

Aspectos Funcionales del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y Bloqueantes de los Receptores atí de Angiotensina II en Hipertensión Arterial

F Contreras¹, L Terán², N Barreto², M de la Parte¹, N Simonovis³ and M Velasco⁴.

1. Departamento de Ciencias Básicas, Cátedra de Fisiopatología EEE-UCV.
2. Residente de Posgrado Pediatría UCV.
3. Médico Internista, Profesor asociado de Medicina Interna. Jefe del Departamento de Medicina del HUC-UCV.
4. Cátedra de Farmacología Escuela de Medicina JM Vargas UCV-Caracas.

Resumen

La Hipertensión Arterial es una enfermedad muy común y representa el principal factor de riesgo para eventos cardiovasculares. La hiperactividad del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) ha sido implicada como factor de riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión esencial; Anormalidades vasculares intrínsecas en la cual el SRAA es, claramente, el escenario para el desarrollo de cambios patológicos en las paredes de las arterias ha sido implicado en la génesis de la hipertensión; Se han utilizado muchas drogas que actúan por mecanismos farmacológicos diferentes para el tratamiento individual del paciente hipertenso y las complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, la mayor parte de los productos utilizados, algunas veces son limitados por la ocurrencia de efectos adversos. Gracias a continuas búsquedas farmacológicas, se han desarrollado nuevos compuestos disponibles para uso clínico, entre los que se encuentran los Antagonistas de los receptores AT1 de la Angiotensina II. Las principales funciones mediadas por el receptor ATI incluyen efecto vasoconstrictor, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, reabsorción tubular renal de sodio, crecimiento cardiaco, proliferación de músculo liso vascular, aumento de la actividad noradrenérgica periférica, aumento de la actividad central del sistema nervioso simpático, estimulación de la liberación de vasopresina e inhibición de la renina renal. Las drogas bloqueantes de los receptores AT1 de la angiotensina II se oponen a los efectos de la angiotensina II disminuyendo la presión arterial pero no inducen la aparición de tos debido a que no aumentan los niveles de Bradikinina o Sustancia P, lo cual constituye su principal indicación en hipertensión arterial, es decir, en aquellos pacientes que necesitan un IECA pero que presenta tos como efecto secundario.

Palabras Claves: Sistema renina angiotensina, Hipertensión arterial, Bloqueadores de los receptores AT1 de angiotensina II.

Abstract

Hypertension is a very common condition and the most important risk factor for the occurrence of cardiovascular events. The hyperactivity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) has been attributed as cardiovascular risk factor in subjects with essential hypertension; intrinsic vascular abnormalities in which the RAAS is clearly the milieu for the development of the pathological changes in the blood vessel's wall, has been found to be the cause of the establishment of hypertension. Many drugs with different therapeutic mechanisms have been used for the treatment of the patient with hypertension and the vascular complications. Nevertheless, the majority of products used, sometimes their utility is limited for the occurrence of adverse effects. Permanent research for new pharmacological agents for the treatment of hypertension has led to the development of angiotensin II AT1 receptor antagonists. The most important functions mediated by receptor AT1 include vasoconstriction, induction of the production and release of aldosterone, renal reabsorption of sodium, cardiac growth, proliferation of vascular smooth muscle, elevation of peripheral noradrenal action and central activity of sympathetic nervous system, stimulates vasopressin release and inhibits renin from the kidney. Angiotensin II AT1 receptor blockers, oppose the effect of angiotensin II lowering blood pressure without producing cough as side effect as they do not affect levels of bradykinin or P substance, making these products suitable for the treatment of those patients with hypertension that require treatment with a drug blocking the effect of the angiotensin converting enzyme (ACE) but these cannot be used due to cough as a side effect.

Key Words: Renin- angiotensin system, Hypertension, Angiotensin 2, AT1 receptor blockers.

INTRODUCCION

Los receptores vasculares de angiotensina II (AII) no sólo median la regulación fisiológica de la circulación, sino que también desempeñan un importante papel en la hipertensión y en sus resultados clínicos no deseables. Es sabido que la actividad exagerada del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) está asociada con un pronóstico fatal de la hipertensión arterial. Actualmente se identifica a AII como el pivote involucrado en las complicaciones inherentes a la hipertensión arterial, es decir, induce cambios vasculares intrínsecos, cambios hemodinámicos y alteraciones en la estructura cardiaca. También participan, en este proceso, factores vasculares locales

paracrinos, así como otros factores paracrinos circulantes. La introducción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), y de una nueva clase de bloqueantes del receptor de angiotensina II (AII), ha reunido considerable evidencia a favor de la participación del sistema renina angiotensina (SRA) en la hipertensión arterial. En esta revisión consideraremos los aspectos fisiológicos del SRA y su influencia en la mayoría de los órganos cardiovasculares así, como las nuevas drogas que actúan como bloqueantes de los receptores AT1 de angiotensina.

