

## Características farmacológicas de los ARA-II. ¿Son todos iguales?

Juan Tamargo, Ricardo Caballero, Ricardo Gómez, Lucía Núñez, Miguel Vaquero y Eva Delpón

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España.

Los antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub> de la angiotensina II (ARA-II) son un grupo de fármacos que antagonizan las acciones que la angiotensina II (A-II) ejerce por mediación de éstos, independientemente de cuál sea su vía de síntesis. En presencia de un ARA-II, la A-II estimula los receptores AT<sub>2</sub>, produciendo diversas acciones que contrarrestan aquellas mediadas por los receptores AT<sub>1</sub>. Los ARA-II han demostrado ser fármacos antihipertensivos efectivos y seguros y, además, ejercen efectos beneficiosos independientes de su acción antihipertensiva en pacientes con insuficiencia cardiaca, diabetes mellitus tipo 2 y nefropatías. Sin embargo, existen diferencias en la estructura química, la afinidad receptiva y las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de estos fármacos. De hecho, recientemente se ha demostrado que los ARA-II ejercen acciones no relacionadas con el bloqueo de los receptores AT<sub>1</sub> y que, por tanto, son características de cada uno de estos fármacos. En este artículo comparamos el mecanismo de acción, las acciones, las características farmacocinéticas y las reacciones adversas de los 7 ARA-II comercializados (candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán). Existen diferencias farmacológicas entre los ARA-II que sugieren que no podemos hablar de un efecto de clase. Sin embargo, aún no disponemos de ensayos clínicos adecuadamente diseñados que comparen sus efectos a largo plazo.

**Palabras clave:** Receptor AT<sub>1</sub>. Antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub>. Hipertensión. Insuficiencia cardiaca. Diabetes mellitus. Farmacocinética.

### Pharmacological Properties of Angiotensin-II Receptor Antagonists. Do They All Belong to the Same Class of Drugs?

Angiotensin-II receptor antagonists or blockers (ARBs) form a class of drugs that block angiotensin-II AT<sub>1</sub> receptors and, thereby, any action of angiotensin II mediated by these receptors, irrespective of how the angiotensin II originates. In the presence of an ARB, angiotensin II can still activate AT<sub>2</sub> receptors, thereby inducing actions that counteract some of the effects mediated by AT<sub>1</sub> receptor stimulation. ARBs have been shown to be effective and safe antihypertensive drugs. However, their beneficial effects in patients with heart failure, type-2 diabetes and renal insufficiency extend beyond reducing blood pressure. There are differences between ARBs in chemical structure, receptor affinity, and pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. Moreover, each ARB induces specific characteristic additional effects that are not associated with AT<sub>1</sub>-receptor blockade. This article provides a comparison of the mechanisms of action, the main pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, the side effects, and the drug interactions of the seven currently available ARBs (i.e., candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan and valsartan). Although no adequate clinical trials have been carried out to compare the long-term effects of the different ARBs, sufficient pharmacological differences are known to exist between the various drugs to suggest that they may not all belong to a single class.

**Key words:** AT<sub>1</sub> receptor. AT<sub>1</sub> receptor antagonists. Hypertension. Heart Failure. Diabetes mellitus. Pharmacokinetics.

## INTRODUCCIÓN

En condiciones fisiológicas, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempeña un importante papel en la regulación de la presión arterial y de la

homeostasis hidrosalina. En condiciones patológicas, la activación del SRAA y el aumento de los valores tisulares de angiotensina II<sup>1-8</sup> (A-II) participan en la génesis de numerosos procesos cardiovasculares que aumentan la morbimortalidad del paciente, tales como la hipertensión arterial (HTA), la hipertrofia cardiaca, el remodelado cardiovascular, la nefropatía diabética, la cardiopatía isquémica o la insuficiencia cardiaca y renal<sup>1-6</sup>. Las acciones fisiopatológicas de la A-II son consecuencia de su interacción con receptores específicos localizados en la superficie de la membrana de las cé-

Correspondencia: Dr. J. Tamargo.  
Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina.  
Universidad Complutense.  
Avda. Complutense, s/n.  
28040 Madrid. España.  
Correo electrónico: jtamargo@med.ucm.es

lulas diana. Hoy sabemos que existen, al menos, 2 tipos de receptores, denominados AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub>. Los receptores AT<sub>1</sub> se distribuyen por todos los tejidos del adulto, en particular, en el corazón, los vasos, el riñón, el endotelio y el sistema nervioso central. Los AT<sub>2</sub>, que predominan en los tejidos fetales, disminuyen tras el nacimiento y en el adulto sano se encuentran en pequeñas cantidades en el riñón, las adrenales, el corazón, el cerebro, el útero y el testículo<sup>7</sup>. También se ha descrito la existencia de receptores AT<sub>3</sub>, activados por la angiotensina III<sup>2-8</sup>, y receptores AT<sub>4</sub>, activados por la angiotensina IV<sup>3-8</sup> en células endoteliales y musculares lisas vasculares, adrenales, el sistema nervioso central, el corazón y el riñón<sup>2,7</sup>. Aunque la función de los receptores AT<sub>4</sub> no es bien conocida, participan en la regulación del flujo cerebral y en procesos de aprendizaje<sup>2,7</sup>.

El hallazgo de que las principales acciones fisiopatológicas de la A-II están mediadas mediante la estimulación de los receptores AT<sub>1</sub> (tabla 1) fue la base para el desarrollo de fármacos capaces de bloquear específicamente estos receptores (antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II])<sup>1-4</sup>. En los últimos años,

ensayos clínicos controlados han demostrado que los ARA-II son los fármacos de elección en el tratamiento de la HTA, la insuficiencia cardiaca y la nefropatía de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Sin embargo, ante el número progresivamente creciente de ARA-II ya comercializados (fig. 1) o en fase de desarrollo clínico cabe preguntarse si existen diferencias entre ellos que permitan su selección ante un paciente determinado. Son muchas las familias de fármacos (p. ej., los bloqueadores betaadrenérgicos) en las que sus diferentes componentes presentan propiedades bien distintas. En este artículo, revisaremos las posibles diferencias en la potencia, el tipo de bloqueo producido, las acciones farmacológicas, las propiedades farmacocinéticas y el perfil de seguridad de los ARA-II actualmente comercializados.

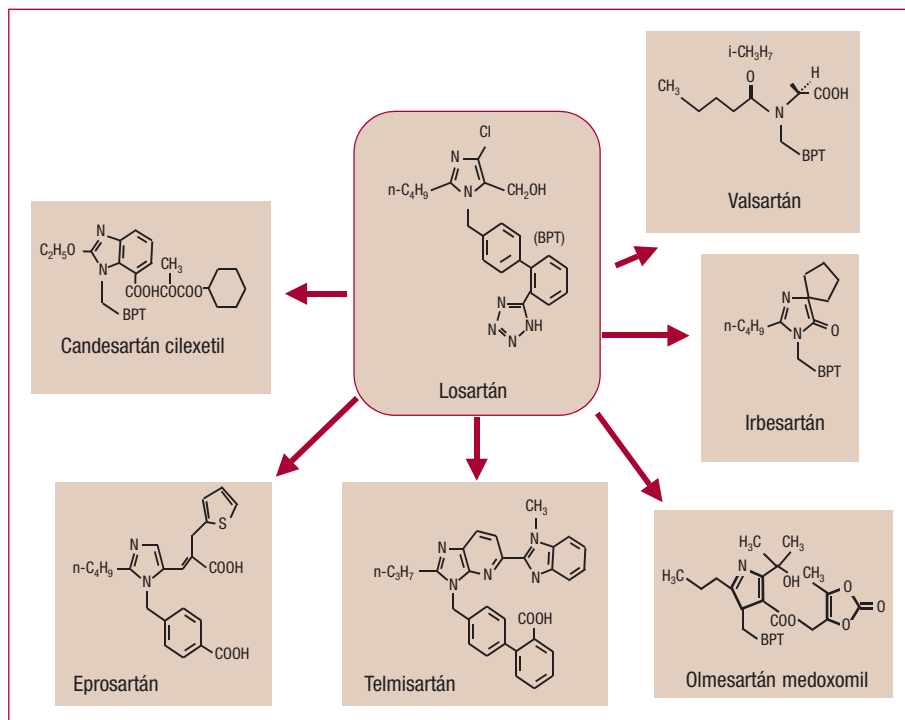
### MECANISMO DE ACCIÓN

Los ARA-II producen un bloqueo competitivo y selectivo de los receptores AT<sub>1</sub>, inhibiendo las acciones de la A-II mediadas por éstos, independientemente de cuál sea su vía de síntesis. Su afinidad por los recep-

**TABLA 1. Efectos de la A-II mediados por la estimulación de receptores AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub>**

Estimulación de los receptores AT <sub>1</sub>		Estimulación de los receptores AT <sub>2</sub>	
Vasos	Vasoconstricción arteriovenosa Estimula la liberación de catecolaminas, aldosterona, vasopresina y endotelina-1 Inhibe la expresión de la NOS3 y la actividad vasodilatadora del NO	Acciones renales	Vasoconstricción (eferente > aferente) Contracción y proliferación mesangial Aumenta la reabsorción tubular proximal de Na y la excreción de K
Corazón	Aumenta la [Ca] intravascular Aumenta la contractilidad y frecuencia cardíacas Aumento de las demandas miocárdicas de O <sub>2</sub>	Acciones proinflamatorias	Inhibición de la secreción de renina Activa monocitos/macrófagos Induce la expresión de COX, NF-κB, MCP-1, MC-SF, citocinas (IL-6, TNF-α) y moléculas de adhesión (VCAM e ICAM)
Tono simpático	Aumento del tono simpático central y periférico	Trombosis	Estimula la actividad NADPH y la oxidación de las LDL Estimula la expresión del TF y del PAI-1 Activa las plaquetas y aumenta su agregación
Canales iónicos	Aumento de la entrada de Ca a través de canales L y T		
Acciones centrales	Activación/bloqueo de canales de K Aumento del tono simpático Aumenta la liberación de vasopresina, ACTH, prolactina y LH Sed y apetito por la sal		
Acciones tróficas	Estimula la proliferación y migración de las CMLV Aumenta la producción de matriz extracelular (fibrosis) Activa las cinasas activadas por mitógenos (Erks, JNKs, p38) Aumenta la expresión de factores de crecimiento (PDGF, FGF-, IGF-1 y TGFβ1) y de la aldosterona sintasa (CYP11B2) Estimula la angiogénesis Hipertrofia, hiperplasia y remodelado cardiovascular	Acciones antitróficas	Acciones antiproliferativas Inhibición de la angiogénesis y la proliferación celular Aumento de la apoptosis Activación de colagenasas cardíacas
		Diferenciación celular	Diferenciación celular fetal y reparación tisular
		Vasodilatación	Aumento de la síntesis de NO y cininas
		Acciones renales	Aumento de la reabsorción tubular proximal de Na Inhibición de la secreción de renina
		Diuresis y natriuresis	
		Acciones centrales	Vasodilatación arteriolar cerebral Aumento de la conductancia al K Liberación de prostaglandinas E <sub>2</sub> /I <sub>2</sub> y NO Secreción de LH y somatostatina Actividad motora e información sensitiva

ACTH: hormona adrenocorticotropa; CMLV: células musculares lisas vasculares; COX: ciclooxigenasa; FGF-2: factor de crecimiento fibroblástico 2; ICAM/VCAM: moléculas de adhesión endotelial; IGF-1: factor de crecimiento tipo insulina; IL-6: interleucina-6; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LH: hormona luteinizante; MCP-1: proteína quimiotáctica de los monocitos; MC-SF: factor estimulador de las colonias de macrófagos; NADPH: nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato; NF-κB: factor nuclear kappa B; NO: óxido nítrico; NOS3: óxido nítrico sintasa endotelial; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno; PDGF: factor de crecimiento plaquetario; TF: factor tisular; TGFβ1: factor de crecimiento transformador beta 1; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.



