

Otros efectos de los antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II

A. López-Farré, J I. Guerra Cuesta, M. Montón Peco, A. Jiménez Fernández y S. Casado Pérez

Laboratorio de Investigación Cardiovascular e Hipertensión. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

No se conoce todavía con exactitud el papel de los antagonistas de los receptores AT1 en el tratamiento a largo plazo de los pacientes con hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca, aunque la tolerancia subjetiva de los mismos y los resultados a corto plazo parezcan favorables. Los resultados han sido dispares en dos estudios que comparan los antagonistas AT1 frente a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, lo que sugiere que entre los antagonistas AT podría haber diferencias farmacodinámicas. En función de los resultados experimentales, los autores plantean que algunos antagonistas AT1 podrían tener propiedades antiplaquetarias al bloquear los receptores de tromboxano A₂ y sugieren que esta propiedad podría explicar algunos de los datos clínicos mencionados.

Introducción

El optapéptido angiotensina II (AII) es el principal efector del sistema renina angiotensina (SRA) que en condiciones fisiológicas induce una serie de respuestas que tienden a mantener niveles adecuados de presión arterial y de perfusión tisular.

Es ampliamente conocido que la AII aumenta la vasoconstricción, la contractilidad cardíaca y la retención renal de Na, modulando, sin embargo, el filtrado glomerular (FG). Estas respuestas ocurren de forma inmediata, y como señalábamos su misión fisiológica sería mantener una hemodinámica adecuada en situaciones de hipovolemia y/o hipotensión.

Otras acciones de la AII ocurren cuando el SRA se mantiene activado a largo plazo en el contexto de una respuesta patológica. Esta situación vendría determinada en gran parte por la generación tisular de AII, que facilitaría la hipertrofia vascular y del ventrículo izquierdo, la insuficiencia cardíaca y la proteinuria y la progresión de la insuficiencia renal. Estos procesos indudablemente forman parte de lo que denominan complicaciones cardiovasculares de la HTA, en cuya génesis, como señalábamos, pueden ser importantes el solo mantenimiento de niveles tisulares elevados, no sistémicos, de AII. Todavía en el terreno del recuerdo fisiológico podemos significar que todas las respuestas a la AII señaladas se sustancian a través de los receptores AT1, quedando los receptores AT2 sin función bien definida en la vida extrauterina.

Hace quince años aparecieron los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), lo que supuso una especie de revolu-

ción en el tratamiento de la hipertensión, mostrándose también eficaces para el control de la insuficiencia cardíaca (IC) y como atenuador de la proteinuria en varios procesos renales. Sin embargo, la aparición de algunos efectos secundarios dependientes del aumento de bradicininas y la demostración, sobre todo a nivel tisular, de que los IECA no impiden la generación de AII por medio de otras enzimas, como pueden ser las quinasas y las catepsinas, han determinado la búsqueda de otros fármacos que hipotéticamente pudieran superar estos inconvenientes.

Teóricamente, los antagonistas de los receptores AT1 (A-AT1) no peptídicos, activos por vía oral, capaces de anclarse a los receptores AT1 en la membrana celular e impidiendo, por tanto, la unión de la AII en la membrana celular, cubrirían estos inconvenientes achacados a los IECA. De hecho, y después de unos pocos años de experiencia clínica, estos compuestos parecen comportarse como antihipertensivos tan eficaces como los IECA, habiendo demostrado igualmente suficiente sinergia como cuando se asocian con los diuréticos.

Todavía en fase de especulación queda el hecho de que los A-AT₁ mantienen niveles elevados de AII que podrían interactuar con los receptores AT2 libres y la posibilidad de que otros fragmentos de angiotensina como la AII, la AIV o la A1-7 puedan compartir mecanismo de contrarregulación.

Pero la pregunta clave y todavía sin contestar es saber si los AT1 efectivamente reducen la morbilidad de los pacientes tratados a largo plazo. En este sentido y sin argumentos para una conclusión podemos citar que en el estu-

dio RESOLVD¹ se comparan los efectos de cardesartán frente a enalapril en 769 pacientes que presentaban insuficiencia cardíaca. El estudio no se llevó a término por la detección de un aumento de mortalidad en el grupo tratado con cardesartán; sin embargo, en el polo opuesto estaría el estudio ELITE (*The Evaluation of Losartan in the Elderly*)², que compara losartán frente a captopril, en el que parece deducirse un mejor perfil terapéutico para losartán.