HIPERTENSION Y EVENTOS CARDIOVASCULARES

La Hipertensión Arterial es una enfermedad muy común y representa el principal factor de riesgo para eventos cardiovasculares. En años recientes se ha puesto un gran empeño para detectar y tratar pacientes con Hipertensión. Se piensa que una variedad de factores puede explicar la estrecha relación entre presión arterial alta y enfermedad coronaria: esta asociación ha tratado de explicarse a través de tres componentes fundamentales a saber: Anormalidades vasculares intrínsecas en la cual el SRAA es, claramente, el escenario para el desarrollo de cambios patológicos en las paredes de las arterias; Factores de riesgo con un componente predominantemente hereditario y la variabilidad de la presión sanguínea, que es característica de la hipertensión, parecen desempeñar un papel crucial en la desestabilización potencial del desarrollo de la enfermedad ateromatosa, todo lo cual contribuye a explicar las complicaciones de la hipertensión. Se han utilizado muchas drogas que actúan por mecanismos farmacológicos diferentes para el tratamiento individual del paciente hipertenso y las complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, la mayor parte de los productos utilizados, algunas veces son limitados por la ocurrencia de efectos adversos. Gracias a continuas búsquedas farmacológicas, se han desarrollado nuevos compuestos disponibles para uso clínico, entre los que se encuentran los Antagonistas de los receptores AT1 de la Angiotensina II⁽¹⁾.

La importancia del Sistema Renina Angiotensina en la regulación de la presión sanguínea ha sido bien establecida. La alta actividad del Sistema ha sido implicada con alto riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión esencial. En estudios epidemiológicos en curso, se trata de determinar si la renina en sí mismo es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular o actúa como marcador para otros factores de riesgo⁽²⁾.

SISTEMAS DE ANGIOTENSINAS LOCALES Y SISTEMICOS

Las acciones de AII se explican a través de dos eventos primordiales: Primero, el SRA comprende dos sistemas que interactúan, el sistema tisular local y el circulatorio, de esa forma el sitio de producción de AII podría dictar la función de los péptidos en cuestión. Segundo, los diversos eventos biológicos atribuidos a AII pueden explicarse por las proteínas G relacionados con los receptores de AII.

SISTEMA CIRCULANTE: El sistema circulante de angiotensina produce AII por el procesamiento enzimático a pasos de angiotensinógenos y la pro hormona angiotensina I (AI) por renina y la ECA respectivamente. La reacción ocurre en la sangre circulante, a medida que la renina liberada por los riñones separa la AI del angiotensinógeno producido por el hígado, por esta vía se obtiene sólo entre 1 y 10% de la angiotensina II. La ECA, anclada en la superficie plasmática del endotelio pulmonar y vascular, hidroliza la AI en AII. La AII, originada en la sangre, alcanza los receptores meta para transmitir una señal biológica por difusión en el fluido intersticial.

SISTEMA DE TEJIDOS: Se ha demostrado que el parénquima de muchos tejidos (vasos, corazón, cerebro y riñón) manifiesta todos los componentes para la generación local de los péptidos AII. La mayor parte (entre 90 y 99%) de la enzima convertidora de angiotensina (angiotensin-converting enzyme, ACE) en el organismo se ubica en los tejidos. En este caso AII es producida dentro de los compartimientos intersticiales, en sus receptores meta o cerca de ellos. El corazón expresa la codificación del ARNm para renina, el angiotensinógeno, ECA y el subtipo AT1 del receptor AII⁽³⁾. Evidencias similares se describen en astrocitos^(4,5) y cardiomiocitos⁽³⁾. En contraste con el SRA circulante, los sistemas tisulares locales envían señales biológicas de comportamiento paracrino o autocrino⁽⁶⁾; es decir, la AII producida in situ puede estar limitado en su rango de acción, porque la difusión del péptido fuera del área inmediata al sitio de producción puede estar impedida por el ambiente circundante altamente proteolítico, o cuando los receptores específicos meta estén ausentes. Es probable que la angiotensina II se produzca en los tejidos, a través de una vía que no depende de ACE (vía de la quimasa). La angiotensina II es un potente vasoconstrictor que también ejerce diversos efectos sobre la estructura y la homeostasis vascular⁽⁷⁾.