**Fig. 1.** Estructura química de diversos antagonistas de los receptores de la angiotensina II. BPT: bifeniltetrazol.

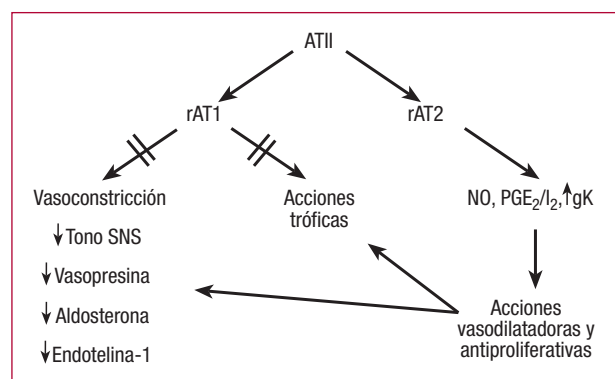
tores AT<sub>1</sub> es 10.000-30.000 veces mayor que por los AT<sub>2</sub>, por lo que a concentraciones fisiológicas no bloquean a los AT<sub>2</sub><sup>3,4,8-15</sup>. Sin embargo, no inhiben la actividad de la adenilil ciclasa o de la guanilil ciclasa, ni bloquean la entrada de Ca a través de los canales tipo-L o los receptores alfa y betaadrenérgicos, dopaminérgicos, adenosínicos, serotoninérgicos, muscarínicos, histaminérgicos, opiáceos o gabaérgicos<sup>1,3</sup>. Tampoco modifican la vasoconstricción producida por la vasopresina (que se inhibe por los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA]), ni la vasodilatación producida por la bradicinina (se potencia por los IECA).

En presencia de un ARA-II, la A-II sintetizada puede estimular los receptores AT<sub>2</sub>, que no se encuentran bloqueados y cuya expresión, además, puede haberse incrementado tras el bloqueo de los receptores AT<sub>1</sub> (fig. 2). La estimulación de los receptores AT<sub>2</sub> es importante ya que:

1. Aumenta la liberación de óxido nítrico (NO), bradicinina y prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>), que presentan propiedades vasodilatadoras y antiproliferativas<sup>1,2,7,16-18</sup>. De hecho, la respuesta presora de la A-II aumenta tras el bloqueo de los receptores AT<sub>2</sub> y la respuesta vasodilatadora de los ARA-II se asocia a un aumento en los valores renales de NO, bradicinina y guanósil monofosfato cíclico (GMPc); esta respuesta vasodilatadora desaparece tras el bloqueo de los receptores AT<sub>2</sub> con PD123319, de los receptores B<sub>2</sub> de la bradicinina o de la NO sintasa<sup>18</sup>. Igualmente, los efectos vasodilatadores producidos tras la estimulación de los receptores AT<sub>2</sub> lo-

calizados en las células endoteliales de las arterias coronarias de resistencia (160-500 μm de diámetro) humanas, se suprimen tras el bloqueo de la NO sintasa y de los receptores B<sub>2</sub><sup>19</sup>. Es decir, que la estimulación de los receptores AT<sub>2</sub> produce una respuesta vasodilatadora que se opone a la vasoconstricción mediada por la estimulación de los receptores AT<sub>1</sub>.

2. Inhibe el crecimiento y la proliferación de células musculares cardíacas<sup>20</sup> y lisas vasculares<sup>21</sup> y endoteliales<sup>22</sup>, induce la apoptosis de los fibroblastos<sup>23</sup> y activa diversas colagenasas. Estos efectos antiproliferativos, que están asociados a la inhibición de la vía de las cinasas activadas por mitógenos<sup>21</sup>, disminuyen la fibrosis



**Fig. 2.** Mecanismo de acción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II). gK: conductancia al potasio; NO: óxido nítrico; PG: prostaglandinas; rAT1/rAT2: receptores AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub> de la angiotensina II; SNS: sistema nervioso simpático.

cardiovascular y el remodelado cardiaco<sup>24,25</sup>, así como la formación de neointima en respuesta a la lesión vascular<sup>26</sup>; por el contrario, el bloqueo selectivo de los receptores AT<sub>2</sub> aumenta los efectos mitogénicos de la A-II sobre los miocitos cardiacos.

3. En el riñón produce vasodilatación de la arteriola aferente y participa en la reabsorción tubular proximal de Na por un mecanismo directo, mediado por el propio receptor, y a través de la activación de la vía NO-GMPc y de la conversión de la PGE<sub>2</sub> en PGF<sub>2</sub>α<sup>27</sup>. Por tanto, cuando se administra un ARA-II se produce una vasodilatación de la arteriola aferente (AT<sub>2</sub>) y de la eferente (AT<sub>1</sub>) que explica por qué, a diferencia de los IECA, los ARA-II no modifican la tasa de filtración glomerular.

4. Regula la activación del SRAA a través de la inhibición de la síntesis de renina<sup>28</sup>. Otras acciones mediadas por los receptores AT<sub>2</sub> se muestran en la tabla 1.

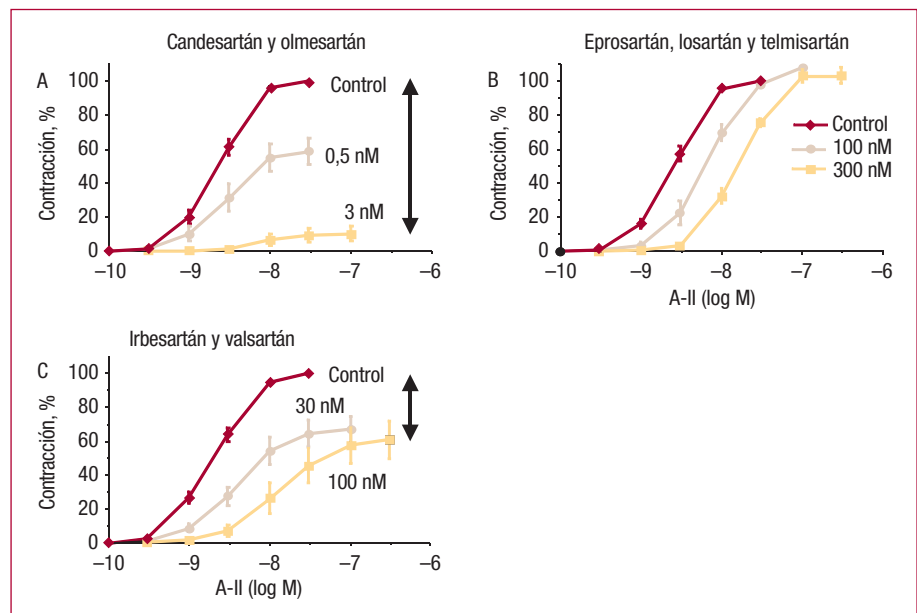
El papel de la estimulación de los receptores AT<sub>2</sub> se ha demostrado en ratones transgénicos en los que se suprime (AT<sub>2</sub><sup>-/-</sup>) y se sobreexpresan estos receptores<sup>7</sup>. Los ratones AT<sub>2</sub><sup>-/-</sup> presentan una presión arterial superior a la normal<sup>29</sup>, una disminución en los valores vasculares de bradicina (BK), NO y GMPc y un aumento de las respuestas presoras a la A-II<sup>18,28,30</sup>. Por el contrario, los que sobreexpresan los receptores AT<sub>2</sub> son normotensos, presentan una menor fibrosis perivascular y las respuestas vasoconstrictoras, presoras y cronotrópicas positivas de la A-II están inhibidas<sup>7,21,24,25,31</sup>; en modelos postinfarto de miocardio se preserva la función ventricular<sup>32</sup> y disminuye la fibrosis intersticial, pero no se afecta la hipertrofia cardiaca<sup>30,33</sup>. En cultivos celulares, la sobreexpresión de los receptores AT<sub>2</sub> inhibe la proliferación celular y la activación de las cinasas activadas por mitógenos producida por la A-II<sup>7,18,21,25,31,34</sup>.

## DIFERENCIAS ENTRE LOS DISTINTOS ARA-II

Desde un punto de vista farmacológico, las diferencias existentes entre los distintos ARA-II podrían ser: a) farmacodinámicas, que incluyen diferencias en su estructura, potencia, tipo de bloqueo, mecanismo de acción y efectividad clínica, y b) farmacocinéticas.

1. *Diferencias estructurales.* Los ARA-II pertenecen a 2 grupos químicos (fig. 1): a) bifeníltetrazoles, entre los que se incluyen losartán, valsartán, irbesartán y candesartán, y b) no bifeníltetrazoles, que incluyen eprosartán y telmisartán. Candesartán cilexetil y olmesartán medoxomilo son profármacos que se convierten durante el proceso de absorción en candesartán y olmesartán, respectivamente, mientras que losartán es un fármaco activo que se convierte en un metabolito activo, el E-3174, que en cultivos de células musculares lisas vasculares es 13 veces más potente que el losartán para bloquear los receptores AT<sub>1</sub> y para inhibir el crecimiento celular y el aumento de la concentración intracelular de Ca ([Ca]<sub>i</sub>) producidos por la A-II<sup>8,35</sup>; además, produce un tipo de bloqueo de los receptores AT<sub>1</sub> distinto del producido por el losartán (fig. 3) y presenta un menor volumen de distribución y una semivida más prolongada que la del losartán, y es causante de los efectos de éste.

