

Efecto del eprosartan, un antagonista selectivo del receptor AT₁, sobre la respuesta cardiovascular inducida por el estrés en ratas

MEDINA IRAIMA E ISRAEL ANITA*

RESUMEN

La angiotensina II (ANG II) participa en la facilitación de la transmisión noradrenérgica. Se ha sugerido que la respuesta simpática al estrés requiere de la integridad del sistema renina-angiotensina. Así, se ha demostrado que en ratas tratadas con captopril o con nefrectomía bilateral, las cuales presentan niveles disminuidos de renina y angiotensina II, la respuesta simpática al estrés se encuentra inhibida. Sin embargo, aún no está totalmente esclarecida la importancia del receptor AT₁ presináptico en la acción facilitatoria de la angiotensina II. Para evaluar esto, utilizamos un bloqueante selectivo del receptor AT₁, que actúa preferentemente a nivel presináptico, como lo es el eprosartan, comparado con el efecto con el antagonista prototipo, el losartan. Se empleó el estímulo eléctrico plantar (EEP) en ratas, un modelo de estrés agudo que incrementa la actividad del eje simpático-adrenal y que se manifiesta con el aumento de la presión arterial media y la frecuencia cardíaca. En las ratas control el EEP incrementó significativamente las presiones arteriales sistólica, diastólica y media, y la frecuencia cardíaca. En las ratas tratadas tanto con eprosartan o con losartan, se observó una reducción significativa de la respuesta presora al estrés, sin alterar la respuesta cardíaca. Estos resultados indican que los receptores AT₁ presinápticos poseen importancia funcional en la respuesta presora frente al estrés.

Palabras clave: estrés, eprosartan, angiotensina II.

ABSTRACT

Angiotensin II (ANG II) facilitates sympathetic activity. It was shown that reduction of circulating ANG II induced by bilateral nephrectomy or inhibition of the angiotensin converting enzyme with captopril suppressed vasopressor response to stress. This suggests that the presence of an intact renin angiotensin system appears to be necessary for the full expression of sympathetic response to stress. However, the role of prejunctional AT₁ receptor in this response is not completely understood. We assessed the effect of eprosartan, a prejunctional AT₁ receptor antagonist and compared the effect with the prototype antagonist, losartan. Rats were submitted to acute stress induced by footshocks, which causes sympathoadrenal activation with increases in arterial pressure and heart rate. Footshocks increased MAP and HR in control rats. Eprosartan and losartan significantly inhibited the pressor response to footshocks, when compared with the response observed in controls. Stress-induced heart rate response was not altered by the treatment. Our results indicate a functional role for prejunctional AT₁ receptor in the pressor response to stress.

Key Words: stress, eprosartan, angiotensin II

* Laboratorio de Neuropeptidos, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. E-mail: as-tern88@hotmail.com

Introducción

Hace más de medio siglo, Hans Selye definió el estrés ante la Organización Mundial de la Salud como «la respuesta no específica del organismo a cualquier demanda del exterior». Existen diversas situaciones excepcionales en las que se producen graves amenazas para la integridad del sujeto que padece estímulos o agentes estresantes muy intensos y que pueden afectar de forma considerable la salud del individuo. Ante las situaciones estresantes, el ser humano moviliza sus recursos fisiológicos con el fin de responder a éstas con lo que se denomina la «reacción o respuesta al estrés». La persistencia del individuo ante los agentes estresantes durante meses o aun años, produce enfermedades de carácter más permanente, con mayor importancia y también de mayor gravedad. El estrés genera inicialmente alteraciones fisiológicas, pero su persistencia crónica produce finalmente serias alteraciones de carácter psicológico y en ocasiones alteraciones de órganos blancos vitales; en algunos casos, por su acción directa contribuye a muchas enfermedades, que incluyen las cardiovasculares. El estrés y la hipertensión se encuentran muy relacionados, en tanto que incrementos transitorios de la presión arterial que inducen situaciones de estrés pueden convertirse en permanentes al asociarse a factores ambientales, psicológicos o genéticos.