La angiotensina II incrementa la producción del inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno, el inhibidor endógeno primario de t-PA y promueve el crecimiento vascular, además de estimular la producción de otros factores de crecimiento⁽⁸⁾. La angiotensina II también aumenta la respuesta de agregación de las plaquetas a agonistas plaquetarios directos y estimula la producción de endotelinas, considerada hoy como la más potente de las sustancias vasoconstrictoras endógenas. Recientemente, ha comenzado a recibir mucha atención las posibles acciones de otro componente biológicamente activo del sistema angiotensina, la angiotensina-III también denominada [des-Asp] o

angiotensina-[2-8], que puede formarse por el efecto de la aminopeptidasa sobre la angiotensina II, o por el efecto de la ECA sobre la angiotensina I. La angiotensina III y la II causan efectos cualitativamente similares. La angiotensina III es casi igual de potente que la II en la estimulación de la secreción de aldosterona; sin embargo, la angiotensina III sólo tiene entre 10 y 25 % de la potencia de la II para aumentar la presión arterial⁽⁶⁾. **La angiotensina [1-7]**, que es un heptapéptido aminoterminal puede ser producido en diversos tejidos; en los vasos, su producción es consecuencia de la acción de endopeptidasas tisulares sobre la angiotensina I y la angiotensina II⁽⁹⁾. En el músculo liso vascular puede obtenerse a partir de angiotensina I y II mediante metaloendopeptidasas y propielendopeptidasas.

Los hallazgos en varios estudios en animales han sugerido que la **angiotensina-[1-7]**, es un vasodilatador que puede conferir efectos cardioprotectores al oponerse a las acciones de la angiotensina II sobre el crecimiento y la reactividad vascular. Al contrario de la angiotensina II la angiotensina [1-7], no causa vasoconstricción, liberación de aldosterona, sed ni facilitación de neurotransmisión noradrenérgica. Este efecto vasodilatador es mediado por la liberación de NO y bradikinina endotelial⁽¹⁰⁾.

La Angiotensina II tiene diversas acciones fisiológicas; por ejemplo, incrementa el volumen extracelular, la resistencia vascular periférica y la presión sanguínea y está también implicada en la regulación del crecimiento y diferenciación celular. El clonado molecular y los estudios farmacológicos han definido dos principales clases de receptores de Angiotensina, designados como AT1 Y AT2. Muchos de los efectos de la Angiotensina II son producto de su unión al receptor AT1 de las membranas celulares. Los receptores subtipo AT1 de la Angiotensina II se encuentran localizados predominantemente en el tejido vascular y miocárdico y también en el cerebro, riñón y células glomerulosas de las suprarrenales, las cuales secretan Aldosterona⁽¹¹⁾. Las principales funciones mediadas por el receptor AT1 incluyen efecto vasoconstrictor, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, reabsorción tubular renal de sodio, crecimiento cardiaco, proliferación de músculo liso vascular, aumento de la actividad noradrenérgica periférica, aumento de la actividad central del sistema nervioso simpático, estimulación de la liberación de vasopresina e inhibición de la renina renal. Por su parte los receptores subtipo AT2 se encuentran en la médula suprarrenal y posiblemente en el sistema nervioso central, están ampliamente distribuidos en el tejido fetal⁽¹²⁾.

Actualmente no se conoce el rol que juegan en la homeostasis cardiovascular, aunque evidencias recientes sugieren que los receptores AT2 se encuentran implicados en el desarrollo y diferenciación embrionaria, estimulación de la apoptosis celular y la regeneración en varios tejidos, media el crecimiento de células endoteliales, se describen acciones antiproliferativas y vasodilatación.

De lo anterior se desprende que los receptores AT1 y AT2 parecen mediar efectos opuestos sobre el crecimiento y la diferenciación celular, tono vascular y la liberación de la Arginina vasopresina. En cada condición los receptores AT2 parecen modular hacia abajo la acción mediada por los receptores AT1, resultando en una disminución de la proliferación celular, disminución de los niveles séricos de Arginina vasopresina o disminución de la respuesta vasoconstrictora. Además en líneas de células neuronales los receptores AT2 ejercen efectos antiproliferativos y promueven el sobrecrecimiento neurítico, un efecto acompañado por cambios significativos en los patrones de expresión genética de crecimiento y diferenciación relativa a los genes⁽¹³⁾.

Además de las respuestas inmediatas, los receptores AT1 estimulan el crecimiento de las células vasculares y del músculo cardíaco, acción mediada por expresión genética⁽¹⁴⁾. La selectividad del antagonista por el receptor no peptídico subtipo AT1 disponibles actualmente para uso clínico prometen no tener desventajas terapéuticas.

Los Antagonistas del sistema renina angiotensina son derivados imidazólicos reconocidos como drogas altamente efectivas para el tratamiento de la hipertensión en todos sus estadios y la insuficiencia cardíaca. Esto es posible debido a que antagonizan los efectos de la Angiotensina II al bloquear sus receptores de manera específica, es decir, impiden la unión de la AII a su receptor AT1^(15,16). Como resultado de este bloqueo, los niveles de AII circulantes se incrementan por no hallar su sitio de unión al receptor⁽¹⁴⁾; estos niveles circulantes de AII quedan libres para unirse a otro receptor de AII, en este caso la AII se une preferentemente al receptor AT2. A pesar de que la mayoría de las acciones mediadas por el receptor AT₂ parecen ser beneficiosas y su estimulación pudiera ser útil, pudiera haber efectos adversos a largo plazo mediadas por este u otros receptores de la angiotensina aún no determinados.