2. *Diferencias en potencia y de selectividad.* Estudios de fijación realizados en membranas de distintos tejidos (hepatocitos de rata, aorta de conejo, pulmón de rata) permiten analizar la potencia de los ARA-II para desplazar a la [<sup>125</sup>I]A-II de su lugar de unión a los receptores AT<sub>1</sub> (Ki) y para inhibir en un 50% la amplitud de la respuesta vasoconstrictora en preparaciones vasculares aisladas (CI<sub>50</sub>). Como muestra la tabla 2, existen importantes variaciones en la potencia de los ARA-II, que ex-



**Fig. 3.** Distintos tipos de curvas dosis-respuesta de la angiotensina II de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

**TABLA 2. Diferencias en la afinidad ( $K_i$ ), potencia vasodilatadora (expresada como concentración que inhibe en un 50% la contracción inducida por la A-II en la aorta de rata [ $CI_{50}$ ]) y velocidad de disociación de los receptores  $AT_1$  de los antagonistas de los receptores  $AT_1$ . Modificada de Tamargo<sup>3</sup>**

Fármaco	$K_i$ (nM)	$CI_{50}$ (nM)	Velocidad de disociación (min)	Índice T/P
Candesartán	0,49-0,64	0,1	152	> 80
Eprosartán	1,4-3,9	9,43	–	70-85
E-3174	1,3-3,7	–	31	–
Irbesartán	0,8-1,5	8,5	17	70
Losartán	5-40	8,4	2,5	50-70
Olmesartán	0,8	–	–	60-80
Telmisartán	0,83-3,7	0,33	75	> 50
Valsartán	2,7-3,2	9,26	56	66

CI: concentración inhibitoria; Índice al T/P: índice pico/valle.

plican las marcadas diferencias en las dosis efectivas de estos fármacos<sup>3,8-15</sup>. En cualquier caso, su afinidad por el receptor  $AT_1$  se encuentra en el rango nanomolar, lo que confirma la gran potencia de los ARA-II para bloquear la unión de la A-II a sus receptores  $AT_1$ .

**3. Diferencias en el tipo de bloqueo.** En arterias aisladas, la adición de concentraciones crecientes de A-II al medio de incubación estimula los receptores  $AT_1$  y produce una respuesta vasoconstrictora que nos permite construir una curva dosis-respuesta (CDR) característica. Si tras incubar las arterias con un ARA-II repetimos la CDR, podemos ver que las curvas adoptan 3 morfologías bien distintas<sup>3,8-15,35</sup> (fig. 3). En presencia de dosis crecientes de losartán, eprosartán y telmisartán se produce un desplazamiento progresivo de la CDR de la A-II hacia la derecha, pero no se modifica la pendiente de las CDR y la A-II sigue produciendo una respuesta vasoconstrictora máxima. Estas características indican que estos fármacos se comportan como antagonistas competitivos y reversibles que presentan una rápida velocidad de disociación del receptor  $AT_1$  (tabla 2), ya que si eliminamos el fármaco del medio de incubación la A-II vuelve a producir su respuesta máxima al cabo de unos 15 min. En presencia de candesartán u olmesartán se observa cómo a medida que aumenta su concentración en el medio de incubación se produce una progresiva reducción del efecto máximo de la A-II y un desplazamiento de las CDR hacia abajo y hacia la derecha, de tal forma que la respuesta vasoconstrictora de la A-II se bloquea por completo. Si ahora eliminamos el fármaco y adicionamos A-II al medio de incubación, es necesario que transcurran varias horas para que la respuesta vasoconstrictora de la A-II vuelva a alcanzar su máximo. Ello indica que el candesartán se une con una alta afinidad por el receptor  $AT_1$ , pero se disocia del mismo muy lentamente. Los restantes ARA-II, incluido el metabolito E-3174, producen un desplazamiento progresivo de la CDR de la A-II hacia la derecha sin modificar

su pendiente, pero a la respuesta máxima de la A-II disminuye en un 30-50%<sup>3,8-15</sup>. Estas distintas morfologías se deben a la diferencias en la velocidad con la que cada ARA-II se disocia del receptor. Como se muestra en la tabla 2, la velocidad de disociación del losartán de los receptores  $AT_1$  es de 2,5 min, por lo que al añadir concentraciones crecientes de A-II se establece rápidamente un nuevo estado de equilibrio y se alcanza la respuesta máxima. En el otro extremo está candesartán, que se disocia muy lentamente (> 2 h), mientras que otros fármacos (valsartán e irbesartán) ocupan una situación intermedia. Teóricamente, un ARA-II que se libere muy lentamente del receptor  $AT_1$  tendría más posibilidades de controlar la presión a lo largo de las 24 h y tras la supresión del tratamiento permitiría que la presión arterial se recupere más lentamente que los ARA-II que se disocian muy rápidamente, aspectos que se han demostrado en modelos experimentales<sup>36</sup>.

## DIFERENCIAS EN SU EFECTIVIDAD CLÍNICA

### Efectos antihipertensivos

En pacientes hipertensos, los ARA-II disminuyen las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial<sup>14,6,8-15</sup>. Su efecto antihipertensivo depende de los valores tensionales previos al tratamiento; es tanto más marcado cuanto mayores sean éstos y en pacientes con hiponatremia, secundaria a restricción dietética de sodio o a la administración de altas dosis de diuréticos tiazídicos o del asa<sup>8-15,37,38</sup>, pero no guarda relación con la edad y el sexo del paciente. La disminución de la presión arterial alcanza su efecto máximo al cabo de unas 2-4 h y valores estables al cabo de 4-6 semanas, y se observa que todos los ARA-II presentan un índice pico/valle (T/P) > 0,5<sup>3</sup> (tabla 2), lo que indica que controlan la presión arterial a lo largo de 24 h tras la administración de una dosis diaria. Su efecto antihipertensivo no se acompaña de taquicardia refleja o de cambios en el volumen por minuto, no aparece tolerancia en tratamientos crónicos y no producen HTA de rebote tras suspender bruscamente el tratamiento.

En pacientes con HTA leve-moderada, los ARA-II revierten la hipertrofia ventricular<sup>39</sup> y el remodelado vascular<sup>40</sup>. Así, el tratamiento durante 1 año con losartán mejora la función endotelial y revierte el remodelado arteriolar (aumenta los diámetros interno y externo vascular y disminuye el cociente media/luz y la rigidez vascular), algo que no sucede en los pacientes tratados con atenolol<sup>41,42</sup>; más aún, si a los pacientes tratados con atenolol se les adiciona irbesartán se observa una mejoría en la estructura vascular y la función endotelial<sup>40,41</sup>. En pacientes con cardiopatía coronaria, los ARA-II mejoran la disfunción endotelial y la dilatación coronaria inducida por el aumento del flujo sanguíneo, lo que se ha atribuido al aumento de la disponibilidad de  $NO^4,6,40-44$ .

Los ARA-II no modifican el perfil lipídico, los valores plasmáticos de glucosa, insulina, potasio o creatini-

na y no producen retención hidrosalina, depresión, alteraciones del sueño o impotencia. Aumentan los valores plasmáticos y tisulares de renina, A-I y A-II, y disminuyen los de vasopresina, pero apenas si modifican los valores plasmáticos de aldosterona, lo que confirma que su secreción está modulada por rutas independientes de la A-II<sup>8-15</sup>. También normalizan el tono noradrenérgico, efecto que puede acompañarse de una disminución en los valores de catecolaminas circulantes.

**Tratamiento de la hipertensión arterial.** Los ARA-II son eficaces en el tratamiento de la HTA leve-moderada, particularmente en pacientes con asma o broncopatía obstructiva crónica, diabetes mellitus tipo 2, depresión, hiperuricemia, vasculopatías periféricas, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca<sup>4-6,8-15,37,38,45</sup>. Su asociación con tiacidas o diuréticos del asa, que activan el SRAA, aumenta la potencia antihipertensiva de cada fármaco por separado y, además, permite contrarrestar la hipopotasemia producida por estos diuréticos. En estudios comparativos su efectividad es similar a la de los IECA (captopril, enalapril, lisinopril), bloqueadores beta (atenolol), antagonistas del calcio (amlodipino, felodipino, nifedipino Oros) y tiacidas (hidroclorotiacida)<sup>8-15</sup>. Diversos ensayos clínicos han demostrado que candesartán, irbesartán, olmesartán y telmisartán son más efectivos que el losartán para reducir la presión arterial<sup>8-15</sup>. Dos metaanálisis han analizado las posibles diferencias en la actividad antihipertensiva de los ARA-II con resultados contradictorios. Mientras que un metaanálisis de 43 estudios concluía que todos los ARA-II presentan una similar eficacia antihipertensiva<sup>46</sup>, otro metaanálisis de los estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo realizados con losartán, valsartán, irbesartán y candesartán concluía que existen diferencias en la reducción de la presión arterial diastólica al final del intervalo inter-

dosis (al cabo de 24 h), que era de 5,6 (3,6-7,5) mmHg para el losartán, 5,8 (5,0-6,6) mmHg para el valsartán, 6,9 (5,9-7,9) mmHg para el irbesartán y 7,5 (6,1-8,9) mmHg para el candesartán (p = 0,014, candesartán frente a valsartán)<sup>47</sup>. Es decir, que en este metaanálisis sí se observaban diferencias entre los distintos ARA-II. Otro estudio que analizaba estudios comparativos entre ARA-II concluía que candesartán e irbesartán eran hipertensivos más efectivos que losartán<sup>48</sup>; además, mientras que los efectos del candesartán persistían claramente más allá de 24 h, los del losartán disminuían rápidamente. Otros hallazgos que avalan la posible existencia de diferencias en el efecto antihipertensivo de los ARA-II son que no todos ellos muestran un efecto antihipertensivo dependiente de la dosis y la existencia de diferencias en el valor del índice T/P (tabla 2).

### Estudios en pacientes con insuficiencia cardiaca

Diversos estudios han comparado los efectos de losartán, valsartán o candesartán con los de captopril y enalapril en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) o disfunción ventricular izquierda posinfarto de miocardio (IM), con resultados muy dispares (tabla 3). El estudio ELITE I (Evaluation of losartan in the elderly) comparaba los efectos de captopril (50 mg, 3 veces al día) y losartán (50 mg/día) en 722 pacientes mayores de 65 años, en clase funcional II-IV (fracción de eyección [FE] < 40%), tratados con digoxina y diuréticos y que no habían recibido un IECA<sup>49</sup>. Tras 44 semanas de seguimiento se comprobó que ambos fármacos producían cambios similares en la función renal (objetivo primario), pero el losartán disminuía (32%) la muerte/hospitalización por IC más que el captopril (el 9,4 frente al

**TABLA 3. Características y resultados de los estudios realizados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II en pacientes con insuficiencia cardiaca**

Estudio	n	Clase	FE funcional	Fármacos	Resultados
CHARM-Ad	2.548	NYHA II-IV II/III 24/73%	28%	C 24, E 17, Cp 82	Disminuye MCV u hospitalización por IC (15%), MCV (16%) y hospitalización por IC (17%)
Val-HeFT	5.016	NYHA II-IV II/III 62/36%	27%	V 320, Cp 150, E 17	No hay diferencias en mortalidad Disminuye morbimortalidad (17%)
CHARM-AI	2.028	NYHA II-IV II/III 48/48%	30%	C 24	Disminuye MCV u hospitalización por IC (23%), MCV (15%) y hospitalización por IC (32%)
ELITE-II	3.152	NYHA II-IV II/III 52/43%	31%	L 50, Cp 150	Sin diferencias en MT, muerte súbita o paradas resucitadas
OPTIMAAL	5.477	DVI Post-IM Killip I/II 32/57%	< 35%	L 50, Cp 150	Favorable a Cp: reducción de MT (13%), muerte súbita/parada cardiaca (19%), MCV (17%) IM fatal o no (ND)
VALIANT	14.703	DVI Post-IM Killip I/II 26/50%	35%	V 160, Cp 150 V 80 + Cp CV	Sin diferencias en mortalidad total o en morbimortalidad

C: candesartán (1 vez al día); Cp: captopril (3 veces al día); CV: cardiovascular; DVI: disfunción del ventrículo izquierdo; E: enalapril; FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardiaca; IM: infarto de miocardio; L: losartán (1 vez al día); Killip: clasificación de la insuficiencia cardiaca de Killip-Kimball; MCV: mortalidad cardiovascular; MT: mortalidad total; ND: sin diferencia significativa; NYHA: clasificación de la New York Heart Association; V: valsartán (2 veces al día). Las dosis indicadas son la dosis media en los pacientes del estudio.