Con respecto a los procesos renales y a juzgar por una serie de trabajos experimentales y clínicos, los A-AT1 se muestran tan eficaces como los IECA como renoprotectores a corto plazo. En los procesos renales evolutivos con proteinuria escasa, el papel de los IECA y de los antihipertensivos en general es menos claro, por lo que tampoco tenemos grandes expectativas con respecto a los A-AT1.

Datos sorprendentes son, por tanto, los derivados de los ensayos RESOLVD y ELITE, que parecen sugerir que podría haber diferencias entre los propios A-AT1.

Tromboxano A₂ y función plaquetaria

La adhesión de las plaquetas al subendotelio, su agregación y reclutamiento proporciona la formación de un trombo^{3, 4}. La trombosis es uno de los eventos principales en la patogénesis de la oclusión coronaria, en el infarto agudo de miocardio y en la muerte cardíaca súbita⁵.

La estimulación de las plaquetas por diferentes agonistas induce la liberación de araquidonato, que es oxigenado enzimáticamente y transformado en metabolitos como los eicosanoides. En las plaquetas, el araquidonato libre es oxigenado por la ciclooxigenasa. La ciclooxigenasa del araquidonato da lugar a la formación de compuestos intermedios transitorios, los endoperoxidos PGG₂ y PGH₂. Estos son transformados por la tromboxano sintetasa en tromboxano A₂ (TxA₂)^{6, 7}. El TxA₂ es liberado entonces por las plaquetas activadas y potencia la agregación plaquetaria mediante la hidrólisis del fosfoinosítido, fosforilación proteica y elevación del calcio citosólico. El TxA₂ no penetra en las células, sino que interacciona con receptores específicos de superficie. Estos receptores están acoplados con proteínas G de la membrana plasmática⁸. Se cree que la inducción de la del calcio en las plaquetas por el TxA₂ implica la inhibición de la adenilato ciclasa, disminuyéndose así los niveles de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) en el citosol plaquetario.

La agregación plaquetaria inducida por TxA₂ es irreversible. Muchos de los factores que actúan sobre la activación de las plaquetas lo hacen a través del TxA₂ de modo que este agente sirve

como amplificador de la respuesta a estímulos protrombóticos como el ADP, la adrenalina o el colágeno^{9, 10}.

La implicación del TxA₂ en la activación de las plaquetas no sólo se debe a un efecto directo sobre estas células. El TxA₂ tiene también un potente efecto vasoconstrictor, la vasoconstricción condiciona modificaciones en el flujo sanguíneo vascular que en sí mismas favorecen la adhesión plaquetaria y aumenta el estrés de rozamiento que puede inestabilizar una placa de atheroma.

El TxA₂ tiene una vida media muy corta (t_{1/2} = 30 segundos), lo que ha dificultado enormemente el estudio de los receptores de esta molécula. Para la realización de estos estudios se ha recurrido a la utilización de análogos estables del TxA₂ como puede ser el U46619. A través de la utilización de estos análogos se ha intentado caracterizar el receptor del TxA₂, conociéndose en el momento actual un mapa genético¹¹.

Uno de los puntos no completamente resueltos respecto al receptor del TxA₂ radica en la posible existencia de diferentes subtipos de receptores. Distintos estudios han postulado, tanto desde el punto de vista farmacológico como en los perfiles de unión del TxA₂ a su receptor, la existencia de distintos tipos o isoformas de receptores de TxA₂, y dependiendo del tipo de tejido o célula se expresaría uno o varios subtipos de receptores de TxA₂. En el caso concreto de las plaquetas y la pared vascular parece que expresan subtipos diferentes de receptor de TxA₂.