Los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II han sido divididos en tres grupos farmacológicos: Aquellos que poseen selectividad por los receptores AT1, aquellos que antagonizan selectivamente los receptores AT2 y aquellos que antagonizan los efectos de ambos receptores de la Angiotensina II.

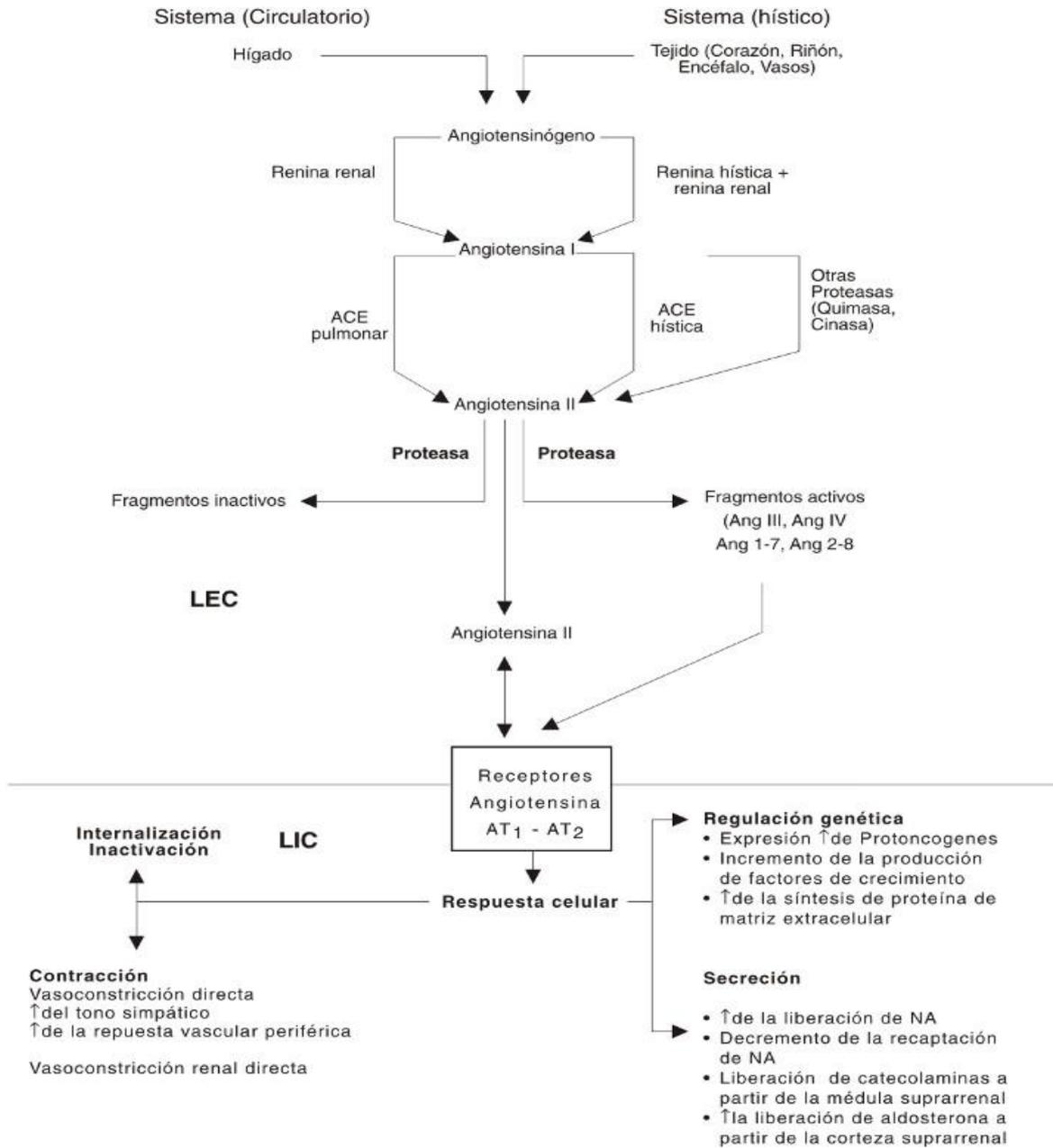
Seis antagonistas de los receptores AT1 de la Angiotensina han sido aprobados para el tratamiento de la hipertensión en sus diferentes estadios: Losartán, Valsartán, Irbesartán, Candesartán, Telmisartán y Eprosartán. Estas nuevas drogas son altamente selectivas de los receptores AT1 e inducen una inhibición dosis dependiente de la respuesta a la Angiotensina exógena⁽¹⁵⁾. También se utilizan como terapéutica en la Insuficiencia cardíaca congestiva⁽¹⁷⁾. Actualmente los estudios donde se demuestra sus beneficios en la nefropatía diabética tipo 2 no han concluido⁽¹⁵⁾, así como los estudios donde

se demuestra los beneficios en ancianos con Hipertensión Arterial no complicada⁽¹⁸⁾.