Uno de los sistemas más importantes que participa en la regulación de la presión arterial lo constituye el sistema renina-angiotensina (SRA). A través de su efector, la angiotensina II (ANG II), el SRA promueve directamente la vasoconstricción del músculo liso de las arteriolas, causa un efecto inotrópico positivo y afecta la función ventricular izquierda. El SRA interacciona con otros sistemas y en particular con el sistema nervioso simpático, ya que la angiotensina II incrementa la vasoconstricción simpática al facilitar la liberación de las catecolaminas desde los terminales nerviosos simpáticos, e inhibe la recaptación de la noradrenalina (Roth, 1972). Además, la angiotensina II aumenta la resistencia periférica arterial, ya que estimula la secreción de la vasopresina y de la aldosterona, promoviendo así la retención renal de sodio y agua (Matsukawa y col., 1998).

Existe evidencia neuroanatómica, fisiológica y farmacológica, que sustenta el papel de la angiotensina II en el estrés. En efecto, la secreción de renina, y, en consecuencia, los niveles circulantes de angiotensina II, están incrementados en un número de paradigmas de estrés (Jindra y Kvetnansky, 1982; Ganong y Barbieri, 1982). El estrés aumenta los niveles circulantes de ANG II, incrementando la secreción de renina a través de la estimulación simpática por medio de la activación del receptor β_1 adrenérgico. Además, la presencia de receptores de ANG II y de inmunorreactividad para ANG II en regiones

relacionadas con la respuesta al estrés tanto en el sistema nervioso central como periférico, sugiere un papel de la ANG II en las respuestas neuroendocrinas y autonómicas al mismo (Saavedra, 2004). Modelos de estrés como la inmovilización forzada y la restricción, incrementan la expresión de receptores AT₁ de angiotensina (RAT₁) en áreas cerebrales cruciales para el control central de la reacción al estrés, tales como el núcleo paraventricular del hipotálamo, la adenohipófisis y la médula suprarrenal (Aguilera y col., 1995; Castrén y Saavedra, 1989). Estos hallazgos indican que los RAT₁ median la regulación de la reacción al estrés a través de la ANG II. Más aún, la ANG II ejerce sus efectos no sólo mediante su interacción con RAT₁ postsinápticos, sino también vía RAT₁ presinápticos; estos últimos se sabe que amplifican la liberación de norepinefrina de los terminales nerviosos simpáticos e incrementa su recaptación (Roth, 1972). La ANG II también estimula la capacidad de síntesis de catecolaminas, e incluso a sus catalizadores biosintéticos como la enzima tirosina hidroxilasa, paso limitante en la producción de estos neurotransmisores (Saavedra y col., 2004). La angiotensina II tiene acceso a sus receptores presentes en las glándulas suprarrenales e hipófisis, y en áreas localizadas dentro de la barrera hamatoencefálica como en el núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV), donde se encuentran los grupos celulares productores de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). La estimulación de los RAT₁ en el NPV por la angiotensina II incrementa la formación y secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Esta última es liberada a la circulación portal y estimula la producción y secreción de la hormona adrenocorticotropina (ACTH) en la hipófisis anterior. La ACTH liberada a la circulación, estimula a la corteza suprarrenal, lo cual resulta en el aumento de la producción y secreción de los glucocorticoides, como el cortisol (Armando y col., 2003).

La angiotensina II también posee efectos directos sobre la función de la glándula suprarrenal, estimulando la secreción de aldosterona en la zona glomerulosa y la liberación de catecolaminas desde la médula suprarrenal durante el estrés agudo (Chiu y col., 1989). El estrés también afecta la expresión de los receptores AT₁ y AT₂ en la médula y zona glomerulosa de la glándula suprarrenal, pero el aumento de estos receptores parece que está íntimamente relacionado con la duración del estímulo estresor (Armando y col., 2003).