13,2%;  $p = 0,075$ ). La disminución del riesgo se debía a la disminución de la mortalidad total (el 4,8 frente al 8,7%;  $p = 0,035$ ), aunque también disminuían las hospitalizaciones por cualquier causa en el grupo de losartán (el 22,2 frente al 29,7%). Sin embargo, en un estudio posterior (ELITE II) no se observaron diferencias en mortalidad total, muerte súbita/resucitación tras parada cardíaca u hospitalización por IC entre ambos tratamientos<sup>50</sup>. El estudio RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction trial) comparaba los efectos de candesartán (4, 8 y 16 mg/día), enalapril (10 mg/12 h) o la combinación de candesartán (4 y 8 mg/día) y enalapril<sup>51</sup>. Tras 43 semanas de tratamiento no se observaron diferencias en la tolerancia al ejercicio (objetivo primario). El estudio Val-HeFT (Valsartan in Heart Failure Trial) comparó en pacientes en clase funcional II-IV y diámetro diastólico del ventrículo izquierdo  $> 2,9$  cm/m<sup>2</sup>, los efectos de valsartán o placebo<sup>52</sup>. Tras 3 años de seguimiento, la mortalidad total era similar en ambos grupos, si bien el tratado con valsartán presentaba una reducción (el 28,8 frente al 32,1%,  $p = 0,009$ ) en la morbimortalidad, definida como parada cardíaca, hospitalización por IC y necesidad de administración por vía intravenosa (i.v.) de inotrópicos y vasodilatadores. Además, la incidencia de reacciones adversas y los abandonos eran menores en el grupo tratado con valsartán. Sin embargo, en los estudios Val-HeFT y ELITE II los efectos beneficiosos de los ARA-II desaparecían en los pacientes tratados con IECA y bloqueadores beta.

Otros 2 estudios evaluaron los ARA-II en pacientes con disfunción ventricular post-IM. El estudio OPTIMAAL (Optimal Trial in Myocardial Infarction With the Angiotensin II Antagonist Losartan) comparó los efectos de losartán y captopril, pero tras un seguimiento de 2,7 años no se observaron diferencias en la mortalidad total u hospitalización entre ambos fármacos, aunque el losartán era mejor tolerado (el 17 frente al 23% de abandonos en el grupo de captopril)<sup>53</sup>. El estudio VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction) comparó los efectos de valsartán, captopril y su combinación<sup>54</sup>. Tras 24,7 meses de seguimiento tampoco se encontraron diferencias en la mortalidad total entre los 3 grupos, aunque la combinación presentaba una mayor incidencia de reacciones adversas. Así pues, todos estos estudios demostraban que losartán y valsartán producen una mejoría clínica y hemodinámica similar a la de los IECA, pero no superan la reducción de la morbimortalidad producida por éstos.

El estudio CHARM (Candesartan Cilexetil in Heart Failure Reduction in Mortality and Morbidity), analizó los efectos de candesartán en 3 subestudios<sup>55</sup>: a) 2.548 pacientes con IC y FE  $\leq 40\%$  tratados con IECA, bloqueadores beta (55%), espironolactona (17%) e hipolipemiantes (41%) (CHARM Añadido)<sup>56</sup>; b) 2.028 pacientes con FE  $\leq 40\%$  e intolerancia a los IECA (CHARM Alternativo)<sup>57</sup>, y c) 3.025 con FE  $>$

40% no tratados con IECA (CHARM Preservado)<sup>58</sup>. Tras 37,7 meses de seguimiento, candesartán reducía la mortalidad cardiovascular ( $p = 0,006$ ) y las hospitalizaciones por IC ( $p < 0,0001$ ), manteniéndose este beneficio en pacientes tratados con IECA y bloqueadores beta. En los estudios CHARM Añadido y CHARM Alternativo, el candesartán reducía la morbimortalidad cardiovascular y en el CHARM Preservado, aunque no modificaba la mortalidad, sí reducía las hospitalizaciones por IC y la incidencia de diabetes de reciente comienzo.

Antes de sacar conclusiones, debemos señalar que existen importantes diferencias entre estos estudios:

1. Algunos carecían del tamaño muestral necesario para documentar diferencias entre grupos.

2. Unos comparaban un ARA-II con un IECA, otros analizaban los efectos de un ARA-II en pacientes que no toleraban el IECA y en otros, el ARA-II se añadía a pacientes tratados con un IECA o con un IECA y un bloqueador beta.

3. Se incluía a pacientes con distinta FE, clase funcional o antecedentes de cardiopatía isquémica; en Val-HeFT y ELITE-II predominaban pacientes en clase II y un 60% presentaba CI, mientras que en VALIANT y OPTIMAAL un 30% estaba en Killip I y todos tenían un IM previo.

4. Había diferencias importantes en la reducción de la presión arterial (una reducción mantenida de 2 mmHg reduce en un 7% la mortalidad por cardiopatía isquémica)<sup>52</sup>.

5. Se comparaban dosis de captopril y enalapril que habían demostrado en ensayos previos que disminuían la morbimortalidad del paciente con IC, con dosis de algunos ARA-II que, en ocasiones, es difícil saber sobre qué base se habían seleccionado. De hecho, en la actualidad el estudio HEAAL (Angiotensin II Antagonist Losartan) compara 50 frente a 150 mg de losartán en pacientes con intolerancia a los IECA.

De todo lo anterior podemos concluir que: a) no es posible extrapolar los resultados de un determinado estudio a la población general o a los restantes ARA-II; b) hasta la fecha sólo el candesartán ha demostrado que reduce la mortalidad en pacientes con IC sistólica tratados con IECA y bloqueadores beta; c) en pacientes con disfunción diastólica el candesartán disminuye la morbilidad, pero desconocemos el efecto de los restantes ARA-II, y d) los ARA-II son fármacos de elección en pacientes que no toleran los IECA o que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento estándar. Sin embargo, aún desconocemos los efectos de diversos ARA-II en pacientes con IC, la seguridad y la eficacia de los ARA-II en pacientes tratados con IECA, bloqueadores beta y espironolactona/eplerenona, o en pacientes con disfunción ventricular asintomática, y no disponemos de estudios comparativos entre los distintos ARA-II.

## Estudios en pacientes con nefropatías

Los ARA-II disminuyen la proteinuria y la glomeruloesclerosis en modelos animales de insuficiencia renal, asociada o no a diabetes; este efecto se asocia a una disminución de la fibrosis intersticial y en la expresión glomerular del ARNm del factor de crecimiento transformador beta 1 (TGF- $\beta$ 1), colágeno (tipos I, III y IV) y fibronectina<sup>1,4,8-16</sup>. En pacientes hipertensos no diabéticos y en pacientes con síndrome nefrótico, los ARA-II disminuyen la proteinuria y la fracción de filtración y mantienen la tasa de filtración glomerular<sup>59-62</sup>. Dos estudios han demostrado que en pacientes con DM2, normo o hipertensos, irbesartán (IRMA 2 [IRbesartan MicroAlbuminuria Type 2 Diabetes Mellitus in Hypertensive Patients])<sup>63</sup> y valsartán (MARVAL [Microalbuminuric Reduction With Valsartan])<sup>64</sup> reducen la progresión y/o normalizan la microalbuminuria; el beneficio del irbesartán era superior al del amlodipino, a pesar de que ambos fármacos producían una reducción similar de la presión arterial<sup>63</sup>. Otros 2 estudios demostraron que irbesartán (IDNT [Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial])<sup>65</sup> y losartán (RENAAL [Reduction of Endpoint in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus With the Angiotensin II Antagonist Losartan])<sup>66</sup> retrasaban la progresión de la nefropatía en pacientes con DM2; este efecto es independiente de la reducción de la presión arterial. Además, en pacientes con síndrome nefrótico, losartán era tan efectivo como enalapril para reducir (35-55%) la proteinuria<sup>67</sup>. Así pues, los 3 ARA-II hasta ahora ensayados ejercen un efecto nefroprotector, pero no disponemos de estudios comparativos que nos permitan conocer si alguno de ellos presenta ventajas sobre el resto.

## Acciones cerebrales

La A-II sintetizada en distintas áreas cerebrales (área postrema, órgano subfornical, eminencia media, órgano *vasculorum* de la lámina *terminalis*, núcleo paraventricular) participa en el control de la presión arterial, tanto por una acción directa o a través de un aumento del tono simpático, de la liberación de la vasopresina y del aumento de la ingesta de agua y sal. De hecho, la inyección de A-II en el órgano subfornical produce una mayor respuesta hipertensora que cuando se administra por vía i.v.

En ratas espontáneamente hipertensas que desarrollan un ictus (SHRSP), los ARA-II no modifican el flujo cerebral basal, pero desplazan su curva de autorregulación hacia valores inferiores de presión arterial<sup>68</sup>. En este modelo, el candesartán disminuía los signos de isquemia cerebral (p. ej., sacudidas, parálisis, convulsiones, pérdida de reflejos) y prolongaba la supervivencia de los animales<sup>69</sup>. En ratas normotensas en las que se ocluía la arteria cerebral media, el candesartán

aumentaba el flujo cerebral en la zona de penumbra isquémica, posiblemente por aumentar la circulación colateral y reducía el tamaño del infarto cerebral y el edema del hemisferio ipsilateral<sup>70</sup>. La administración intracerebroventricular de irbesartán, a dosis a las que no modificaba la respuesta presora de la A-II administrada por vía i.v., mejoraba la recuperación de la actividad cognitiva e inhibía el aumento de la expresión de proteínas c-fos/c-jun en la corteza y el hipocampo ipsilateral, que regulan la expresión de la proteína Bcl-2 y contribuyen a la apoptosis neuronal en las áreas cerebrales isquémicas<sup>71</sup>. En un modelo de isquemia cerebral global en ratas normotensas, el candesartán aumentaba la supervivencia de las neuronas CA1 del hipocampo (el 30 frente al 2% en el grupo placebo) y disminuía la producción de radical superóxido en estas neuronas<sup>72</sup>.