Efectos farmacológicos

Los Antagonistas de los receptores AT1 de la Angiotensina II previenen y revierten todas las funciones conocidas de la Angiotensina II, estas incluyen: (i) Respuesta presora rápida; (ii) respuesta presora lenta; (iii) efecto estimulador sobre el sistema nervioso simpático periférico; (iv) todos los efectos sobre el Sistema Nervioso Central (tono simpático, liberación de vasopresina, sed); (v) liberación de catecolaminas por las suprarrenales; (vi) secreción de Aldosterona; (vii) acciones que promueven el crecimiento celular; (viii) en la hemodinámica renal induce vasoconstricción renal directa, incremento de la neurotransmisión noradrenérgica en riñones, aumento del tono simpático renal (SNS) todo lo cual explica la respuesta presora lenta. Sobre la estructura cardiovascular la Angiotensina II induce: a) Expresión aumentada de protooncogenes, b) Incremento de la producción de factores de crecimiento, c) Aumento de la síntesis de proteínas de matriz extracelular; efectos hemodinámicos que producen incremento de la poscarga cardiaca y aumento de la tensión de la pared vascular todo lo cual da como resultado Hipertrofia y remodelamiento vascular y cardiaco.

Figura 1: Componentes Sistémico e Hístico del Sistema Renina Angiotensina



Medicamentos disponibles

- Candesartán Cilexetil (oral), Irbesartán (oral)
- Losartán Potásico (oral), Losartán (oral)
- Telmisartán (oral), Valsartán (oral)
- Eprosartán (oral), Eprosartán mesilato

Drogas combinadas

El control de la Hipertensión y el manejo concomitante de la condición fisiopatológica puede requerir el uso de múltiples drogas por lo cual se encuentran en el mercado combinaciones de Antagonistas de los receptores AT1 de la Angiotensina II y diuréticos, las cuales en ocasiones muestran ser más efectivos que la droga sola. Entre las combinaciones disponibles tenemos:

- Irbesartán/ Hidroclorotiazida (oral)
- Losartán potásico/Hidroclorotiazida (oral)
- Valsartán/ Hidroclorotiazida (oral)

Losartán es el primer derivado de los Antagonistas de los receptores AT1 que desarrolla un gradual y prolongado efecto sobre los valores sistodiastólicos de sujetos hipertensos. Es una sustancia sintética de naturaleza no peptídica, que por su semejanza estructural compite con el receptor específico de la Angiotensina II inhibiendo de esta manera su unión. El Losartán es activo por vía oral, luego de su administración oral este derivado imidazólico bencilsustituido sufre transformación hepática que reduce su biodisponibilidad oral en 33% y produce un metabolito activo, el ácido 5 carboxílico, de larga vida media que contribuye a prolongar su acción antihipertensiva durante las 24 horas del día en 1 sola toma diaria, gracias a esta acción aditiva o de suma entre la droga y su metabolito activo. La vida media plasmática es de 2.3 horas para el Losartán y de 6.7 horas para su metabolito activo, en tanto que la proporción que se une a proteínas es elevada (99% aproximadamente). La absorción digestiva del fármaco no es afectada por la presencia de alimentos en el estómago; luego de la administración de una dosis única alcanza el pico plasmático en 1 hora. No se observa efecto acumulativo con la administración continua, incluso con dosis altas. Posee eliminación hepática y renal, por lo que se debe emplear con precaución en sujetos con insuficiencia renal o hepática.

El Valsartán es un moderno derivado que desarrolla un gradual, efectivo y prolongado efecto antihipertensivo con una sola dosis diaria. Luego de su administración por vía oral tiene una rápida absorción y una farmacocinética lineal que no se altera con dosis repetidas. Su biodisponibilidad es del 23% aproximadamente, circula en el plasma unido en una gran proporción a las proteínas plasmáticas (94-97%). El comienzo de su actividad se observa a las 2 horas y la máxima normalización tensional se observa alrededor de la 4ta semana. Luego de su administración oral el 30% es excretado por la orina y el 70% por la bilis, principalmente como compuesto inalterado. No requiere ajuste de dosis en sujetos con disminución de la función renal y en sujetos con insuficiencia hepática sin colestasis.

Irbesartán posee características similares al resto de los antagonistas, aunque bloquea a los receptores AT1 en forma específica y selectiva (10 veces más potente que el Losartán). Posee una excepcional farmacocinética con un elevado índice de absorción digestiva (60 a 80%) que no es afectada por la presencia de los alimentos. Presenta larga vida plasmática (11 a 19 horas) lo que permite mantener los valores sistodiastólicos normales durante 24 horas con una sola dosis diaria. Farmacocinéticamente no requieren biotransformación metabólica para actuar y no necesitan ajuste posológico en pacientes de riesgo (ancianos, insuficiencia renal, insuficiencia hepática). Tienen alta afinidad por las proteínas plasmáticas (99%) con una doble vía de eliminación: biliar(75%) y renal(25%). Por su elevada afinidad por el receptor AT1 y sus prolongados niveles plasmáticos posee un excelente índice de bloqueo del receptor. Presenta una elevada aceptación y una óptima tolerancia. No provoca efecto rebote al suspenderlo, carece de efecto de primera dosis y no desarrolla tolerancia medicamentosa. No se elimina por hemodiálisis.