La angiotensina II participa en la facilitación de la transmisión noradrenérgica, por lo que podría tener un papel en la respuesta cardiovascular inducida por el estrés (Xu y Brooks, 1996). Así, se ha demostrado que en ratas descerebradas, el captopril bloquea la respuesta cardiovascular a la estimulación simpática y este efecto

es revertido por la administración de angiotensina II (Kaufman y Vollmer, 1985). En otro modelo experimental de ratas descerebradas el bloqueo del receptor AT_1 con losartan resultó en una disminución de la respuesta cardiovascular frente a la estimulación simpática de la médula espinal (Wong y col., 1992). Adicionalmente, empleando un modelo experimental de estrés agudo inducido por el estímulo eléctrico plantar (EEP), el cual produce la activación del eje simpático-suprarrenal y por consiguiente un incremento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, se demostró que la acción presora inducida por el EEP parece estar mediada en parte por el SRA, específicamente a través del RAT_1 , ya que el uso del losartan o del captopril disminuye significativamente la respuesta presora a la estimulación simpática. Esta acción parece depender exclusivamente de la reducción del incremento de la resistencia periférica ya que la frecuencia cardíaca no se vio afectada (Cierco e Israel, 1994; Israel y col., 1994; Israel y Sosa, 2002). Efectos similares se observaron en ratas conscientes, donde el tratamiento a largo plazo con candesartan previno la respuesta simpatoadrenal y hormonal, así como el incremento de las catecolaminas urinarias inducidas por el estrés agudo (Armando y col., 2001), y en ratas hipertensas en las cuales el SRA se encuentra activado (Seltzer y col., 2004). Estos hallazgos parecen indicar que en condiciones en las que el sistema renina-angiotensina se encuentra activado, como es el caso durante el EEP, la vasoconstricción adrenérgica se encuentra intensificada por la angiotensina endógena.

Cada vez son más los hallazgos que sugieren que la respuesta simpática al estrés requiere de la integridad del SRA. Sin embargo, aún no está totalmente esclarecida la importancia del RAT_1 presináptico del terminal simpático en la acción facilitatoria de la ANG II. Para evaluar esto, se utilizó el eprosartan (EPRO), un antagonista selectivo del RAT_1 el cual tiene mayor afinidad por el RAT_1 presináptico (Pinheiro y col., 2002).

Materiales y métodos

ANIMALES

Se emplearon ratas machos de la cepa *Sprague-Dawley*, con un peso corporal de 160–200 g, procedentes del bioterio de la Facultad de Farmacia, UCV, Caracas. Las ratas fueron mantenidas bajo condiciones controladas de luz y temperatura y con libre acceso al agua y a la Ratarina®. Debido a su baja absorción gastrointestinal (30%) y a su interacción con los alimentos, doce horas previas al experimento a todos los animales se les restringió la alimentación a fin de garantizar la absorción del fármaco eprosartan por vía oral.

El registro de los parámetros cardiovasculares, presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD) y la frecuencia cardíaca (FC) expresada en latidos por minuto (l.p.m.) fueron realizados en ratas conscientes por un método no invasivo, durante tres días consecutivos, mediante el uso de un plestimógrafo digital de cola (LE 5000, Leticia Scientific Instruments).

PROTOCOLO DE ESTRÉS

El día del experimento se determinó la presión arterial y frecuencia cardíaca basal (basal-1) y seguidamente las ratas fueron divididas en tres grupos experimentales:

1. Grupo control: animales que sólo se les administró el vehículo por vía oral (intragástrico).
2. Grupo tratamiento (EPRO): animales a los que se les administró eprosartan, a una dosis única de 120 mg, vía oral (intragástrico).
3. Grupo tratamiento (LOS): animales a los que se les administró losartan, a una dosis de 10 mg/kg (s.c.).

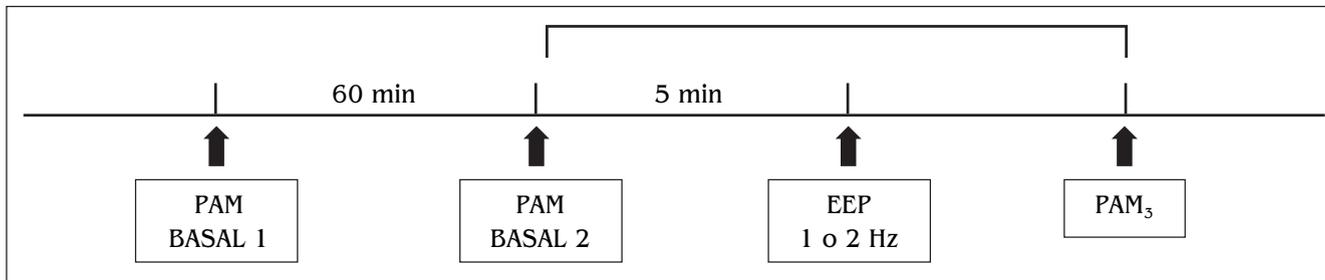
Una hora después se determinó la PAS, PAD y la FC (basal 2); luego se procedió a la aplicación del estímulo eléctrico plantar. Para ello, las ratas fueron transferidas a una cámara de plexiglás, con piso de alambre de cobre, donde recibieron la descarga eléctrica (1 o 2 Hz, 100 V, 10 msc, durante 5 minutos) mediante el uso de un estimulador Grass (modelo S48). Al terminar la estimulación eléctrica se determinaron inmediatamente los parámetros cardiovasculares.

