

TEMAS ACTUALIZADOS

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

Dr. Alfredo Vázquez Vigoa,¹ Dra. Nérida Cruz Álvarez,¹ Dra. Zulema González Del Valle¹ y Dr. Alfredo Vázquez Cruz²

RESUMEN

Se propuso revisar los nuevos conocimientos sobre los receptores de la angiotensina II y las implicaciones clínicas y terapéuticas derivadas de su bloqueo farmacológico. Se destacó la reconocida importancia del sistema renina-angiotensina en la regulación cardiovascular y renal y se explicó que sus efectos están medidos por la acción de la AII sobre sus receptores (tipo 1 y tipo 2). Se concluyó que los recientes avances en el control farmacológico de ese sistema, especialmente por la aparición de nuevos antagonistas de los receptores de la AII activos por vía oral, como el losartán, pueden ser de extraordinaria eficacia en el tratamiento de la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y en evitar la progresión de la insuficiencia renal crónica.

Descriptores DeCS: SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA; RECEPTORES DE ANGIOTENSINA/farmacología; RECEPTORES DE ANGIOTENSINA/uso terapéutico; ANGIOTENSINA/farmacología; ANGIOTENSINA II/uso terapéutico; HIPERTENSION/quimioterapia; INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA/quimioterapia; INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA/quimioterapia.

1

El sistema renina-angiotensina (SRA) es uno de los principales reguladores de la presión sanguínea y de la homeostasis hidroelectrolítica y la angiotensina II (A II), su principal mediador.

Inicialmente se pensó que el SRA se comportaba como un sistema únicamente endocrino, pero en la actualidad está total-

mente demostrada su existencia en diversos tejidos (corazón, cerebro, pulmón) de funcionamiento autocrino y paracrino y se le atribuye una importante función en el control cardiovascular.¹ Se conoce en la actualidad, que la A II puede ser sintetizada en los tejidos por otras enzimas proteolíticas, como las quimasas, no sólo

¹ Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

² Policlínico Comunitario "Héroes del Moncada".

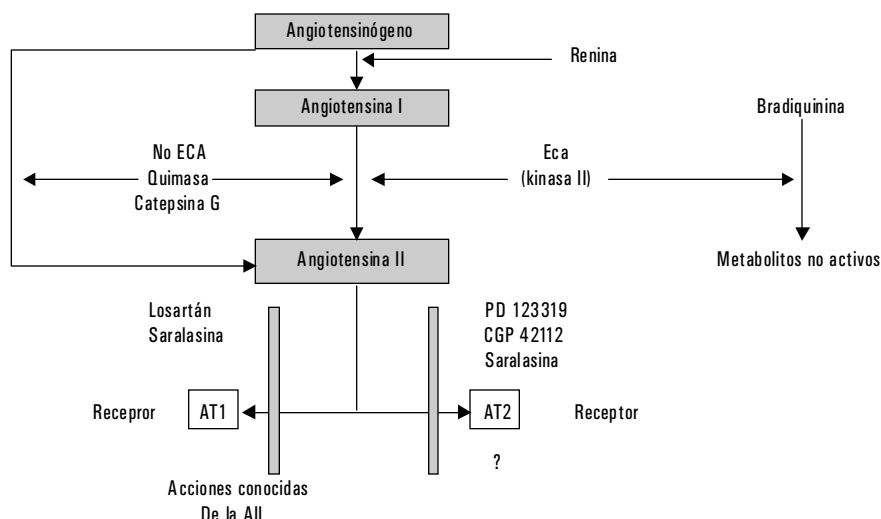


Fig. 1. Esquema sobre las enzimas implicadas en la síntesis de la angiotensina II y los receptores que median sus efectos y sus bloqueadores.

ECA: Enzima convertidora de angiotensina. AT_1 : Receptor de tipo 1. AT_2 : Receptor de tipo 2. AII: Angiotensina II.

a partir de angiotensina I (AI), sino de angiotensinógeno, por lo que la A II puede generarse fuera del control de la renina o de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y por lo tanto, el bloqueo de estas enzimas no consigue una completa inhibición del SRA² (fig. 1).