El Candesartán es un antagonista de la Angiotensina II y un bloqueante específico y selectivo de los receptores AT 1 de la Angiotensina II. Su acción antihipertensiva se debe a la disminución de la resistencia periférica sistémica, sin afectar la frecuencia cardiaca, el volumen sistólico y el volumen minuto. Además posee efectos hemodinámicos renales favorables, como aumento del flujo sanguíneo renal, mantenimiento o incremento de la tasa de filtración glomerular y reducción de la resistencia vascular renal y de la fracción filtrada. No afecta la glicemia, ni el perfil lipídico. El efecto hipotensor es dosis dependiente administrada sin diferencias por la edad y el sexo del paciente. El comienzo de acción se observa dentro de las dos horas de administrada la droga. Candesartán Cilexetil es una prodroga que rápidamente se hidroliza a la droga activa durante su absorción en el tracto gastrointestinal, se une altamente a proteínas plasmáticas (>99%) y su vida media es de aproximadamente 9 horas. Se elimina principalmente vía urinaria y biliar sin sufrir metabolismo hepático. No requiere ajuste de dosis en pacientes con alteraciones renales leves o moderadas y en alteración hepática. Además, puede ser ingerido con o sin alimentos.

Efectos adversos

Los efectos adversos deben considerarse en el contexto de aquellos producidos por los IECA, los cuales se dividen en dos grandes tipos, aquellos relativos a la disminución de la Angiotensina II y aquellos debidos a acciones moleculares independientes de la abolición de la función de la Angiotensina II.

Los efectos adversos de los IECA que resultan de la inhibición de las funciones de la Angiotensina II^(19,20) deben esperarse también en los

Antagonistas AT1, estos incluyen hipotensión ortostática sobre todo en pacientes cuya presión sanguínea depende altamente de la Angiotensina II, incluyendo aquellos con depleción de volumen, hipertensión renovascular, insuficiencia cardiaca y cirrosis; Se presenta además Hiperkalemia en aquellos pacientes que tengan factores que alteren la homeostasis del potasio, tales como insuficiencia renal, ingestión excesiva de potasio y uso de drogas que promuevan la retención tales como los diuréticos ahorradores de Potasio. Se puede observar también reducción de la función renal. Los efectos que son independientes de la reducción de la acción de la Angiotensina II no son bien conocidos. Se ha descrito la presencia de cefalea, mareos, rash cutáneo, valores elevados de alanino transferasa (ALT) en una incidencia menor a los IECA (<1%). No inducen la aparición de la tos debido a que no aumentan los niveles de Bradikinina o Sustancia P, lo cual constituye su principal indicación en hipertensión arterial, es decir, en aquellos pacientes que necesitan un IECA pero que presentan tos como efecto secundario.

Se aconseja tener precaución al administrar en pacientes con estenosis de la arteria renal o con antecedentes de alergia o con antecedentes de hipersensibilidad. Se debe tener especial precaución al iniciar la terapia en pacientes con insuficiencia cardiaca, sujetos deshidratados o con depleción hidrosalina (uso de diuréticos, dietas hiposódicas estrictas) pues pueden producir mayor hipotensión arterial⁽²¹⁾.

Al igual que los IECA han demostrado tener efectos sobre el feto y no debe ser administrado antes del segundo trimestre de gestación.

Efectos de los Antagonistas AT1 sobre el Sistema Nervioso Simpático

El Sistema nervioso simpático es el principal modulador de la función cardiovascular. En las décadas pasadas se realizaron numerosos estudios utilizando varios métodos, los cuales reportaron la existencia de disfunción simpática pre y post-sinápticas en la hipertensión esencial. Muchas de estas anomalías facilitan la neurotransmisión simpática resultando en un incremento crónico en el tono y reactividad simpática en una proporción significativa de pacientes hipertensos.

La activación simpática crónica se asocia también con alteraciones en el balance entre los receptores adrenérgicos postsinápticos en los tejidos cardiovasculares^(22,23). Una atenuación de las funciones beta adrenérgicas y una potenciación de las funciones alfa 1 adrenérgicas han sido demostrada en el tejido cardiovascular en pacientes hipertensos, sugiriendo el desarrollo de una dominancia de Alfa 1 postsinápticos durante el desarrollo y evolución de la Hipertensión. La activación crónica del sistema simpático es dañina y puede contribuir al desarrollo de muchas complicaciones cardiovasculares asociadas

con hipertensión o provocar eventos clínicos en presencia de enfermedades cardiovasculares⁽²¹⁾.