Los datos fueron expresados como la media \pm E.E.M de la PAS, PAD y presión arterial media (PAM), esta última calculada como la suma de la presión diastólica y un tercio de la presión diferencial. Las diferencias entre los grupos se evaluaron mediante el análisis de varianza de una vía (ANOVA). Se consideró como significativo un valor $p < 0,05$.

Resultados

El estímulo eléctrico plantar a (1 Hz y 2 Hz) produjo un incremento significativo en la PAS, PAD, PAM y en la frecuencia cardíaca (figuras 2 y 3). Este incremento fue proporcional a la intensidad del estímulo. El incremento de la presión arterial media sobre la basal con estímulo de 1 Hz fue de $27,63 \pm 4,8$ mmHg y la FC de 140 ± 7 l.p.m. y a 2 Hz= $37,75 \pm 7,85$ mmHg y la FC de 140 ± 7 l.p.m. La administración oral intragástrica de eprosartan, no alteró significativamente la presión basal. El eprosartan bloqueó la respuesta presora al estrés eléctrico plantar (figuras 3A y 4) ($p < 0,001$), mientras que no alteró la respuesta de la frecuencia cardíaca (figuras 3B y 4). El losartan se

Figura 1
Esquema del protocolo del estrés eléctrico plantar (EEP)



empleó como droga de referencia. El pretratamiento con losartan inhibió la respuesta presora al EEP, desenmas-carando una respuesta vasodepresora de -15 ± 2 mmHg (figura 4A), sin alterar la respuesta de la FC (figura 4B). En la Tabla I se muestran los valores de la frecuencia cardiaca y la presión arterial sistólica, diastólica y media en ratas tratadas con vehículo, losartan o eprosartan y sometidas a estímulo eléctrico plantar a 2 Hz.

Discusión

El estrés agudo inducido por el estímulo eléctrico plantar ocasiona la activación del eje simpatoadrenal y el consecuente incremento de la presión arterial y la frecuencia cardiaca (Lee y col., 1989).

Se ha demostrado que varios modelos de estrés incrementan los niveles circulantes de renina y en conse-

cuencia los niveles de angiotensina II (Jindra y Kvetnansky, 1982). La angiotensina II podría contribuir a la respuesta vasopresora al estrés. En efecto, a nivel periférico, la ANG II estimula la liberación de catecolaminas en la médula suprarrenal y en el ganglio simpático (Reid, 1992; Wong y col., 1991). A nivel presináptico estimula la liberación e inhibe la recaptación de la noradrenalina y en los terminales postganglionares (Roth, 1972), la ANG II amplifica la vasoconstricción inducida por la estimulación del receptor α_1 postsináptico (Dendorfer y col., 1998). Parte de las acciones de la ANG II parecen estar mediadas centralmente, puesto que la angiotensina II actúa sobre los órganos circunventriculares, ricos en RAT₁. Se cree que las acciones de la angiotensina II podrían estar mediadas por su interacción con receptores específicos localizados en varias zonas del sistema nervioso simpático, en los ganglios simpáticos (Stromberg y col., 1991), en la médula de la glándula suprarrenal (Chiu y col., 1989) y en el cerebro (Tsutsumi y Saavedra, 1991).