BLOQUEO FARMACOLÓGICO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

A pesar de disponer de fármacos que permiten bloquear el SRA a varios niveles (renina, ECA, A II), hasta ahora han sido los inhibidores de la ECA (IECA) los que han demostrado mayor utilidad clínica.³ La ECA no es una enzima específica y también se comporta como una kinasa II, que degrada e inactiva la bradiquinina, por ello los IECA inducen un aumento de los niveles plasmáticos de bradiquinina, potente vasodilatador que puede, por tanto, contribuir a los efectos antihipertensivos de la inhibición del SRA.⁴ La bradiquinina tam-

bién es un potente agente proinflamatorio y puede estar implicada en algunos de los efectos secundarios del IECA, como la tos, las erupciones cutáneas y el angioedema.⁵ La ECA no es la única enzima proteolítica capaz de sintetizar A II, por lo que los IECA pueden no proporcionar un bloqueo completo del SRA.

En la actualidad, la forma más específica de bloquear el SRA es al nivel de los receptores de A II, para inhibir la actividad biológica de ésta, independientemente de su ruta metabólica de formación.

La expectativa hipotética de que la inhibición de los receptores A II fuera no solamente más selectiva, sino también más eficaz apoyó la idea del desarrollo farmacológico de estos antagonistas.

RECEPTORES DE A II

Existen datos farmacológicos, fisiológicos y bioquímicos que sugieren la existencia de al menos 2 tipos de receptores de A II denominados AT_1 y AT_2 ⁶ y sus características están reflejadas en la tabla 1.

TABLA 1. Características diferenciales de los receptores de angiotensina II en seres humanos

Características	AT ₁	AT ₂
Distribución	Abundante en adultos vasos, riñón, adrenal, corazón e hígado	Abundante en feto Raro en adultos: cerebro, adrenal, ovario
Función	Funciones conocidas de la AII	Desconocida ¿antiproliferativa?
Estructura	Receptor de membrana acoplado a proteína G	Receptor de membrana
2do. mensajero	AMPC, 13P, DAG	Desconocido
Bloqueantes específicos	Losartán	PD123319, CGP42112

El tipo AT₁, clonado recientemente, es un receptor de membrana acoplado a proteínas G, y cuyos segundos mensajeros varían generalmente. Tras unirse con la A II, el receptor AT₁ se acopla a proteínas del subtipo G alfa, se desprende la subunidad alfa, que activa la fosfolipasa C, la cual induce incrementos de inositol trifosfato (I3P) y de diacilglicerol (DAG) que causan un aumento del calcio intracelular, este último mediante la activación de la proteinkinasa C (PKC).⁷

En otras células, como la renal o la hepática, el receptor AT₁ se acopla a proteínas del subtipo Gi alfa, que actúa inhibiendo la adenilato ciclasa y, por lo tanto, reduciendo el AMPc⁸ (fig. 2).

Mediante técnicas de biología molecular, se ha logrado subclasificar el receptor AT₁ y se ha observado la existencia de 2 subtipos del mismo: AT_{1A} y AT_{1B}, que se diferencian en la secuencia de aminoácidos de la zona C-terminal de su estructura molecular.⁹ El receptor AT_{1A} está altamente expresado en hígado, riñón, aorta, útero, ovario, bazo, pulmón y cerebro. El receptor AT_{1B} se encuentra expresado en la pituitaria, glándula adrenal, riñón, útero e hígado y está ausente en el corazón, cerebro y bazo.¹⁰

El receptor del tipo AT₂ es también un receptor de membrana, pero se desconoce si está acoplado a proteínas y cuáles son sus segundos mensajeros.

Se expresa fundamentalmente en tejido embrionario, su función es desconocida y se ha implicado en el crecimiento y desarrollo dada su amplia distribución en tejidos fetales y su expresión aumentada en heridas cutáneas o en la neointima, después de una lesión vascular.¹¹ Sin embargo, existen evidencias de que el receptor AT₂ media un efecto antiproliferativo y, por lo tanto, es posible que a efectos de proliferación y crecimiento celular los 2 subtipos de receptores actúen contrabalanceando sus efectos (AT₁ proliferativo, AT₂ antiproliferativo) más que actuar ambos favoreciendo el crecimiento.