Una de las principales metas de la terapia antihipertensiva debe ser atenuar el tono simpático pre y postsináptico; los antagonistas de los receptores AT1 de la Angiotensina han logrado reducir la reactividad simpática por actuar en el sistema nervioso central y al bloquear los mecanismos facilitadores mediados por AT1 localizados en las fibras simpáticas y la médula suprarrenal^(24,25).

Antagonistas de los receptores AT1 y Corazón

La Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo representa un factor de riesgo independiente para morbimortalidad cardiovascular, y la normalización de la masa del ventrículo izquierdo es la meta del tratamiento antihipertensivo. Se han realizado estudios utilizando Antagonistas de los receptores AT1 de la Angiotensina donde se demuestra que existió una notable reducción de la masa del ventrículo izquierdo en pacientes con hipertensión esencial⁽²⁶⁾.

Antagonistas de los receptores AT1 en Hipertensión arterial

La Insuficiencia Cardíaca es el síndrome más ampliamente estudiado en Cardiología en los últimos años. La meta en el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca es mejorar la calidad de vida y retardar la progresión de la enfermedad cardíaca. Estos beneficios son evaluados mediante la utilización de Test clínicos y otros parámetros y la medición de la morbimortalidad. El objetivo a futuro es establecer un marcador intermedio de la progresión de enfermedad cardíaca y así mejorar la eficiencia y brevedad de las siguientes pruebas clínicas. Actualmente se utiliza la polifarmacia para proporcionar una mejoría óptima de la calidad y duración de vida pero se debe tener en cuenta los efectos adversos. Los IECA ejercen efectos favorables en la calidad de vida y en la mortalidad, pero la magnitud de estos beneficios ha sido pequeña. Estudios recientes que utilizan al Valsartan en pruebas de insuficiencia cardíaca (Val- HeFT) han sido designados como marcadores de la eficacia y la seguridad de los Antagonistas de los receptores AT1^(6,27,28).

Tabla :Antagonistas de los Receptores AT1 en Hipertension Arterial

Droga	Nombre Comercial	Dosis Inicio	Rango de Dosis	Efectos Adversos
Losartán	Cozaar	50mgrs 1 vez día	25 a 100 mgrs en 1 a 2 tomas	Son menos frecuentes que los observados con los IECA Hipotensión Hiperkalemia Cefálea, rash
Valsartán	Diován	80 mgrs 1 toma al día	80 a 320 mgrs1 toma al día	
Candesartán		8 a 16 mgrs1 toma al día	4 a 16 mgrs1 toma al día	

Irbesartán		150 mgrs1 vez día	75 a 300 mgrs1 vez día	Cutáneo
Losartán Potásico	Hyzaar	50 mgrs más12,5 mgrs de Hidroclorotizada	1 a 2 tabletas al día	

Antagonistas de los receptores AT1 en la enfermedad Renal crónica

La interrupción farmacológica del Sistema Renina Angiotensina con los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina es considerada una intervención terapéutica estándar en pacientes con enfermedad renal crónica. El advenimiento de los antagonistas de los receptores de la Angiotensina activos por vía oral incrementa el número de opciones terapéuticas para inhibir el Sistema Renina Angiotensina en pacientes con enfermedad renal crónica. Estudios clínicos de los Antagonistas de los receptores AT1 de la Angiotensina comparados con los IECA aún no han finalizado. Hoy día, se ha demostrado que tanto los IECA como los Bloqueadores de los receptores de la Angiotensina, son igualmente renoprotectores. Son efectivos antihipertensores y agentes antiproteinuricos; Aunque ambos reducen la estimulación de los receptores AT1. Los bloqueantes de los receptores carecen de efectos de potenciación de las Kininas; Pueden ejercer acciones antifibróticas vía receptores AT2. También incrementa los niveles de Angiotensina II por el bloqueo de los receptores AT1.

Datos experimentales sugieren que los Antagonistas de los receptores AT1 son prometedores como agentes efectivos para ser utilizados en los primeros estadios para detener o retardar la progresión de la enfermedad renal crónica ⁽²⁹⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mazzolai L, Burnier M. Comparative Safety and tolerability of Angiotensin II receptor antagonists. Drug Safety 1999; 21(1): 23-33.
2. Cohn JN. Improving outcomes in congestive heart failure: Val-Heft. Valsartan in Heart Failure Trial. Cardiology 1999; 91 (S1): 19-22.