Resultados previos indican que durante el estrés agudo, la angiotensina II endógena facilita la transmisión noradrenérgica y que es mediada por el RAT₁ (Cierco e Israel, 1994). Nuestros resultados apoyan esta hipótesis ya que la administración del eprosartan y el losartan, antagonistas selectivos del RAT₁, atenuaron significativamente la respuesta presora ante la estimulación simpática. Esta disminución obedece exclusivamente a una inhibición del incremento de la resistencia periférica, ya que el incremento de la frecuencia cardiaca posterior al estrés agudo no se modificó con la utilización de los antagonistas. Nuestros resultados no coinciden con los reportados por Ohlstein y col. (1997), quienes demostraron que en ratas descerebradas, otros antagonistas del RAT₁ como el losartan, el valsartan o el irbersartan, no afectaron la respuesta vasopresora a la estimulación eléctrica de la médula espinal. Esta discrepancia podría atribuirse al hecho que estos experimentos fueron realizados en ratas descerebradas que carecen del control central de la presión arterial, mientras que en nuestro modelo experi- mental se mantiene intacto al sistema nervioso autónomo.

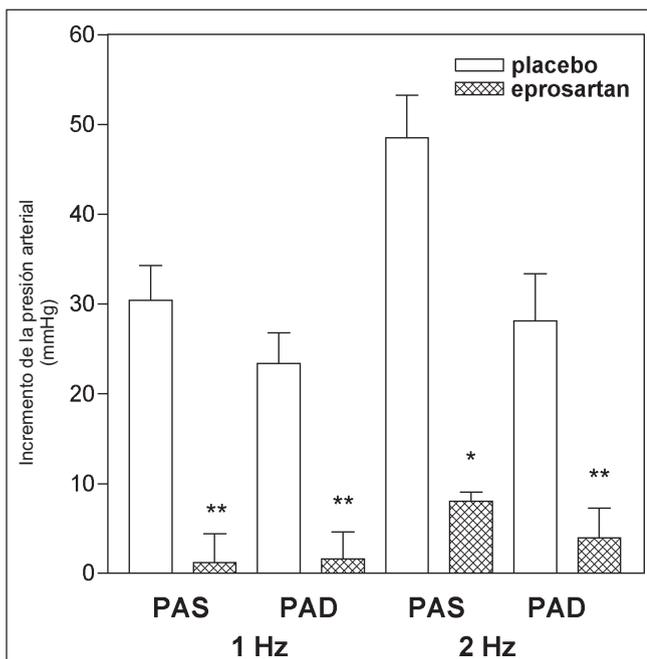
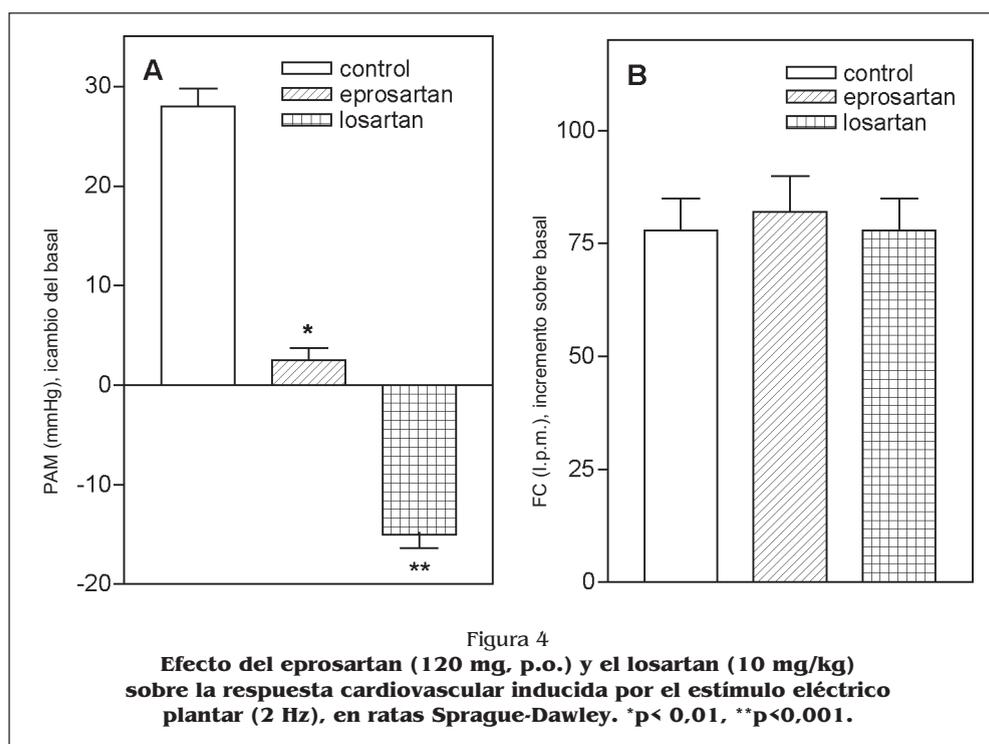
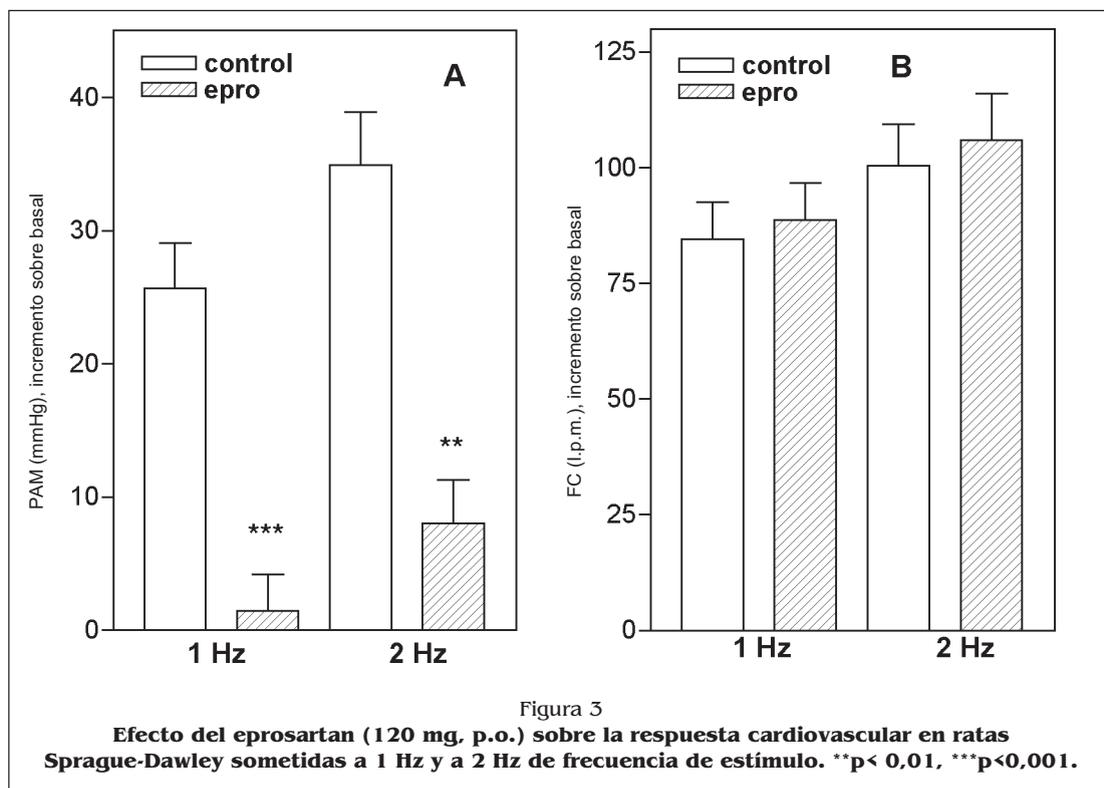