En estos modelos, se ha demostrado que existen importantes diferencias en la facilidad con que los distintos ARA-II atraviesan la barrera hematoencefálica. Así, la administración por vía subcutánea de candesartán disminuía la fijación de A-II en áreas cerebrales protegidas (núcleos paraventricular hipotalámico y del tracto solitario) o no (órgano subfornical, área postrema) por la barrera hematoencefálica<sup>69</sup>; además, la administración i.v. de candesartán o telmisartán inhibía durante 24 h los efectos de la A-II administrada directamente por vía intracerebroventricular o en el núcleo paraventricular, lo que confirma que ambos fármacos atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica<sup>73-75</sup>. Sin embargo, la administración oral de losartán apenas si inhibía, mientras que el irbesartán bloqueaba parcialmente, los efectos de la administración intracerebroventricular de A-II.

En el estudio LIFE<sup>76</sup>, que incluía a 9.000 pacientes hipertensos (presión arterial sistólica/diastólica [PAS/PAD] = 160-200/95-115 mmHg), el losartán reducía la incidencia de ictus en un 25%, un hallazgo que fue corroborado en el subestudio en el que se incluyó a pacientes con HTA sistólica aislada. Sin embargo, este efecto beneficioso no se observaba en los casi 500 pacientes de raza negra de este estudio. En el estudio SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), que comparaba los efectos del candesartán con el tratamiento estándar en 4.964 hipertensos ancianos (70-89 años, PAS/PAD = 160-179/90-99 mmHg), el candesartán reducía más la PAS/PAD (21,7/10,8 frente a 18,5/9,2 mmHg) y aunque no modificaba la incidencia de IM, la mortalidad cardiovascular o el deterioro de la función cognitiva, el grupo del ARA-II presentaba una menor incidencia de ictus no fatal (el 27,8%;  $p = 0,04$ )<sup>77</sup>. Recientemente, se ha demostrado que en 754 pacientes con HTA sistólica aislada, el candesartán reducía la incidencia de ictus, fatal o no, en un 42% ( $p = 0,049$ ) a pesar de la pequeña diferencia observada en la reducción de la PAS/PAD entre ambos grupos de tratamiento (22/6



frente a 20/5 mmHg en el grupo control)<sup>78</sup>. Estos resultados sugieren que los ARA-II podrían tener un lugar en la prevención del ictus en pacientes hipertensos ancianos. Por ello es necesario disponer en un futuro inmediato de ensayos clínicos que permitan conocer si los ARA-II pueden tener un papel en la patología cerebrovascular y si existen diferencias entre ellos.

### Efectos independientes del bloqueo de los receptores AT<sub>1</sub>

En los últimos años se ha descrito que los ARA-II producen efectos que son independientes del bloqueo de los receptores AT<sub>1</sub>, por lo que no es de extrañar que sólo los presenten determinados ARA-II. Aunque desconocemos la importancia clínica de estas acciones, podrían ser en un futuro la base para la selección de un determinado ARA-II. El conocimiento de estas acciones se inició al observarse que el losartán producía un efecto uricosúrico, que no producía su metabolito activo (E-3174) u otros ARA-II. A continuación, analizaremos algunas de las acciones de los ARA-II independientes del bloqueo de los receptores AT<sub>1</sub>.

*1. Efectos antiagregantes y fibrinolíticos.* Los receptores TP median las potentes acciones agregantes plaquetarias, vasoconstrictoras y broncoconstrictoras del tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). El losartán inhibe la vasoconstricción coronaria y pulmonar, así como la agregación plaquetaria inducidas por el U46619, un análogo del TXA<sub>2</sub><sup>79-81</sup>. Estas acciones, que también presenta el irbesartán<sup>81,82</sup>, persistían en arterias sin endotelio y en presencia de indometacina. Sin embargo, la inhibición de la agregación plaquetaria sólo se observaba a altas concentraciones (50 µM) de valsartán o EXP3174; el telmisartán exhibe una potencia intermedia entre losartán y valsartán y el candesartán es inefectivo<sup>81</sup>. Estos resultados sugieren que existen ciertos requerimientos estructurales para bloquear los receptores TP vasculares y plaquetarios<sup>81</sup>.

La A-II estimula la expresión de factor tisular (FT) y del inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) (tabla 1). En células musculares lisas arteriales, el candesartán inhibía la expresión de PAI-1, pero el losartán sólo lo hacía parcialmente<sup>83</sup>. En pacientes hipertensos tratados, el tratamiento durante 6 meses con eprosartán reducía la PAS y los valores plasmáticos de FT, la trombomodulina, fibrinógeno y PAI-1, a la vez que aumentaba los del activador tisular del plasminógeno (t-PA) más que el losartán<sup>84</sup>. En otro estudio también realizado en hipertensos, losartán, irbesartán y candesartán reducían los valores de FT; el candesartán es el más potente; además, candesartán e irbesartán, pero no losartán, reducían los valores de PAI-1<sup>85</sup>.

*2. Acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras.* La A-II exhibe propiedades proinflamatorias y estimula la producción de diversos marcadores de activación in-

nunológica, tanto en pacientes hipertensos como con IC (tabla 1). En pacientes hipertensos<sup>86</sup>, el enalapril, pero no el losartán, disminuía los valores de las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y vascular (VCAM-1), selectina E y proteína quimiotáctica de macrófagos (MCP-1). En otro estudio realizado en pacientes hipertensos, el candesartán disminuía los valores plasmáticos de malonilaldehído, mejoraba la respuesta vasodilatadora al aumento de flujo sanguíneo (un índice de disfunción endotelial) y reducía los valores plasmáticos de MCP-1, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e inhibidor del PAI-1; estos cambios son independientes de la reducción de la PAS/PAD<sup>85</sup>. Estos resultados indican que, en pacientes hipertensos, el candesartán mejora la disfunción endotelial, la fibrinólisis y reduce el estrés oxidativo y diversos marcadores proinflamatorios.

En pacientes con CI<sup>87</sup>, el losartán aumentaba la expresión de L-selectina en leucocitos, pero no modificaba los valores plasmáticos o de expresión leucocitaria de diversas moléculas de adhesión (ICAM-1 y 2, VCAM-1, moléculas de adhesión de plaquetas-células endoteliales o PECAM-1 y leucocito-endotelial tipo 1 o ELAM-1). Por el contrario, el tratamiento durante 3,5 meses con candesartán reducía los valores plasmáticos de TNF-α, interleucina-6 (IL-6), ICAM-1, VCAM-1 y péptido natriurético ventricular (BNP) en pacientes con IC<sup>88</sup>. Estas diferencias sugieren que existen variaciones en las propiedades proinflamatorias de los distintos ARA-II tanto en pacientes hipertensos como con IC. El olmesartán también inhibe los valores de IL-6, TNF-α, MCP-1 y proteína C reactiva en pacientes hipertensos<sup>89</sup>. La A-II induce la expresión del ARNm de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y la síntesis de TXA<sub>2</sub> y PGF<sub>2</sub>α, efectos que son inhibidos por losartán y E-3174<sup>89</sup>. Recientemente, se ha descrito que losartán inhibe la COX-2 y que, a altas concentraciones, inhibe las fosfodiesterasas 3 (cardiaca) y 4 (pulmonar)<sup>90</sup>. Sin embargo, dada la controversia sobre las repercusiones cardiacas de la inhibición de la COX-2 y/o de la fosfodiesterasa 3, la importancia de estas propiedades deberá analizarse en detalle.

*3. Efectos en los receptores PPAR.* Recientes estudios han demostrado que algunos ARA-II lipofílicos (telmisartán) actúan como agonistas parciales (producen un 25-30% de la activación máxima) de la isoforma gamma del receptor activador de la proliferación de peroxisomas (PPARγ)<sup>91</sup>. Esta acción, que se acompaña de una mejoría del metabolismo hidrocárbónico y lipídico, podría explicar los efectos beneficiosos en pacientes con DM2 y la menor incidencia de diabetes de reciente comienzo observada con los ARA-II.

*4. Efectos cardiacos.* Los ARA-II no modifican la contractilidad, la frecuencia o la velocidad de conducción intracardiaca o los intervalos PR, QRS y QT del ECG<sup>8-15,92</sup>. Sin embargo, en 2 estudios realizados en hipertensos, con o sin hipertrofia cardiaca, el irbesartán reducía la dispersión del intervalo QT superior a la pro-

ducida por atenolol<sup>93</sup> y amlodipino<sup>94</sup>, a pesar de que los 3 fármacos producen una reducción similar de la presión arterial. La reducción de la dispersión del intervalo QTc no se relacionaba con cambios en la presión arterial, la frecuencia cardíaca o en el grado de regresión de la hipertrofia ventricular.

En ratas sometidas a ligadura coronaria, el candesartán prevenía el remodelado ventricular post-IM, la activación del factor de transcripción AP-1 y del factor nuclear NF-κB, y reducía los ARNm de los péptidos natriuréticos auriculares y colágenos tipo I y III<sup>95</sup>. Igualmente, en un modelo de IC, candesartán normalizaba la actividad de la ATPasa Ca-dependiente del retículo sarcoplásmico (SERCA2) y del fosfolambano, efectos que se asociaban a un aumento de la función ventricular izquierda<sup>96</sup>. En pacientes con IC y FE preservada (> 40%), el candesartán inhibe la actividad nerviosa simpática y mejora la función ventricular, disminuyendo las concentraciones plasmáticas de noradrenalina y el volumen telediastólico ventricular izquierdo<sup>97</sup>. Todas estas acciones del candesartán podrían explicar sus efectos beneficiosos en los pacientes del estudio CHARM.

— *Acciones antiarrítmicas.* En un modelo de fibrilación auricular (FA) inducido en perros sometidos a estimulación auricular rápida, la A-II producía un acortamiento del período refractario auricular y la pérdida de la acomodación de la refractariedad a la frecuencia cardíaca; estos efectos se inhiben con candesartán y captopril<sup>98</sup>. Además, el candesartán disminuía la fibrosis auricular, mejoraba la velocidad de conducción intraauricular y acortaba la duración de los episodios de FA, lo que sugería que podría prevenir el remodelado estructural auricular<sup>99</sup>. En un estudio pionero, Madrid et al<sup>100</sup> demostraron que el irbesartán reducía las recurrencias en pacientes con FA persistente tratados con amiodarona y resultados similares se han obtenido en pacientes hipertensos tratados con losartán<sup>101</sup> y en pacientes con IC tratados con candesartán<sup>102</sup> o valsartán<sup>103</sup>. Sin embargo, los resultados de estos 3 últimos estudios fueron analizados a posteriori, por lo que necesitamos disponer de resultados en estudios diseñados específicamente para analizar el efecto de los ARA-II en pacientes con FA.