Los receptores AT₁ y AT₂ son polipéptidos que contienen aproximadamente 360 aminoácidos que recubren la membrana celular 7 veces¹² y sólo existe homología de su secuencia en el 30 %. El gen para el receptor AT₁ está localizado en el cromosoma 3 y el gen del receptor AT₂ es el cromosoma X.^{13,14}

CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTAGONISTAS DE A II (AR-A II O ARA)

El losartán es el primero de una nueva serie de fármacos que actúan como bloqueadores selectivos de los receptores AT₁ de la A II, son todos de naturaleza no

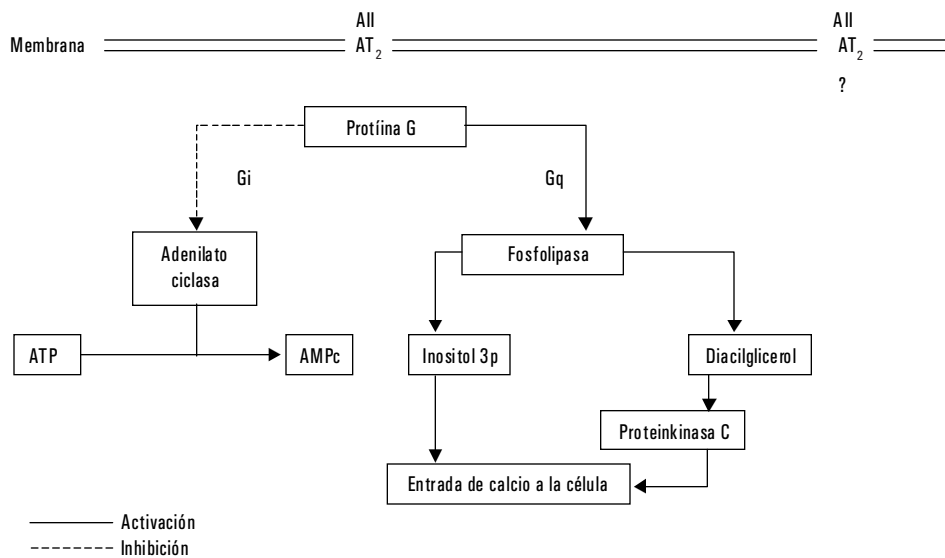


Fig. 2. Segundos mensajeros en la acción de la angiotensina II (AII) sobre el receptor de membrana de tipo 1. (AT_1).
 ATP: Adenosina trifosfato. AMPc: Adenosina monofosfato cíclico. 3P: Trisfosfato. G_i y G_q : Subtipos de proteína G alfa.

peptídica, en general derivados benzilimidazólicos y activos por vía oral.¹⁵

Su farmacología básica y la de las moléculas afines desarrolladas a partir del losartán (DuP 753 o MK 954)¹⁶ por Dupont Merck Pharmaceutical Company a partir de los hallazgos encontrados por Furukawa¹⁷ se puede resumir en las siguientes características:

1. Alta afinidad por el receptor AT_1 . No se unen a AT_2 ni a receptores de otras moléculas.
2. No tienen actividad de agonismo sobre el receptor que bloquean.
3. Revierten todos los efectos de la A II mediados por receptor AT_1 (tabla 2).
4. El losartán se metaboliza en el hígado por carboxilación y genera un metabolito (EXP3174) principio activo que muestra 20 veces más actividad que él, alcanza su pico plasmático después de 2-4 h de su administración oral y su vida media es prolongada (6-9 h) con efecto superior a las 24 h.¹⁸

5. Ambas moléculas se unen en más del 98 % a proteínas plasmáticas y son eliminadas por vía renal y extrarrenal.
6. No desarrolla tolerancia ni rebote.
7. Induce un aumento de renina y A II. El efecto de A II sobre el receptor AT_2 es probable que ejerza efecto antiproliferativo.
8. Efecto uricosúrico (inhibición del intercambiador cloro-úrico en el túbulo proximal).¹⁹
9. El losartán no induce descenso de la tasa de filtración glomerular sino que la aumenta por vasodilatación similar en arteriolas aferentes y eferentes a diferencia de los IECA que inducen un exceso de dilatación eferente mediado por aumento de bradiquinina con descenso de la tasa de filtración.²⁰

El losartán tiene una capacidad de desplazamiento sobre la interacción de la A II con su receptor en células de músculo liso vascular de IC_{50} de $1,9 \times 10^{8M}$ que es la concentración efectiva con la que se con-

sigue una inhibición del 50 % de la unión A II - receptor.