Figura 2
Efecto del eprosartan (120 mg, p.o.) sobre el incremento de la presión arterial inducida por el estímulo eléctrico plantar, en ratas Sprague-Dawley. * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$.



Se sabe que el eprosartan difiere del resto de los antagonistas del RAT_1 en el hecho que es un compuesto no-bifenílico, no tetrazólico, competitivo, con gran afinidad por el RAT_1 presináptico (Brooks y col., 1999). Nuestras observaciones, que demuestran que el bloqueo del receptor presináptico con losartan no afecta la vaso-

constricción inducida por la administración de norepinefrina exógena, aunado al hecho que el eprosartan es un compuesto que actúa preferentemente a nivel de RAT_1 presinápticos, indican que la interacción entre la ANG II y el SNS ocurre principalmente a nivel de los receptores AT_1 localizados en los terminales nerviosos simpáticos

Tabla I
Efecto de la administración de vehículo, losartan, o eprosartan sobre la respuesta hemodinámica al estímulo eléctrico plantar (2 Hz) en ratas

	VALORES BASALES ANTES DEL TRATAMIENTO			VALORES BASALES DESPUES DEL TRATAMIENTO			5 min EEP		
	PAS	PAD	FC	PAS	PAD	FC	PAS	PAD	FC
Vehículo (N=37)	144.1 ± 5.3	78.5 ± 13.9	350 ± 18	146.3 ± 6.6	82.7 ± 2.7	341.6 ± 2	194.8 ± 8.8**	110.8 ± 7.4**	426 ± 18**
Losartan (N=14)	150.9 ± 4.2	78.7 ± 2.6	345 ± 3.5	151.5 ± 4.1	78.8 ± 3.0	344 ± 9	135.5.0 ± 5.7	70.8 ± 4.0	428 ± 14**
Eprosartan (N=18)	144.2 ± 6.3	78.3 ± 3.9	368 ± 20	136.8 ± 7.5	80.4 ± 5.9	319.1 ± 16	153.1 ± 13	84.4 ± 7.7	409 ± 20**

EEP = Estímulo eléctrico plantar, PAS= presión arterial sistólica (mmHg); PAD = presión arterial diastólica FC = frecuencia cardiaca (l.p.m.), Prueba de t pareado: ***p*<0.01 comparado con su basal-2.

en donde la acción facilitatoria de la ANG II endógena se ejerce, y que sería inhibido mediante el bloqueo del RAT₁ durante la estimulación simpática inducida por el EEP (Cierco y Israel, 1994; Ohlstein y col., 1997).

En conclusión, nuestros resultados indican que la expresión de la respuesta simpática frente al estrés agudo depende fundamentalmente de la estimulación de los receptores AT₁ presinápticos.

Referencias

- I. Armando; CARRACZA, A.; NISHIMURA, Y.; Hoe, K.; BARONTINI, M.; TERRON, J.A.; FALCON-NERI, A.; Ito, T.; JUORIO, A.V. & SAAVEDRA, J.M.; 2001. Peripheral administration of an angiotensin II AT₁ receptor antagonist decreases the hypothalamic-pituitary-adrenal response to isolation stress. *Endocrinology*. 142: 3880-3889.
- I. Armando; SELTZER, A.; BREGONZIO, C.; & SAAVEDRA, J.M.; 2003. Stress and angiotensin II: novel therapeutic opportunities. *Current Drugs Targets – CNS & neurological disorders*. 2:413 – 419.
- AGUILERA, G.; KISS, A. & LUO, X.; 1995. Increased expression of type I angiotensin II receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus following stress and glucocorticoid administration. *J. Neuroendocrinol.* 7:775-783.
- BROOKS, D.P.; OHLSTEIN, E.H. & RUFFOLO, R.R.; 1999. Pharmacology of eprosartan, an angiotensin II receptor antagonist: exploring hypotheses from clinical data. *Am. Heart J.* 138: S246-S251.
- CASTRÉN, E. & SAAVEDRA, J.M.; 1989. Angiotensin II receptors in paraventricular nucleus, subfornical organ, and pituitary gland of hypophysectomized, adrenalectomized, and vasopressin-deficient rats. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* 86:725-729.
- CIERCO, M. & ISRAEL, A.; 1994. Role of AT₁ receptor in the cardiovascular response to footshock. *European J. Pharmacol.* 251: 103-106.
- CHIU, A.T.; HERBLIN, D. E.; MCCALL, R.J.; ARDECKY, R.J.; DUNCA, L.J.; WONG R.R.; & TIMMERMANS, P.B.M.W.M. 1989. Identification of angiotensin II receptor subtypes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 165:196-201.
- DENDORFER, A.; RAASCH, W.; TEMPEL, K.; & DOMINIAK, P.; 1998. Interactions between the renin-angiotensin system (RAS) and the sympathetic system. *Basic Res. Cardiol.* 93: 24-29.
- GANONG, W.F. & BARBIERI, C.; 1982. Neuroendocrine components in the regulation of renin secretion. In: *Frontiers in Neuroendocrinology*. (Ed Ganong WF, Martini L), Raven Press, New York, NY. 7: pp. 231-262.
- KAUFMAN, L.J. & VOLMER, R.R.; 1985. Endogenous angiotensin II facilitates sympathetically mediated hemodynamic responses in pithed rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 235:128 -134.
- ISRAEL, A.; CIERCO, M. & BARBELLA, Y.; 1994. Role of angiotensin II receptor subtypes, AT₁ and AT₂, on fluid and electrolyte metabolism and on the cardiovascular response to footshock. *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*, Eds. Velasco, M. and Israel, A., Gustav Fischer Verlag-Stuttgart-Jena-N.Y. 10:1-12.
- ISRAEL, A. & SOSA, B.; 2002. Angiotensin II supports sympathetically mediated vasopressor response to footshock-stress. *J. Human Hypertension.* 16 Suppl 1: S84-S88.
- JINDRA, A.J.R. & KVETNANSKY, R.; 1982. Stress-induced activation of inactive renin. *J. Biol. Chem.* 257:5997-5999.
- LEE, J.; KONARSKA, M. & McCARTY, R.; 1989. Physiological responses to acute stress in alloxan and streptozotocin diabetic rats. *Physiol. Behav.* 45: 483-489.
- MATSUKAWA, S.; KEIL, L.C. & REID, I.A.; 1998. Role of endogenous angiotensin II in the control of vasopressin secretion during hypervolemia and hypotension in conscious rabbits. *Endocrinology.* 128: 204–210.
- OHLSTEIN, E.H.; BROOKS, D.P.; FEUERSTEIN, G.Z. & RUFFOLO, Jr. R.R. 1997. Inhibition of sympathetic outflow by angiotensin II receptor antagonist, eprosartan, but not losartan, valsartan or ibersartan: relationship to differences in prejunctional angiotensin II receptor blockade. *Pharmacology.* 55:244-251.
- PINHEIRO, H.; MOURA, D.; ALBINO-TEIXEIRA y ALVES, C.; 2002. A comparison of AT₁ angiotensin II antagonists at pre – and

