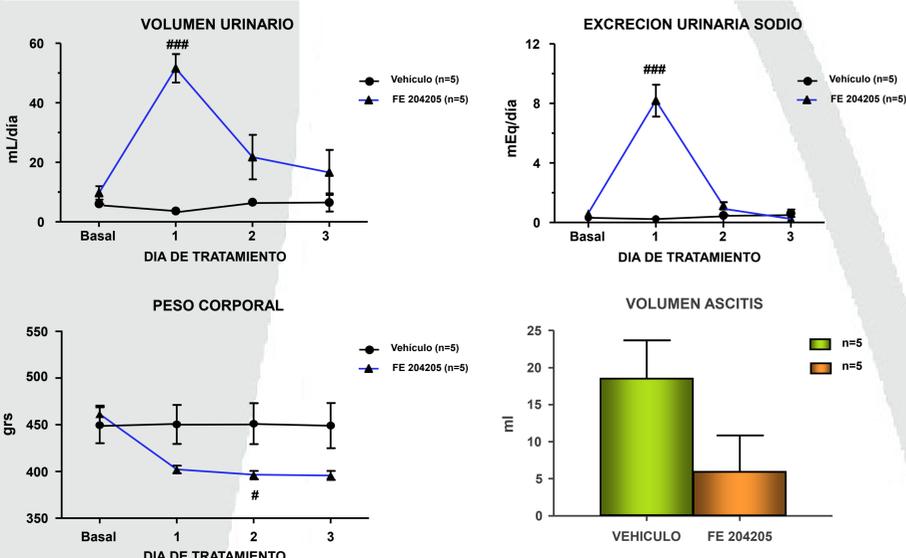


Figura 1: Cambios en el volumen urinario, excreción urinaria de sodio y peso corporal observados en los grupos de ratas cirróticas con ascitis en condiciones basales y durante 3 días de tratamiento con el agonista parcial V_{1 α} -AVP (100 μ g·kg⁻¹ pc⁻¹, dos veces al día) o vehículo. Volumen de ascitis observado después de tres días de tratamiento. Los resultados están expresados como media \pm SEM. Si el efecto del tratamiento dio positivo (p<0.05) en el análisis de medidas repetidas ANOVA, entonces se realizó un test de la t de student para cada día. La significación estadística se indica como: #, p<0.05; ###, p<0.001.

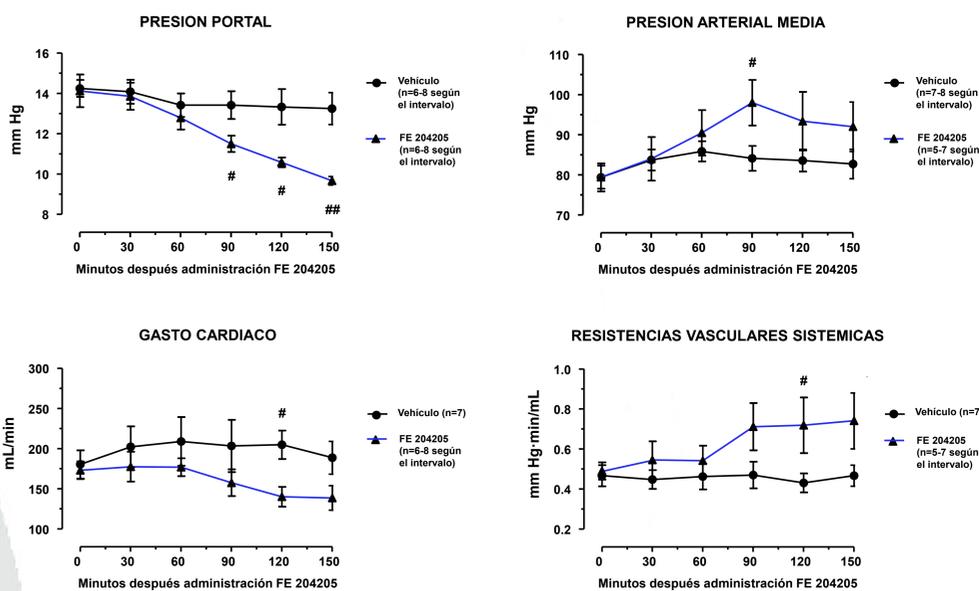


Figura 3: Cambios en la presión portal, presión arterial media, gasto cardíaco y resistencias vasculares sistémicas registrados en condiciones basales y 30, 60, 90, 120 y 150 minutos después de la administración de un bolus intravenoso (100 μ g·kg⁻¹ pc⁻¹) del agonista parcial V_{1 α} -AVP o vehículo a las ratas cirróticas con ascitis. Los resultados están expresados como media \pm SEM. Si el efecto del tratamiento dio positivo (p<0.05) en el análisis de medidas repetidas ANOVA, entonces se realizó un test de la t de student para cada día. La significación estadística se indica como: #, p<0.05; ##, p<0.01.