Es bien conocido el ciclo de los inositoles en respuesta celular a la A II. De los fosfoinosítidos, el IP_3 activa la liberación de calcio de los reservorios

subcelulares al citosol lo que favorece la expresión de factores de transcripción como Egr-1 o C-fos que producen hipertrofia celular.²¹ Tanto el losartán como el EXP3174 inhiben el ciclo de los inositoles y la formación de ARN mensajero.²²

TABLA 2. Efectos de la angiotensina II en seres humanos mediada por receptores AT_1

Lugar	Acción
Vasos	Contracción de fibra muscular lisa
SNC	Liberación de vasopresina, sed, activación simpática
SNP	Liberación de norepinefrina en terminaciones, activación simpática
Adrenal	Liberación de aldosterona y catecolaminas
Riñón	- Contribuye a mantener la TPG y la volemia - Vasoconstricción de arterias preglomerulares - Disminución del flujo medular - Contracción de células mesangiales - Efecto antinatriurético tubular directo - Inhibe la renina (retroalimentación negativa)
Varios*	Efecto hipertrófico y proliferativo - Expresión de protooncogenes - Expresión de factores de crecimiento - Aumento en la síntesis de ADN - Acumulación de proteínas - División celular - Efecto prooxidante y aterogénico

* Fundamentalmente miocitos cardíacos, célula muscular lisa vascular, endotelio y células mesangiales glomerulares.
SNC: Sistema nervioso central.

LOS AR-A II EN SITUACIONES PATOLÓGICAS

El losartán interactúa con los aminoácidos de los dominios transmembranas de los receptores AT_1 y previene la unión de A II. Es oxidado a un metabolito (EXP 3174) más potente y de vida media más larga que la A II.²³ En los últimos años, el SRA ha centrado la investigación por su papel en las regulaciones cardiovasculares y en la función renal.

La A II puede participar en la génesis de la hipertensión arterial (HTA) mediante sus efectos renales, facilitar la progre-

sión de la insuficiencia renal crónica (IRC), y contribuir a la retención de sodio desde etapas precoces de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).²⁴

Los IECA han demostrado su eficacia en el tratamiento de la HTA, ICC, en el posinfarto agudo del miocardio, en la hipertrofia cardíaca, en la progresión de la IRC y en la prevención del ictus.³

Es de esperar que los AR-A II presenten cualidades similares a los IECA. Los estudios que utilizan AR-A II han demostrado que reproducen los resultados obtenidos previamente por los IECA.¹⁶ *Kauffman*²⁵ señala que en la prevención de

la reestenosis después de una lesión vascular por angioplastia, los ARA II demuestran una eficacia superior a los IECA, posiblemente porque en este tipo de lesiones se incrementa la expresión de quimasa como una alternativa no ECA de sintetizar A II. *Golberg*²⁶ señala que en el tratamiento de la HTA, tienen una eficacia comparable a los IECA con mejor tolerancia clínica.

LOS AR-A II EN LA HTA

En la fig. 3 se muestran los efectos hipertensinógenos de la A II. La función dominante del riñón en el desarrollo de HTA ha conducido a la consideración de cómo las variadas acciones renales de la A II podrían contribuir a inducir cambios mantenidos en la excreción de sodio y en la curva de relación entre la presión arterial

(PA) y la excreción de sodio.²⁷

La inducción de vasoconstricción renal, el efecto tubular directo y el incremento en la secreción de aldosterona son los más relevantes de los mecanismos hipertensinógenos de la A II.

La vasoconstricción renal encontrada en hipertensos esenciales se puede atribuir a una respuesta anormal del riñón a los niveles habituales de A II.²⁸

La alteración en el manejo renal del sodio en el origen y mantenimiento de la HTA esencial humana ya forma parte del dominio y conocimiento médico²⁹ por lo cual los fármacos que inactivan estos efectos resultan beneficiosos.