Angiotensina II y activación plaquetaria

La AII desempeña un papel importante en desórdenes cardíacos y vasculares como agente vasoconstrictor. Por tanto, y debido fundamentalmente a su efecto vasoconstrictor, la AII podría intervenir en el proceso trombótico. Sin embargo, existen algunas evidencias en la literatura que apuntan un posible efecto directo y no a través del efecto vasoconstrictor de la AII en los mecanismos desencadenantes de la respuesta trombótica. En este sentido, la infusión de AII en voluntarios normotensos e hipertensos resulta en un aumento en los niveles de factor inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1)¹². La incubación de células endoteliales en cultivo con AII estimula la liberación de PAI-1. Estos resultados sugerirían que la AII favorecería la formación de trombos reduciendo las propiedades antitrombóticas del endotelio.

Las plaquetas expresan receptores AT1 en su superficie¹³; sin embargo, la adición de AII en suspensión de plaquetas en condiciones basa-

les o estimuladas con ADP o con TxA_2 no modifica la capacidad de estos agentes de inducir la activación plaquetaria. En el momento actual no se conoce cuál es la función de los receptores AT1 presentes en la superficie plaquetaria, aunque no parece que sea la de inducir la interacción plaqueta-plaqueta. Hay que señalar una vez más que el proceso de activación plaquetaria es altamente complejo, y no sólo consiste en la interacción plaqueta-plaqueta, sino también en la secreción de diferentes compuestos contenidos en los gránulos α y densos de estas células, y en la inducción de cambios de forma de la plaqueta activada. En este sentido, y como ejemplo, en la plaqueta existen dos receptores diferentes para el ADP, uno de baja afinidad y otro de alta afinidad. Mientras que la activación del receptor de ADP de baja afinidad media el proceso de agregación plaquetaria inducido por ADP, la activación del receptor de alta afinidad no modifica la activación de las plaquetas, sino que únicamente modifica la forma de las mismas¹⁴. Esto indica que la activación de los receptores expresados en la superficie plaquetaria no siempre tiene que conllevar la estimulación de la interacción de estas células entre sí. No obstante, no hay tampoco que destacar la posibilidad de que aunque exista expresión de AT1 en la superficie plaquetaria, el número de receptores AT1 sea bajo y por tanto, insuficiente para estimular a estas células.

Losartán y receptores de TxA_2

El losartán es el primer inhibidor no peptídico de los receptores AT-1 de la AII que ha demostrado la eficacia en la disminución de la presión arterial en pacientes hipertensos. El principal metabolito hepático del losartán es el EXP3174, que a su vez es entre 10 y 15 veces más potente como inhibidor de los receptores AT1 que el propio losartán^{15, 16}.

A pesar de la creencia de que el losartán sólo antagonizaba el receptor AT1 de la AII, en los últimos años se ha postulado que el losartán y su metabolito activo EXP3174 podrían interactuar con los receptores de TxA_2 expresados en la pared vascular de arterias coronarias de perro¹⁷. Distintos estudios también han demostrado que el losartán puede bloquear la hipertensión pulmonar inducida mediante la infusión de TxA_2 ¹⁸. Este efecto no se ha observado con un antagonista selectivo de los receptores de tipo AT2, el PD123319 o un IECA como el lisinopril^{17, 19}. La acción del losartán sobre los receptores de TxA_2 no fueron mediados por agentes liberados por el endotelio como podría ser el óxido nítrico, ya que la administración