- ✓ La administración intravenosa de FE 204205 también se asoció con una mejoría significativa en la perfusión renal y la función renal excretora.

- ✓ La mejora en la hipertensión portal y en la hemodinámica sistémica se produjo en el marco de una disminución de más del 50% en ALDO.

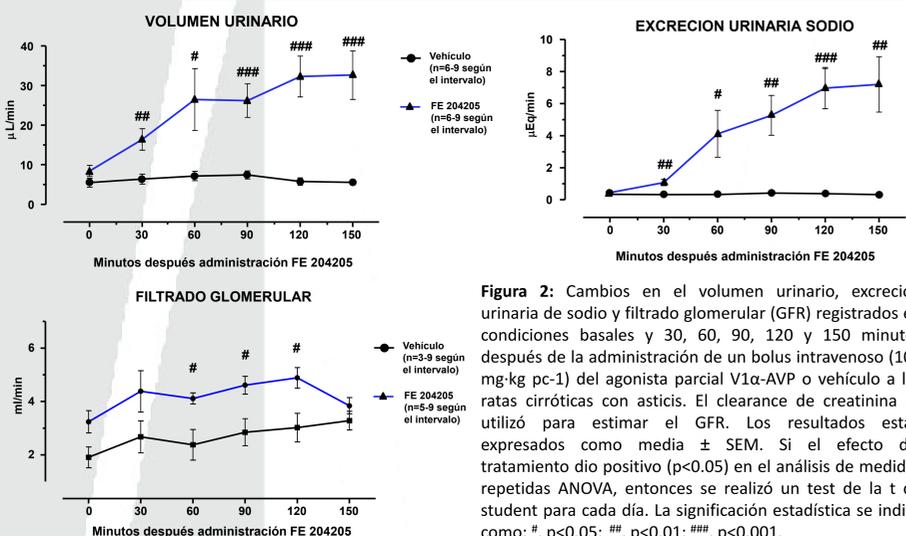


Figura 2: Cambios en el volumen urinario, excreción urinaria de sodio y filtrado glomerular (GFR) registrados en condiciones basales y 30, 60, 90, 120 y 150 minutos después de la administración de un bolus intravenoso (100 mg·kg⁻¹ pc⁻¹) del agonista parcial V_{1 α} -AVP o vehículo a las ratas cirróticas con ascitis. El clearance de creatinina se utilizó para estimar el GFR. Los resultados están expresados como media \pm SEM. Si el efecto del tratamiento dio positivo (p<0.05) en el análisis de medidas repetidas ANOVA, entonces se realizó un test de la t de student para cada día. La significación estadística se indica como: #, p<0.05; ##, p<0.01; ###, p<0.001.

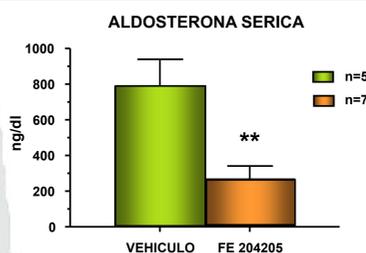


Figura 4: Niveles de aldosterona sérica 150 minutos después de la infusión de un bolus intravenoso (100 μ g·kg⁻¹ pc⁻¹) del agonista parcial V_{1 α} -AVP o vehículo a las ratas cirróticas con ascitis. Los resultados están expresados como media \pm SEM. **, p<0.01 en comparación con los valores del grupo vehículo (test de la t de student desapareado).

- ✓ El agonista parcial FE 204205 reduce la hipertensión portal, ejerce potentes efectos diuréticos y natriuréticos e inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona, enfatizando aún más la utilidad potencial de este compuesto en la cirrosis descompensada