La reducción máxima de la PA conseguida con el losartán y con los IECA es muy similar, lo cual sugiere que la bradiquinina tiene escaso poder antihipertensivo en la acción hipotensora de los IECA.

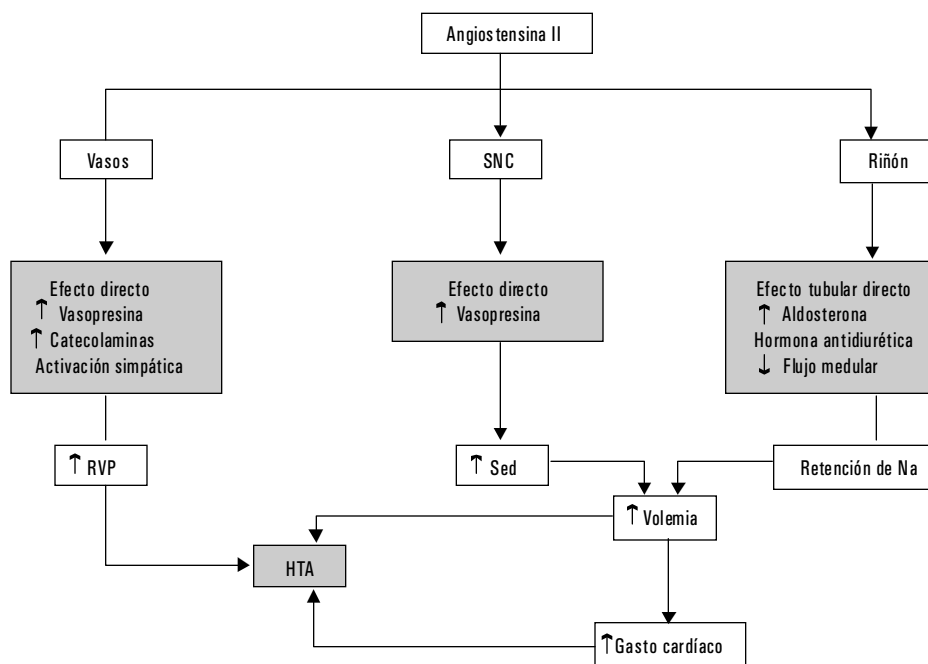


Fig. 3. Mecanismos hipertensinógenos de la angiotensina II.

La utilización del losartán en pacientes hipertensos no es muy amplia, sin embargo ha quedado suficientemente establecido por *Tsunoda, Kjeldsen, Gasdick y Simpson*³⁰⁻³³ que su eficacia hipotensora es superior al placebo y comparable a otros fármacos antihipertensivos, aun en formas severas de HTA; reduce la PA en más del 50 % de los casos con promedio de reducción de 13/10 mmHg con un índice picovalle de 0,63 para una dosis de 50 mg.³⁴ Quizás la característica más importante del losartán es la ausencia de efectos adversos, cuya incidencia no es superior a la del placebo. No produce taquicardia probablemente por su actividad barorrefleja. La asociación más ventajosa del losartán es, como la de los IECA, la adición de un diurético.³³

No produce todo lo cual apoya la hipótesis de que este efecto indeseable es mediado por la bradiquinina³⁵ y lo ubica como útil en pacientes que presentan todo o angioedema inducido por IECA.

Produce bloqueo parcial de la secreción de aldosterona por lo que el peligro de hipercaliemia es menor que con los IECA.

LOS AR-A II EN LA PROGRESIÓN DE LA IRC

La contribución del SRA a la ampliación de la lesión renal se apoya en diferentes efectos que incluyen incremento de la presión intraglomerular y sistémica, inducción de crecimiento renal, aumento de la reabsorción de sodio y proteinuria. En seres humanos se han descrito resultados prometedores en enfermedades renales primarias cuando se interrumpe la formación de A II con reducción en la proteinuria glomerular como resultado del descenso de la PA o cambios en la membrana basal.

Recientemente, *Gansevoort*³⁶ demostró que el losartán reduce la proteinuria en seres humanos con enfermedad renal no diabética, en casi el 50 %, en más de 2 g/d.

