

Antagonistas de angiotensina II

Un nuevo camino en el manejo de la hipertensión arterial

Roberto D'Achiardi

Desde el descubrimiento de la renina por Tigerstedt y Bergman en 1898, y luego de las investigaciones de Friedman en 1938, las cuales demostraron que esta sustancia no era vasoconstrictora, se inició el estudio del sistema renina-angiotensina (RA)-aldosterona, cuya base principal fue la identificación simultánea de la angiotensina I por Page en Estados Unidos y Braun Menéndez en Argentina en 1940, y luego de la angiotensina II (A II). Con base en lo anterior se definió el sistema RA, que ha permitido numerosos avances fisiopatológicos y terapéuticos en hipertensión arterial (HTA). Después de la utilización de antagonistas de los beta-adrenoreceptores, de anticuerpos e inhibidores peptídicos de la renina y de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), se ha presentado un nuevo tipo de medicamentos, los antagonistas peptídicos y no peptídicos de los receptores de AII.

Entre varios fármacos estudiados se ha obtenido el losartan, antagonista no peptídico actualmente en experimentación clínica. El descubrimiento de éstos ha permitido la identificación de los receptores de AII, ampliamente heterogéneos, los cuales se han dividido en subtipos A III y A 112 cuyo contenido y sensibilidad son distintos según los diversos tejidos del organismo. El losartan inhibe la unión de la A II a la glándula adrenal de ratas y al músculo liso de ratas, conejos y seres humanos.

Estudios en ratas demuestran que no reduce la tensión arterial en normotensas, ni en HTA por acetato de desoxicorticosterona (DOCA) en la cual

la actividad de renina plasmática es baja, pero sí en HTA postfurosemida, en donde ésta es alta; reduce la tensión arterial (TA) y modifica la frecuencia cardíaca en forma similar a la de los IECA; su acción puede durar hasta 24 horas. En casos de nefrectomía bilateral no actúa. No tiene agonismo parcial y su acción es equipotente a la del captopril.

Se han realizado varios estudios en humanos, en los cuales se demuestra que controla la TA en forma adecuada, con base en manipulación del sistema RA, sin importar la procedencia de la A II, e incluso han permitido conocer acciones tisulares específicas de esta hormona. Tiene una actividad oral adecuada. En voluntarios normales, dosis de 40 mg producen disminución de la TA a las tres, seis y 13 horas de 31, 37 y 45%. Se ha detectado efecto bloqueador aun 24 horas después de administrar la dosis.

En resumen, esta nueva familia de medicamentos ha permitido ampliar el campo de investigación del sistema RA y abrir un nuevo camino terapéutico en el manejo de la HA y de la falla cardíaca con la ventaja de que los antagonistas no peptídicos de la A II son específicos y evitan los efectos secundarios, causados por la acción aún inespecífica de los IECA. Además en combinación con otros tipos de inhibidores del RA puede producir un bloque más efectivo, evitando la sobreactividad compensatoria del sistema.

BIBLIOGRAFIA

1. **Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF.** Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. *Trends Pharmacol Se* 1991; **12**: 55-62.
2. **Christen Y, Waeber B, Nussberger J, et al.** Oral administration of DuP 753, a specific angiotensin II receptor antagonist, to normal male volunteers. *Circulation* 1991; **83**: 1333-1342.
3. **Laragh JH.** Renin System Blockade as a Therapeutic Strategy. *AJH* 1991; **4**: 273 S-274S.