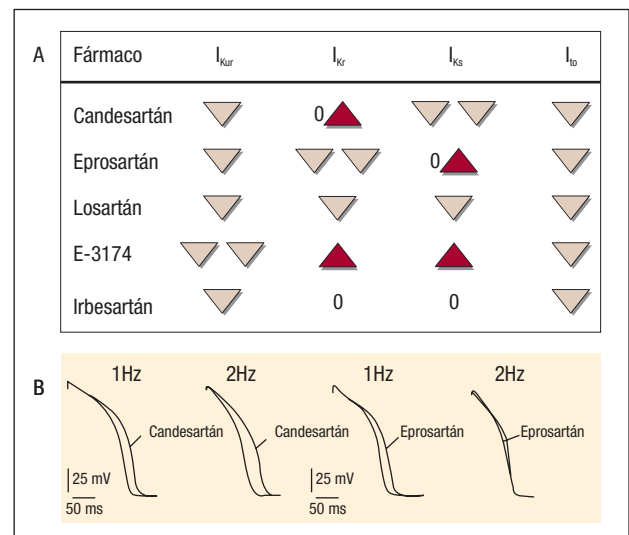
Con el fin de conocer si los ARA-II eran capaces de modificar el remodelado eléctrico cardíaco, nuestro grupo ha estudiado los efectos de diversos ARA-II en las corrientes de salida de K: transitoria- $I_{to}$ , componentes ultrarrápido ( $I_{Kur}$ ), rápido ( $I_{Kr}$ ) y lento ( $I_{Ks}$ ) de la corriente rectificadora tardía<sup>100,104-106</sup>. Los resultados obtenidos (fig. 4A) indican que cada ARA-II presenta un perfil de bloqueo distinto de las corrientes de potasio repolarizantes humanas y que sus efectos no pueden atribuirse al bloqueo de los receptores  $AT_1$ . Esta última afirmación se basa en 3 hechos: no había A-II en el medio, no se observaba una relación entre la potencia para bloquear los receptores  $AT_1$  y la necesaria para bloquear las corrientes de K y algunos ARA-II ejercían acciones opues-

tas en algunas corrientes iónicas (losartán y E-3174 sobre la  $I_{Kr}$ ). Sorprendentemente, el irbesartán bloqueaba selectivamente las 2 corrientes,  $I_{to}$  e  $I_{Kur}$ , que determinan la repolarización auricular, mientras que no modificaba las corrientes  $I_{Kr}$  e  $I_{Ks}$ ; este perfil permitiría explicar sus efectos en la FA crónica<sup>100</sup> y predecir que su riesgo proarrítmico ventricular debería ser mínimo. También comprobamos que estos cambios tenían su traducción *in vivo* y que, de nuevo, los ARA-II se comportaban de forma bien distinta. Así, candesartán y telmisartán prolongaban la duración de los potenciales de acción ventriculares a frecuencias lentas; pero al aumentar la frecuencia de estimulación el efecto del candesartán persistía, mientras que el del telmisartán desaparecía (*reverse use-dependence*) (fig. 4B). Estos efectos electrofisiológicos, unidos a sus propiedades vasodilatadoras, antiagregantes y profibrinolíticas, avalan la posible utilización de los ARA-II en pacientes con FA.

### DIFERENCIAS EN SUS PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Las principales características farmacocinéticas de los ARA-II se resumen en la tabla 4<sup>3,4,8-15,107</sup>.

El candesartán cilexetil es un profármaco que se hidroliza rápidamente en la pared intestinal y en el hígado ya es un metabolito activo (candesartán). La absorción es rápida y alcanza concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ) a las 3-4 h de su administración. Se une a proteínas plasmáticas en un 99%, presenta una semivida de 9 h y se elimina sin biotransformar por vía renal (56%) y fecal (26%); el resto (17%) se biotransforma en el hígado.



**Fig. 4.** A: efectos de diversos antagonistas de los receptores de la angiotensina II en las corrientes de salida de potasio que determinan la repolarización cardíaca. Corriente transitoria- $I_{to}$ , componentes ultrarrápido ( $I_{Kur}$ ), rápido ( $I_{Kr}$ ) y lento ( $I_{Ks}$ ) de la corriente rectificadora tardía. B: efectos del candesartán y el eprosartán en los potenciales de acción registrados en músculos papilares ventriculares estimulados a 2 frecuencias de estimulación, 1 y 4 Hz.

**TABLA 4. Características farmacocinéticas de los antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub> de la angiotensina II**

	Candesartán	Eprosartán Cilexetil	Irbesartán	Losartán	Olmesartán	Telmisartán medoxomilo	Valsartán
Profármaco	Sí	No	No	No	Sí	No	No
Biodisponibilidad (%)	42	15	60-80	33	25	50	23
Semivida (h)	9	5-7	12-17	0,5-2	14	24	6-9
T <sub>máx</sub> (h)	3-4	1-2	1,5-2	0,5-2	1,5-2,5	2-31-2	
UPP (%)	99	98	95	99	99	99	95
Vd (l/kg)	0,1	0,18	0,7-1,2	0,5	0,3	7	0,25
Metabolito activo	Candesartán	No	No	EXP3174	Olmesartán	No	No
Eliminación renal (%)	30	7	20	30	35-50	2	15
Eliminación biliar (%)	60	90	80	70	50-65	98	85
Dosis (mg/día)	4-32	600	75-300	12,5-100	10-40	40-80	80-160

T<sub>máx</sub>: tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>); UPP: unión a proteínas plasmáticas; Vd: volumen de distribución.

do por el citocromo P450 CYP2C9 en metabolitos inactivos. En ancianos aumentan (50-80%) las C<sub>máx</sub> y el área bajo la curva de los valores plasmáticos (AUC), aunque ello no parece tener repercusión clínica. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina [Cl<sub>cr</sub>] < 30 ml/min) o con insuficiencia hepática leve o moderada, aumentan las C<sub>máx</sub>, por lo que se recomienda reducir la dosis inicial de candesartán a 2 mg/día.

El eprosartán se absorbe de forma incompleta por vía oral (biodisponibilidad 15%), alcanzando su C<sub>máx</sub> al cabo de 1-2 h. Se une en un 98% a proteínas plasmáticas y presenta una semivida de 5-7 h. El fármaco no se biotransforma por el sistema citocromo P450, por lo que un 90% de la dosis administrada se elimina sin modificar por heces y un 10% por vía renal. Sus C<sub>máx</sub> aumentan en pacientes con insuficiencia renal grave (Cl<sub>cr</sub> < 30 ml/min) y con insuficiencia hepática.

El irbesartán se absorbe de forma rápida y completa por vía oral y su biodisponibilidad (60-80%) no se modifica por alimentos, antiácidos o cimetidina, alcanzando su C<sub>máx</sub> al cabo de 1,5-2 h. Se une en un 95% a proteínas plasmáticas y se biotransforma en el hígado, donde sufre procesos de oxidación (citocromo P450 CYP2C9) y glucuronización. Presenta una semivida de 15-17 h y se elimina en forma de metabolitos inactivos por la bilis (80%) y la orina (20%). No es necesario reajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada, aunque se recomienda reducir la dosis inicial en pacientes ancianos.

El losartán se absorbe bien por vía oral, pero sufre un importante efecto de primer paso hepático, por lo que su biodisponibilidad es sólo del 33%, y alcanza su C<sub>máx</sub> al cabo de 1 h. Se une en un 99% a proteínas plasmáticas y se biotransforma rápidamente en el hígado por el citocromo P450 (CYP 3A4 y CYP 2C9); el 14% de la dosis administrada se convierte en un metabolito activo, el E-3174. Éste alcanza su C<sub>máx</sub> al cabo de 2-4 horas y presenta un aclaramiento renal más lento (0,4 frente a 1,1 ml/s) y una semivida más prolongada (9 h) que el losartán, por lo que es la causa de muchas de las acciones de éste. El losartán se elimina por vía biliar (≈65%

en heces) y por secreción tubular renal (35%), aunque menos del 5% se encuentra de forma inalterada en orina. En pacientes con cirrosis hepática, las concentraciones de losartán y E-3174 son, respectivamente, 5 y 1,7 veces mayores que en sujetos sanos, por lo que se recomienda reducir la dosis de losartán a la mitad; sin embargo, no es necesario reajustar la dosis en pacientes con la insuficiencia renal.

El olmesartán medoxomil es un profármaco que en la pared intestinal sufre una rápida desesterificación y se convierte en su metabolito activo, el olmesartán. Presenta una biodisponibilidad oral del 25%, y alcanza por esta vía su C<sub>máx</sub> al cabo de 2 h. Se une en un 99% a proteínas plasmáticas, se excreta sin biotransformar por vía biliar (50-65%) y renal (35-50%) y presenta una semivida de unas 14 h.

El telmisartán se absorbe rápidamente por vía oral (biodisponibilidad = 43%), alcanza su C<sub>máx</sub> al cabo de 0,5-1 h. Se une en un 99% a proteínas plasmáticas y se biotransforma en el hígado en metabolitos inactivos; el 98% de la dosis administrada se elimina por vía fecal, por lo que no es preciso reajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada; su semivida es de 24 h. En pacientes con insuficiencia hepática u obstrucción biliar, la biodisponibilidad del telmisartán alcanza el 100% y las concentraciones plasmáticas aumentan marcadamente, por lo que la dosis debe reducirse por debajo de 40 mg/día o incluso puede ser necesario cambiar de ARA-II.

El valsartán se absorbe bien, pero de forma muy variable, por vía oral (biodisponibilidad ≈23%); alcanza su C<sub>máx</sub> al cabo de 1-2 h. Se une en un 95% a proteínas plasmáticas y se elimina por heces (85%) y orina (15%); su semivida es de 6-9 h. No es necesario reajustar la dosis de valsartán en pacientes con Cl<sub>cr</sub> > 20 ml/min, pero en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, la dosis diaria no deberá superar los 80 mg.

En conclusión, existen importantes diferencias en las propiedades farmacocinéticas de los ARA-II, aunque hasta la fecha estas diferencias no se han traducido en cambios de importancia clínica.

## REACCIONES ADVERSAS

En ensayos clínicos controlados, los ARA-II presentan una excelente tolerancia clínica; la incidencia de reacciones adversas y de abandonos es similar a la del grupo placebo<sup>3-5,8-15,108</sup>. No hay diferencias en la incidencia de reacciones adversas en función de la edad, el sexo o la dosis de fármaco y, a diferencia de los IECA, no producen tos. Esta excelente tolerancia convierte a los ARA-II en una importante alternativa terapéutica en pacientes hipertensos, con DM2 o IC y explica por qué hasta la fecha no se han descrito diferencias en la incidencia de reacciones adversas entre los distintos ARA-II. Sin embargo, todos los ARA-II disminuyen el tono de la AT<sub>2</sub>, la presión capilar glomerular y el filtrado glomerular, y pueden producir un aumento en las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina en pacientes con estenosis renal bilateral o con estenosis de la arteria renal con riñón único. También se han descrito casos aislados de edema de los labios, periorbitario y de la lengua, aunque un reciente metaanálisis sugiere que la incidencia real de esta reacción puede ser muy superior a la que se pensaba<sup>4,109</sup>. En pacientes con función renal normal no se han encontrado diferencias en la incidencia de hiperpotasemia entre dosis equipotentes para reducir la presión arterial de lisinopril y valsartán, pero en pacientes con función renal deprimida (tasa de filtración glomerular  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la incidencia de hiperpotasemia era mayor con el IECA<sup>110</sup>. No se ha establecido la seguridad y eficacia de los ARA-II en pacientes pediátricos, aunque en un estudio realizado en niños y adolescentes hipertensos (6-16 años), las características farmacocinéticas del irbesartán son similares a las observadas en adultos<sup>111</sup>.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los alimentos no modifican las concentraciones plasmáticas de candesartán, irbesartán u olmesartán, pero retrasan la absorción y disminuyen las C<sub>máx</sub> de losartán (5-10%) y telmisartán (10-20%); también disminuyen la biodisponibilidad, las C<sub>máx</sub> y el AUC (3,5%) del valsartán, aunque al cabo de 8 h se alcanzan concentraciones plasmáticas similares a las obtenidas en ausencia de alimentos. Por el contrario, los alimentos grasos aumentan las C<sub>máx</sub> y el AUC de eprosartán en el 80 y el 55%, respectivamente. La incidencia de hiperpotasemia aumenta si los ARA-II se asocian a IECA, diuréticos ahorradores de K (espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de K o fármacos que liberan este catión (heparina). Existe evidencia de que los antiinflamatorios no esteroideos pueden inhibir las acciones vasodilatadoras y natriuréticas de los ARA-II, pero éste es un aspecto poco estudiado. El efecto antihipertensivo de los ARA-II aumenta cuando se asocian con otros agentes antihipertensivos, y cuando se combinan con tiacidas o diuréticos del asa contrarrestan la hipopotasemia que estos diuréticos producen.