Estos resultados indican que la A II facilita el desarrollo de proteinurias y de IRC y que al reducir la proteinuria, el AR-A II podría exhibir un efecto nefroprotector similar al de los IECA.³⁷ *Anderson*,³⁸ en una publicación reciente, muestra que el losartán puede prevenir eficazmente el desarrollo de nefropatía diabética, eso indica que los efectos favorables de los IECA en la diabetes son dependientes de la limitación en la formación de A II. La similitud de la eficacia de los AR-A II y los IECA sugiere que la bradiquinina no tiene implicación en la proteinuria ni en la progresión de la insuficiencia renal.

LOS AR-A II EN LA ICC

La ICC se caracteriza por un descenso progresivo del gasto cardíaco (GC) que produce un infrallenado arterial progresivo y un descenso de la PA. Los mecanismos de compensación: estimulación del sistema nervioso simpático, estimulación no osmótica de la secreción de vasopresina y activación del SRA mejoran la PA e incrementa el GC mediante un aumento de la resistencia vascular periférica total (RVP) y una elevación de la volemia por retención hidrosalina.

La producción aumentada de A II induce una vasoconstricción de la arteriola eferente que contribuye a preservar la tasa de filtrado glomerular (TFG). Además, la A II provoca un incremento de la reabsorción de sodio (fig. 4).

En los últimos 15 años, el tratamiento con IECA ha emergido como una opción terapéutica pues al suprimir la A II provocan efectos hemodinámicos que fa-

cilitan la excreción renal de sodio. La inhibición del SRA reduce la mortalidad cardiovascular, la incidencia de reinfarcto y retrasa el inicio o reaparición de ICC y aumenta la supervivencia de los pacientes con cuadros de ICC.³⁹ En fases precoces de disfunción ventricular izquierda, los IECA han resultado eficaces, pese a que el SRA sistémico no esté activado lo cual implica una sobreactividad de los SRA hísticos y existen evidencias de que en fases precoces de la ICC el SRA renal y cardíaco hísticos están incrementados en su expresión.^{40,41} Se ha puesto de relieve que en el ventrículo existe una alta proporción de quinasa capaz de sintetizar A II por vía no ECA, que además aumenta su expresi-

ón en la ICC y en el infarcto del miocardio. La experiencia clínica con el losartán en pacientes con ICC sugiere que la dosis única o múltiple produce una vasodilatación dosis dependiente en pacientes con clase funcional II-IV.⁴²

El losartán produce menor elevación de creatinina que el enalapril, lo que evidencia un mejor perfil de seguridad para los AR-A II.

Si la síntesis de A II de tejidos (ventricular) por vía no ECA es fisiopatológicamente importante, entonces el bloqueo del SRA con AR-A II puede proporcionar ventajas adicionales en relación con los IECA.

Los ARA II presentan un perfil de utilidad clínica muy próximo a los IECA, lo cual demuestra una eficacia similar en los estudios preliminares.

La buena tolerancia de estos fármacos puede permitir una amplia aplicación clínica, especialmente en los pacientes con indicación de inhibición del SRA, pero que no toleran los IECA. El bloqueo completo sobre el efecto final de la A II puede permitir una inhibición más completa del SRA, especialmente en situaciones como la lesión vascular por angioplastia o en la disfunción ventricular izquierda, donde los AR-A II pueden ser superiores a los IECA.

En los próximos años, los AR-A II deben demostrar en ensayos clínicos controlados muchos de los aspectos aquí esbozados, con lo que pasarán a engrosar con pleno derecho, el arsenal terapéutico en la HTA, ICC y en la IRC de diversas etiologías. El tiempo les garantizará un lugar merecido en la práctica clínica.

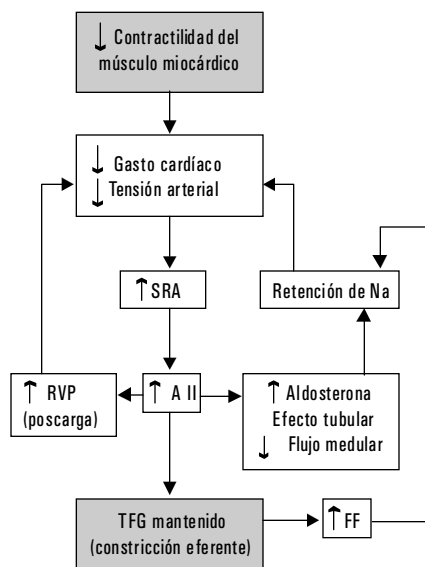


Fig. 4. Implicación del sistema renina-angiotensina en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca congestiva.