- postjunctional angiotensina II receptors of the rat tail artery. *Arch. Pharmacol.* 366:537 – 542.
- REID, I.A. 1992. Interactions between Ang II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am. J. Physiol.* 262:E763-E778.
- ROTH, R.H.; 1972. Actions of angiotensin on adrenergic nerve endings: enhancement of norepinephrine biosynthesis. *Fed Proc.* 31: 1358-1361.
- SAAVEDRA, J.M.; ANDO, G.; ARMANDO, I.; BAIARDI, G. & BREGONZIO, C. 2004. Brain angiotensin II, an important stress hormone: regulatory sites and therapeutic opportunities. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1018:76-84.
- SELTZER, A.; BREGONZIO, C.; ARMANDO, I.; BAIARDINI, G. & SAAVEDRA, J.M.; 2004. Oral administration of an AT₁ receptor antagonist prevents the central effects of angiotensin II in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.* 1028:9-18.
- STROMBERG, C.; TSUTSUMI, K. & SAAVEDRA, J.M.; 1991. Angiotensin II AT₁ receptors in rat superior cervical ganglia characterization and stimulation of phosphoinositidic hydrolysis. *Eur. J. Pharmacol.* 208:331-339.
- TSUTSUMI, K. & SAAVEDRA, J.M.; 1991. Quantitative autoradiography reveals different angiotensin II receptor subtypes in selected brain nuclei. *J. Neurochem.* 56:348-355.
- WONG, P.B.; HART, S.D. & TIMMERMANS, P.B.M.W.M.; 1991. Effect of angiotensin II antagonism on canine renal sympathetic nerve function. *Hypertension.* 17:1127-1134.
- WONG, P.B.; BERNARD, R. & TIMMERMANS, P.B.M.W.M.; 1992. Effect of blocking angiotensin II receptor subtype on rat sympathetic nerve function. *Hypertension.* 19: 663-667.
- XU, I. & BROOKS, V.L. 1996. ANG II chronically supports renal and lumbar sympathetic activity in sodium-deprived, conscious rats. *Am. J. Physiol.* 271 (Heart Circ. Physiol. 40): H2591-H2598.

Recibido: nov. 2005
Aceptado: feb. 2006