Candesartán, eprosartán, olmesartán y telmisartán no se biotransforman a través del sistema citocromo P450<sup>10,12,13,15</sup>, por lo que no presentan interacciones clínicas con fármacos que se metabolizan por esta vía. Las vías metabólicas del valsartán son mal conocidas, aunque tampoco implican el citocromo P450. Por el contrario, losartán<sup>8</sup> e irbesartán<sup>9</sup> se biotransforman a través del CYP2C9 (y de CYP3A4 el losartán). El fluconazol inhibe este citocromo y aumenta las concentraciones plasmáticas de losartán y disminuye la síntesis de su metabolito E-3174<sup>8,107</sup>. La cimetidina aumenta (18%) las concentraciones plasmáticas del losartán, pero no las del E-3174 y no altera la semivida de ambos fármacos, por lo que se piensa que esta interacción carece de importancia clínica y no obliga a modificar la pauta de tratamiento<sup>8,107</sup>. El irbesartán aumenta (63%) el AUC del fluconazol, pero se desconoce la relevancia clínica de esta interacción<sup>9</sup>. El telmisartán aumenta la digoxinemia (20-49%), que debe monitorizarse en pacientes que reciban esta combinación, mientras que puede disminuir las concentraciones plasmáticas de warfarina<sup>12</sup>. En un futuro próximo deberían analizarse con mayor detalle las posibles diferencias en las interacciones de los distintos ARA-II.

## PERSPECTIVAS FUTURAS

Los ARA-II inhiben los efectos fisiopatológicos de la A-II mediados a través de los receptores AT<sub>1</sub>, independientemente de cuál sea su vía de síntesis. Además estimulan los receptores AT<sub>2</sub> y exhiben propiedades independientes del bloqueo de los receptores AT<sub>1</sub>. A lo largo de este capítulo hemos visto que existen diferencias: a) en la afinidad, la potencia y el tipo de bloqueo producidos; b) en sus propiedades farmacológicas, alguna de las cuales parece no estar relacionada con el bloqueo de los receptores AT<sub>1</sub>, y c) en sus propiedades farmacocinéticas. No parece, por tanto, que podamos hablar de un efecto de clase y que posiblemente estamos ante fármacos con propiedades distintas. Sin embargo, no disponemos de ensayos clínicos controlados a largo plazo en los que se haya comparado la eficacia y seguridad de los ARA-II, por lo que desconocemos si las diferencias observadas en modelos experimentales podrían en un futuro decidir la selección de un determinado ARA-II en un paciente con una afección dada. Ése es el reto futuro, realizar estudios comparativos entre los distintos ARA-II a fin de conocer el valor clínico de las diferencias observadas en modelos experimentales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev.* 1993;45:206-51.
2. Griendling K, Lassègue B, Alexander R. Angiotensin receptors and their therapeutic applications. *Annu Rev Pharmacol.* 1996;36:281-306.

3. Tamargo J. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. *Med Clin (Barc)*. 2000;114:S6-12.
4. Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation*. 2001;103:904-12.
5. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *J Hypertens*. 2005;23:S9-17.
6. Schiffrin EL. Vascular and cardiac benefits of angiotensin receptor blockers. *Am J Med*. 2002;113:409-18.
7. De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International Union of Pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev*. 2000;52:415-72.
8. Goa KL, Wagstaaff AJ. Losartan. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the treatment of hypertension. *Drugs*. 1996;51:820-45.
9. Croom KF, Curran MP, Goa KL, Perry CM. Irbesartan: a review of its use in hypertension and in the management of diabetic nephropathy. *Drugs*. 2004;64:999-1028.
10. Abbot KC, Trespalacios FC, Agodoa LY, Taylor AJ, Bakris GL. Beta-Blocker use in long-term dialysis patients: association with hospitalized heart failure and mortality. *Arch Intern Med*. 2004;164:2465-71.
11. Tamargo J. Eprosartán, un nuevo antagonista de los receptores de la angiotensina II. *Hipertensión*. 2001;18:S19-36.
12. Sharpe M, Jarvis B, Goa KL. Telmisartan: a review of its use in hypertension. *Drugs*. 2001;61:1501-29.
13. Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension. *Drugs*. 2002;62:1253-87.
14. Wellington K, Faulds DM. Valsartan/hydrochlorothiazide: a review of its pharmacology, therapeutic efficacy and place in the management of hypertension. *Drugs*. 2002;62:1983-2005.
15. Unger T, McInnes GT, Neutel JM, Bohm M. The role of olmesartan medoxomil in the management of hypertension. *Drugs*. 2004;64:2731-9.
16. Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension*. 1999;33:613-21.
17. Jaiswal N, Diz DI, Tallant EA, Khosla MC, Ferrario CM. The non-peptide angiotensin II antagonist DuP 753 is a potent stimulus for prostacyclin synthesis. *Am J Hypertens*. 1991;4:228-33.
18. Siragy HM. Angiotensin receptor blockers: how important is selectivity? *Am J Hypertens*. 2002;15:1006-14.
19. Batenburg WW, Garrelds IM, Bernasconi CC, Juillerat-Jeanerret L, Van Kats JP, Saxena PR, et al. Angiotensin II type 2 receptor-mediated vasodilation in human coronary microarteries. *Circulation*. 2004;109:2296-301.
20. Booz GW, Baker KM. Role of type 1 and type 2 angiotensin receptors in angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Hypertension*. 1996;28:635-40.
21. Nakajima M, Hutchinson HG, Fujinaga M, Hayashida W, Morishita R, Zhang L, et al. The angiotensin II type 2 (AT<sub>2</sub>) receptor antagonized the growth effects of the AT<sub>1</sub> receptor: gain-of-function study using gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:10663-7.
22. Stoll M, Steckelings UM, Paul M, Bottari SP, Metzger R, Unger T. The angiotensin AT<sub>2</sub> receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J Clin Invest*. 1995;95:651-7.
23. Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Molecular and cellular mechanism of angiotensin II-mediated apoptosis. *Endocr Res*. 1998;24:307-14.
24. Ohkubo N, Matsubara H, Nozawa Y, Mori Y, Murasawa S, Kijima K, et al. Angiotensin type 2 receptors are reexpressed by cardiac fibroblasts from failing myopathic hamster hearts and inhibit cell growth and fibrillar collagen metabolism. *Circulation*. 1997;96:3954-62.
25. Masaki H, Kurihara T, Yamaki A, Inomata N, Nozawa Y, Mori Y, et al. Cardiac-specific overexpression of angiotensin II AT<sub>2</sub> receptor causes attenuated response to AT<sub>1</sub> receptor-mediated pressor and chronotropic effects. *J Clin Invest*. 1998;101:527-35.
26. Suzuki J, Iwai M, Nakagami H, Wu L, Chen R, Sugaya T, et al. Role of angiotensin II-regulated apoptosis through distinct AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> receptors in neointimal formation. *Circulation*. 2002;106:847-53.
27. Arima S, Endo Y, Yaoita H, Omata K, Ogawa S, Tsunoda K, et al. Possible role of P-450 metabolite of arachidonic acid in vasodilator mechanism of angiotensin II type 2 receptor in the isolated microperfused rabbit afferent arteriole. *J Clin Invest*. 1997;100:2816-23.
28. Siragy HM, Xue C, Abadir P, Carey RM. Angiotensin subtype-2 receptors inhibit renin biosynthesis and angiotensin II formation. *Hypertension*. 2005;45:133-7.
29. Hein L, Barsh GS, Pratt RE, Dzau VJ, Kobika BK. 1995 Behavioral and cardiovascular actions of disrupting the angiotensin II type II receptor gene in mice. *Nature*. 1995;377:744-7. Erratum in: *Nature*. 1996;380:366.
30. Kurisu S, Ozono R, Oshima T, Kambe M, Ishida T, Sugino H, et al. Cardiac angiotensin II type 2 receptor activates the kinin/NO system and inhibits fibrosis. *Hypertension*. 2003;41:99-107.
31. Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptors in cardiovascular and renal diseases. *Circ Res*. 1998;83:1182-91.
32. Yang Z, Bove CM, French BA, Epstein FH, Berr S, DiMaria JM, et al. Angiotensin II type 2 receptor over-expression preserves left ventricular function after myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106:106-11.
33. Wu L, Iwai M, Nakagami H, Chen R, Suzuki J, Akishita M, et al. Effect of angiotensin II type 1 receptor blockade on cardiac remodeling in angiotensin II type 2 receptor null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:49-54.
34. Tsutsumi Y, Matsubara H, Masaki H, Kurihara H, Murasawa S, Takai S, et al. Vascular smooth muscle-targeted over-expression of angiotensin II type 2 receptor causes endothelium-dependent depressor and vasodilative effects via activation of the vascular kinin system. *J Clin Invest*. 1999;104:855-64.
35. Sachinidis A, Ko Y, Weisser P, Meyer zu Brickwedde MK, Dusing R, Christian R, et al. EXP3174, 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.
36. Ojima M, Inada Y, Shibouta Y, Wada T, Sanada T, Kubo K, et al. Candesartan (CV-11974) dissociates slowly from the angiotensin AT<sub>1</sub> receptor. *Eur J Pharmacol*. 1997;319:137-46.
37. Mancia G. Clinical differences among angiotensin II receptor antagonists. *Blood Press Suppl*. 2001;10:19-24.
38. Smith DH. Strategies to meet lower blood pressure goals with a new standard in angiotensin II receptor blockade. *Am J Hypertens*. 2002;15:108-14.
39. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieler RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003;115:41-6.
40. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation*. 2000;101:1653-9.
41. Schiffrin EL, Park JB, Pu Q. Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function. *J Hypertens*. 2002;20:71-8.
42. Park JB, Intengan HD, Schiffrin EL. Reduction of resistance artery stiffness by treatment with the AT<sub>1</sub>-receptor antagonist losartan in essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2000;1:40-5.
43. Prasad A, Halcox JPJ, Waclawiw MA, Quyyumi AA. Angiotensin type 1 receptor antagonism reverses abnormal coronary vasomotion in atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1089-95.
44. Prasad A, Tupas-Habib T, Schenke WH, Mincemoyer R, Panza JA, Waclawin MA, et al. Acute and chronic angiotensin-I receptor antagonism reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2000;101:2349-54.