SUMMARY

The purpose of this paper was to review the new knowledge about angiotensin II receptors as well as the clinical and therapeutic implications resulting from their pharmacological block. It was stressed the great importance of the renin-angiotensin system in the cardiovascular and renal regulation and it was also explained that its effects are

measured by the action of AII on its receptors (type 1 and type 2). It was concluded that the recent advances achieved in the pharmacological control of that system, specially due to the appearance of new orally active angiotensin II receptor antagonists, such as losartan, may be extraordinarily efficient in the treatment of arterial hypertension and heart failure, and may prevent the progression of chronic kidney failure.

Subject headings: RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM; RECEPTORS, ANGIOTENSIN/pharmacology; RECEPTORS, ANGIOTENSIN/therapeutic use; ANGIOTENSIN II/pharmacology; ANGIOTENSIN II/therapeutic use; HYPERTENSION/drug therapy; KIDNEY FAILURE/drug therapy; HEART FAILURE, CONGESTIVE/drug therapy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Johnston CL. Renin-Angiotensin system: a dual tissue and hormonal system for cardiovascular control. *J Hypertens* 1992;10(suppl 7): S13-S26.
2. Husain A. The chymase angiotensin system in humans. *J Hypertens* 1993;11:1.155-1.159.
3. Lonn EV, Yusuf S, Jha P. Emerging role of angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994;90(4):2.056-2.069.
4. Zusman RM. Effects of converting enzyme inhibitors on the renin angiotensin aldosterone, bradykinin and araquidonic acid prostaglandin systems. Correlation of chemical structure and biological activity. *Am J Kidney Dis* 1987;10(suppl 1):13-23.
5. Ferner RE. Adverse effects of angiotensin converting inhibitor. *Adv Drug React Bull* 1994;141:528-31.
6. Edwards RM, Aiyar N. Angiotensin II receptor subtypes in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:1.643-1.652.
7. Lassegue B, Alexander RW, Clark M, Griendling KK. Angiotensin II-induced phosphatidylcholine hydrolysis and localization. *Biochem J* 1991;276:19-25.
8. Douglas JG, Hopfer U. Novel aspects and signal transduction in the kidney. *Annu Rev Physiol* 1994;56:649-69.
9. Chiu AT, Herblin WF, McCall DE, Price WA, Wong PC, Carini DJ, et al. Angiotensin II receptor subtypes and their selective nonpeptide ligands. *Receptors* 1990;1:33-40.
10. Kakar SS, Sellers JC, Devor DC, Musgrove LC, Neill JD. Angiotensin II type-1 cDNAs: differential tissue expression and hormonal regulation. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;183:1.090-1.096.
11. Pratt RE. The AT₂ isoform of the angiotensin receptor mediated myointimal hiperplasia following vascular injury. *Hypertension* 1992;20:432.
12. Mukoyama M, Nakajima M, Horjuchi M, Sasamura H, Pratt RE, Dzau VJ. Expression cloning of type 2 angiotensin II receptor reveals a unique class of seven-transmembrane receptors. *J Biol Chem* 1993;268:24539-42.
13. Szpirer C, Riviere M, Szpirer J. Chromosomal assignment of human and rat hypertension candidate genes: type I angiotensin II receptor and the SA genes. *J Hypertens* 1993;11:919-25.
14. Hoike G, Horiuchi M, Yamada T, Szpirer C, Jacob HJ, Dzau VJ. Human type 2 angiotensin II receptor gene: cloned, mapped to the X chromosome, and its mRNA is expressed in the human lung. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;203:1842-50.
15. Duncia JV. The discovery of DuP753, a potent orally active non peptide angiotensin II receptor antagonist. *Med Res Rev* 1992;12(2):144-91.
16. Wong PC, Price WA, Chiu AT. In vivo pharmacology of DuP753. *Am J Hypertens* 1991;4(4):288-98.
17. Furukawa Y, Kishimoto S, Nishikawa K. Hypotensive imidazole derivatives. US Patent 1982;4:340-598.
18. Munago A, Christen Y, Nussberger J. Drug concentration of losartan, an angiotensin II receptor antagonist. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:512-3.
19. Nakashima. Pilot study of the uridosuric effect of DuP753 a new angiotensin II receptor antagonists, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:333-5.
20. Kon V. Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilation during angiotensin II converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1993;44:545-50.
21. Sukhatme VP. Early transcriptional events in cell growth: the Egr family. *J Am Soc Nephrol* 1990;1:859-66.
22. Sachinidis A, Ko Y, Weisser P, Brickwedde MKM, Düsing R, Christian R, et al. EXP 3174 a metabolite of losartan is more potent than losartan in blocking the angiotensin II-induced responses in vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 1993;11:155-62.
23. Timmermans PBMWM, Wong PC, Chiu AT. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993;45:205-51.