3. Dostal DE et al: Intracardiac detection of angiotensinogen and renin: A localized renin angiotensin system in neonatal rat. *Am J Physiol* 1992; 263: 838-850.
4. Milsted A, et al: Atrocity cultures derived from human brain tissue express angiotensinogen mRNA. *Proc Nat. Acad. Sci USA* 1990; 87(15): 5720-5723.
5. Raizada MK et al: Increased angiotensin II type I receptor gene expression in neuronal cultures from spontaneously hypertensive rats. *Endocrinology* 1993; 132(4): 1715-1722.
6. Dzau VJ Re R: Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine: A paradigm shift? *Circulation* 1994; 8(1); 493-498.
7. Hipertensión arterial, urgencia, emergencia hipertensiva e hipertensión maligna. Contreras Freddy, Blanco Mario. *Fisiopatología* 1.997. Editorial McGraw-Hill Interamericana de Venezuela S.A. 106-120.
8. Rivera M, Contreras F, Vázquez J, Velasco M; Disfunción endotelial en hipertensión arterial: *Rev Fac Med* 1999; 22 (2): 101-108.
9. Benter IF, Diz DI, Ferrario CM. Cardiovascular actions of angiotensin-(1-7) Peptides *Hypertension* 1.993; 14: 674-84.
10. Li P, Chappell MC, Ferrario CM, Brosnihan KB. Angiotensin-(1-7) augments bradykinin-induced vasodilatation by competing with ACE and releasing nitric oxide. *Hypertension* 1.997; 29: 394-400.
11. Jackson E, Garrison JC; Renin Angiotensin System In: Goodman & Gilman's, the pharmacological basis of therapeutics. 9th Ed. 1996. Mc Graw-Hill Companies 785-811.
12. Gillies LK, Werstiuk ES, Lee RMKW. Cross-over study comparing effects of treatment with an angiotensin converting enzyme inhibitor and an angiotensin II type 1 receptor antagonist on cardiovascular changes in hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:477-486.
13. Chung O, Csikon T, Unger T. Angiotensin II receptor pharmacology and AT1 receptor blockers. *J Hum Hypertens* 1999; 13 Suppl 1: S11-S20.

14. Goldberg MR, Bradstreet TE, McWilliams EJ, y col. Biochemical effects of losartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, on the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25:37-46.
15. Burnier M, Brunner HR. Comparative antihypertensive effects of angiotensin II receptor antagonists. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 Suppl 12: S278-S282.
16. Mimran A, Ribstein J. Angiotensin receptor blockers: pharmacology and clinical significance. *Am Soc Nephrol* 1999; 10 Suppl 12: S273-S277.
17. Gavras H. Historical evolution of angiotensin II receptor blockers therapeutic advantages. *Postgrad Med J* 1998; 74 (877): 658-61.
18. Moser M. Hypertension treatment and the prevention of coronary heart disease in the elderly. *Am Fam Physician* 1999; 59(5): 1248-56.
19. Velasco M, Silva H, Morillo J, Pellicer R, Ramírez AS, Urbina A, Hernández-Pieretti O, and Gómez HJ. Haemodynamic effects of enalapril, a new converting enzyme inhibitor, in hypertensive patients. *Europ. J. Clin Pharmacol.* 1985; 29: 17-20.
20. Velasco M, Urbina A, Silva H, Fonseca R, Guevara J, Hernandez R and Hernández-Pieretti O. A double blind parallel, comparative evaluation of amlodipine vs. captopril in the monotherapeutic treatment of mild and moderate essential hypertension. *J cardiovasc pharmac* 1991; 67: S32-S34.
21. Preston RA, Hirsh MJ, Ouster JR, Ouster HR. Drug-Induced Hyperkalemia. *Am J Ther* 1998; 5(2): 125-132.
22. Leenen FH. Cardiovascular consequences of sympathetic hyperactivity. *Can J Cardiol* 1999; 15 Suppl A: 2A-7A.
23. Contreras F, Rivera M, Vásquez J, De la Parte MA and Velasco M. Endothelial dysfunction in arterial hypertension, *J Human Hypertension* 2000; 14 (S1): 20-25.
24. Contreras F, Rivera M, Vásquez J, De la Parte MA and Velasco M. Diabetes and hipertensión fisiopatología and therapeutics, *J Human Hipertensión* 2000; 14 (S1): 26-31.

25. Champlain J, Karas M, Toal C, Nadeau R, Larchelle P. Effects of antihypertensive therapies on the sympathetic nervous system. *Can J Cardiol* 1999; 15 Suppl A: 8A-14A.
26. Thurmann PA. Angiotensin II Antagonism and the heart: Valsartan in left ventricular hypertrophy. *Cardiology* 1999; 91 Suppl 1: 3-7.
27. Simko F, Simko J. Heart failure and angiotensin converting enzyme inhibition: problems and perspectives. *J Physiol Res* 1999; 48(1): 1-8.
28. Allikmets K, Parik T, Vigima M. The renin-angiotensin system in essential hypertension: associations with cardiovascular risk. *Blood Press* 1999; 8(2): 70-8.
29. Mackenzie HS, Ziai F, Omer SA, Nadim MK, Taal MW. Angiotensin receptor blockers in chronic renal disease: the promise of a bright clinical future. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 Suppl 12: S283-S286.