45. Dählöf B, Devereaux R, Kjeldsen S, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
46. Conlin PR, Spence JD, Williams B, Ribeiro AB, Saito I, Benedict C, et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? *Am J Hypertens*. 2000;13:418-26.
47. Elmfeldt D, Olofsson B, Meredith P. The relationships between dose and antihypertensive effect of four AT<sub>1</sub>-receptor blockers. Differences in potency and efficacy. *Blood Press*. 2002;11:293-301.
48. Meredith PA. Clinical comparative trials of angiotensin II type 1 (AT<sub>1</sub>)-receptor blockers. *Blood Press Suppl*. 2001;3:11-7.
49. Pitt P, Segal P, Martínez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al; on behalf of ELITE study Investigators. Randomised study of losartan vs captopril in patients over 65 years with heart failure (Evaluation of heart failure in the Elderly Study. ELITE). *Lancet*. 1997;349:747-52.
50. Pitt S, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Randomised trial of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: the losartan heart failure survival study – ELITE II. *Lancet*. 2000;355:1582-7.
51. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D; the RESOLVD Pilot Study Investigators. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. *Circulation*. 1999;100:1056-64.
52. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators (Valsartan Heart Failure Trial). Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1414-21.
53. Dickstein K, Kjeldsen S; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet*. 2002;360:752-60.
54. Cohn J, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667-75.
55. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362:759-66.
56. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362:767-71.
57. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362:7726.
58. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet*. 2003;362:777-81.
59. Burnier M, Hagman M, Nussberger J, Biollaz J, Armagnac C, Brouard R, et al. Short-term and sustained renal effects of angiotensin II receptor blockade in healthy subjects. *Hypertension*. 1995;25:602-9.
60. Chan JC, Critchley JA, Tomlinson B, Chan TY, Cockram CS. Antihypertensive and anti-albuminuric effects of losartan potassium and felodipine in chinese elderly hypertensive patients with or without non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Nephrol*. 1997;17:72-80.
61. Holdaas H, Hartmann A, Berg KJ, Lund K, Fauchald P. Renal effects of losartan and amlodipine in hypertensive patients with non-diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:3096-102.
62. Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, and regression of chronic renal disease. *Lancet*. 2001;357:1601-8.
63. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851-60.
64. Viberti G, Wheeldon NM; Micro Albuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002;106:672-8.
65. Parving H-H, Lehnert H, Bröcher-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:870-8.
66. Brenner B, Cooper M, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al; RENAAL Study Investigators. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
67. 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.
68. Vraamark T, Waldemar G, Strandgaard S, Paulson OB. Angiotensin II receptor antagonist CV-11974 and cerebral blood flow autoregulation. *J Hypertens*. 1995;13:755-61.
69. Nishimura Y, Ito T, Hoe K, Saavedra JM. Chronic peripheral administration of the angiotensin II AT<sub>1</sub> receptor antagonist candesartan blocks brain AT<sub>1</sub> receptors. *Brain Res*. 2000;871:29-38.
70. Groth W, Blume A, Gohlke P, Unger T, Culman J. Chronic pre-treatment with candesartan improves recovery from focal cerebral ischaemia in rats. *J Hypertens*. 2003;21:2175-82.
71. Dai WJ, Funk A, Herdegen T, Unger T, Culman J. Blockade of central angiotensin AT<sub>1</sub> receptors improves neurological outcome and reduces expression of AP-1 transcription factors after focal brain ischemia in rats. *Stroke*. 1999;30:2391-9.
72. Suganawa T, Kinouchi H, Oda M, Shoji H, Omae T, Mizoi K. Candesartan reduces superoxide production after global cerebral ischemia. *Neuroreport*. 2005;16:325-8.
73. Gohlke P, Weiss S, Jansen A, Wienen W, Stangier J, Rascher W, et al. AT<sub>1</sub> receptor antagonist telmisartan administered peripherally inhibits central responses to angiotensin II in conscious rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;298:62-70.
74. Gohlke P, Kox T, Jurgensen T, Von Kugelgen S, Rascher W, Unger T, et al. Peripherally applied candesartan inhibits central responses to angiotensin II in conscious rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2002;365:477-83.
75. Bui JD, Kimura B, Phillips MI. Losartan potassium, a nonpeptide antagonist of angiotensin II, chronically administered p.o. does not readily cross the blood-brain barrier. *Eur J Pharmacol*. 1992;219:147-51.
76. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, De Faire U, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:1004-110.
77. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al; SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21:875-86.
78. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, et al. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly study group. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-re-

- ceptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1175-80.
79. Bertolino F, Valentin JP, Maffre M, Jover B, Bessac AM, John GW. Prevention of thromboxane A2 receptor-mediated pulmonary hypertension by a nonpeptide angiotensin II type 1 receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;268:747-52.
  80. Li P, Ferrario CM, Brosnihan KB. Non peptide angiotensin II antagonist losartan inhibits thromboxane A2-induced contractions in canine coronary arteries. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;281:1065-70.
  81. López-Farré A, Sánchez L, Montón M, Jiménez A, López-Bloya A, Gómez J, et al. Angiotensin II AT<sub>1</sub> receptor antagonists and platelet activation. *Nephrol Dial Transplan*. 2001;16:45-9.
  82. Li P, Fukuhara M, Diz D, Ferrario CM, Brosnihan KB. Novel angiotensin II AT<sub>1</sub> receptor antagonist irbesartan prevents thromboxane A<sub>2</sub>-induced vasoconstriction in canine coronary arteries and human platelet aggregation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;292:238-46.
  83. Chen HC, Bouchie JL, Perez AS, Clermont AC, Izumo S, Hampe J, et al. Role of the angiotensin AT<sub>1</sub> receptor in rat aortic and cardiac PAI-1 gene expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2297-302.
  84. Makris TK, Stavroulakis G, Papadopoulos DP, Krespi P, Hatzizacharias A, Zilidis A, et al. Eprosartan effect on fibrinolytic/hemostatic variables in arterial hypertension: a comparative study to losartan. *Drugs Exp Clin Res*. 2004;30:125-32.
  85. Koh KK, Ahn JY, Han SH, Kim DS, Jin DK, Kim HS, et al. Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:905-10.
  86. Jilma B, Li-Saw-Hee FL, Wagner OF, Beevers DG, Lip GY. Effects of enalapril and losartan on circulating adhesion molecules and monocyte chemoattractant protein-1. *Clin Sci*. 2002;103:131-6.
  87. Prasad A, Koh KK, Schenke WH, Mincemoyer R, Csako G, Fleischer TA, et al. Role of angiotensin II type 1 receptor in the regulation of cellular adhesion molecules in atherosclerosis. *Am Heart J*. 2001;142:248-53.
  88. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:714-21.
  89. Fliser D, Buchholz K, Haller H; EUropean Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUTOPIA) Investigators. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation*. 2004;110:1103-7.
  90. Schmidt B, Drexler H, Schieffer B. Therapeutic effects of angiotensin (AT<sub>1</sub>) receptor antagonists: potential contribution of mechanisms other than AT<sub>1</sub> receptor blockade. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004;4:361-8.
  91. Kurtz TW. Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator. *Acta Diabetol*. 2005;42:S9-16.
  92. Delpon E, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Tamargo J. Angiotensin II, angiotensin II antagonists and spironolactone and their modulation of cardiac repolarization. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26:155-61.
  93. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Bergfeldt L. Comparison of actions of irbesartan versus atenolol on cardiac repolarization in hypertensive left ventricular hypertrophy: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation Versus Atenolol (SILVHIA). *Am J Cardiol*. 2002;90:1107-12.
  94. Lim P, Nys M, Naas A, Struthers AD, Osbakken M, MacDonald TM. Irbesartan reduces QT dispersion in hypertensive individuals. *Hypertension*. 1999;33:713-8.
  95. Matsumoto R, Yoshiyama M, Omura T, Kim S, Nakamura Y, Izumi Y, et al. Effects of aldosterone receptor antagonist and angiotensin II type I receptor blocker on cardiac transcriptional factors and mRNA expression in rats with myocardial infarction. *Circ J*. 2004;68:376-82.
  96. Hashida H, Hamada M, Hiwada K. Serial changes in sarcoplasmic reticulum gene expression in volume-overloaded cardiac hypertrophy in the rat: effect of an angiotensin II receptor antagonist. *Clin Sci*. 1999;96:387-95.
  97. Kasama S, Toyama T, Kumakura H, Takayama Y, Ichikawa S, Suzuki T, et al. Effects of candesartan on cardiac sympathetic nerve activity in patients with congestive heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:661-7.
  98. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;101:2612-7.
  99. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2197-204.
  100. Madrid A, Bueno M, Rebollo J, Marín I, Pena G, Bernal E, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation*. 2002;106:331-6.
  101. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Homestam B, Dahlöf B, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:712-9.
  102. Swedberg K, Pfeiffer M, Cohen-Solal A, Ducharme A. Prevention of Atrial Fibrillation in Symptomatic Chronic Heart Failure by Candesartan: Results From CHARM. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:222A.
  103. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, et al; Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J*. 2005;149:548-57.
  104. Caballero R, Delpon E, Valenzuela C, Longobardo M, Tamargo J. Losartan and its metabolite E-3174 modify cardiac delayed rectifier K<sup>+</sup> currents. *Circulation*. 2000;101:1199-205.
  105. Caballero R, Delpon E, Valenzuela C, Longobardo M, González T, Tamargo J. Direct effects of candesartan and eprosartan on human cloned potassium channels involved in cardiac repolarization. *Mol Pharmacol*. 2001;59:825-36.
  106. Moreno I, Caballero R, González T, Arias C, Valenzuela C, Iriepa I, et al. Effects of irbesartan on cloned potassium channels involved in human cardiac repolarization. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304:862-73.
  107. Csajka C, Buclin T, Brunner H, Biollaz J. Pharmacokinetic, pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32:1-29.
  108. Mazzolai L, Burnier M. Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists. *Drug Safety*. 1999;21:23-33.
  109. Kyrnizakis DE, Papadakis CE, Liolios AD, Karatzanis AD, Malandrakis S, Skoulakis CE, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:1416-9.
  110. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I, Bolton WK, Herbert L, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney Int*. 2000;58:2084-92.
  111. Sakarcan A, Tenney F, Wilson JT, Stewart JJ, Adcock KG, Wells TG, et al. The pharmacokinetics of irbesartan in hypertensive children and adolescents. *J Clin Pharmacol*. 2001;41:742-9.