24. Foudad-Tarazi FM. Hemodynamic effects of inhibitors of the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 1994;12(suppl 2):S25-S29.
25. Kauffman RF, Bean JS, Zimmerman T. Losartan, a nonpeptide-angiotensin II receptor antagonist inhibit neointima formation following balloon injury to rat carotid arteries. *Life* 1991;49:PL 223-8.
26. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:793-5.
27. Mitchell KD, Braam B, Navar LG. Hypertensinogenic mechanisms mediated by renal actions of renin-angiotensin system. *Hypertension* 1992;19(suppl 1):118-27.
28. Williams GH, Hollemberg NK. Non-modulating hypertension: a subset of sodium sensitive hypertension. *Hypertension* 1991;(suppl 1):1181-5.
29. Ruilope LM. Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans? *Hypertension* 1994;23:3-9.
30. Tsunoda K, Abe K, Hagino T. Hypotensive effects of losartan, a non peptide angiotensin II receptor antagonist, in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1993;6:28-32.
31. Kjeldsen SE, Moan A, Sweer CS. Treatment with the angiotensin II receptor antagonist losartan in 180 patients with severe hypertension *Am J Hipertens* [abstract]1994;4:A2.
32. Gasdick MC, Maxwell M, Ruff D. A double-blind, randomized, parallel, controlled study to evaluate the antihypertensive efficacy and safety of losartan in patients with severe hypertension [abstract]. *Am J Hypertens* 1994;7:16.
33. Simpson RL, Morlin C, Toh J. Efficacy and safety of losartan combined with hydrochlorothiazide in patients with mild to severe hypertension [abstract] *Am J Hypertens* 1994;A18.
34. Nelson E, Arcuri K, Ikeda L. Efficacy and safety of losartan in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1992;5:19A.
35. Lacourciere Y, Brunner H, Irwin R. Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. *J Hypertens* 1994;12:1387-93.
36. Gansevoort RT, De Zeeuw D, De Jong PE. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 1994;45:861-7.
37. Praga M. Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1992;20:240-8.
38. Anderson S, Jung FE, Ingelfinger JR. Renal renin-angiotensin system in diabetes: functional, immunohistochemical, and molecular biological correlations. *Am J Physiol* 1993;34:F477-6.
39. Johnston CL, Fabris B, Yoshida K. The cardiac renin angiotensin system in heart failure. *Am Heart J* 1993;126:756-60.
40. Schunker H. Evidence for tissue specific activation of renal angiotensinogen on RNA expression in chronic stable experimental heart failure. *J Clin Invest* 1992;90:1523-9.
41. Hirsh AT. Tissue-specific activation of cardiac angiotensin enzyme in experimental hearth failure. *Circ Res* 1991;69:475-82.
42. Sweet CS, Rucinska EJ. Losartan in heart failure: preclinical experiences and initial clinical outcomes. *Eur Heart J* 1994;15(suppl) (en prensa).

Recibido: 3 de junio de 1997. Aprobado: 12 de septiembre de 1997.

Dr. *Alfredo Vázquez Vigeo*. Hospital Clínicoquirúrgico «Hermanos Ameijeiras, San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.