de antagonistas de la L-arginina, la presencia de inhibidores de la ciclooxigenasa o la eliminación del endotelio no modificó el efecto del losartán sobre la vasoconstricción inducida por el análogo del tromboxano A_2 sobre las arterias coronarias de perro¹⁷. Estos resultados junto con el hecho de que el losartán no modifica la vasoconstricción de arterias de ratas inducida por norepinefrina o vasopresina sugieren la especificidad del efecto del losartán sobre los receptores de TxA_2 presentes en la pared vascular. El estudio ELITE demostró que el tratamiento de pacientes mayores con historia de insuficiencia cardíaca congestiva con losartán tiene un efecto beneficioso, en términos de supervivencia, mayor que los pacientes tratados con el IECA II, captopril²⁰. En el estudio ELITE el número de muertes cardíacas súbitas fue menor en el grupo tratado con losartán que en el tratado con captopril²⁰. Inicialmente, aunque aún no esté del todo rechazada esta idea, se propuso que el losartán protegería de la arritmia cardíaca, lo que explicaría la mayor supervivencia de estos pacientes respecto a los tratados con captopril. No obstante, uno de los principales motivos de la muerte cardíaca súbita es la activación y agregación plaquetaria, lo que induce la formación del trombo²¹. Basado en esta premisa, recientemente se ha demostrado que el losartán reduce de forma significativa la agregación de las plaquetas estimulada por el agonista del TxA_2 U46619²². Este efecto no se observó con el metabolito EXP3174. El efecto del losartán sobre el receptor de TxA_2 plaquetario fue confirmado en ensayos de unión utilizando el análogo estructural del TxA_2 marcado radiactivamente. En estos experimentos, el losartán desplazó la unión del [³H]-U46619 a las plaquetas de forma dependiente de la dosis. Este efecto sólo se observó con concentraciones suprafarmacológicas de EXP3174. Por tanto, el losartán reduce la activación de las plaquetas impidiendo que el TxA_2 se una a su receptor en la superficie plaquetaria (fig. 1).

El metabolito del losartán EXP3174 tiene una vida media más prolongada que el losartán y es 15 veces más potente que el losartán como bloqueante de los receptores AT1. De tal forma que los requerimientos estructurales necesarios para inhibir el receptor del TxA_2 plaquetario podrían ser diferentes a los de los receptores AT1. La diferente capacidad del losartán y su metabolito para inhibir el receptor del TxA_2 en las plaquetas no es el único efecto diferencial entre estas dos moléculas. En este sentido, se ha establecido que la excreción urinaria de ácido úrico en pacientes con hipertensión esencial tratados con losartán y en pacientes hipertensos con enfermedad renal fue debida al losartán y no al metabolito EXP3174^{20, 23}.

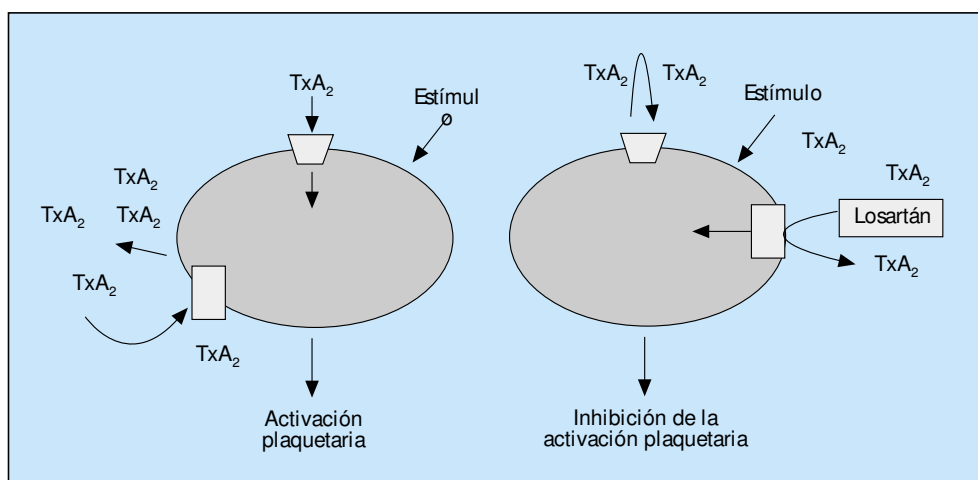


Fig. 1. Mecanismo propuesto de la inhibición del losartán sobre la activación de las plaquetas. Ante un estímulo las plaquetas generan TxA_2 que van a unirse a su receptor plaquetario potenciando la activación de estas células. El losartán bloqueando el receptor del TxA_2 en la superficie plaquetaria reduce su activación.

Desde la caracterización del losartán se inició por parte de la industria farmacéutica una verdadera carrera para desarrollar inhibidores competitivos de los receptores AT1 de la AII. Estos compuestos pueden en el momento actual subdividirse en tres clases principales:

a) los derivados bifenil tetrazólicos, entre los que se incluyen candesartán, irbesartán y el metabolito principal del losartán, EXP3174; b) los compuestos no heterocíclicos como el valsartán, y c) los bifenil no tetrazoles como el telmisartán (fig. 2).

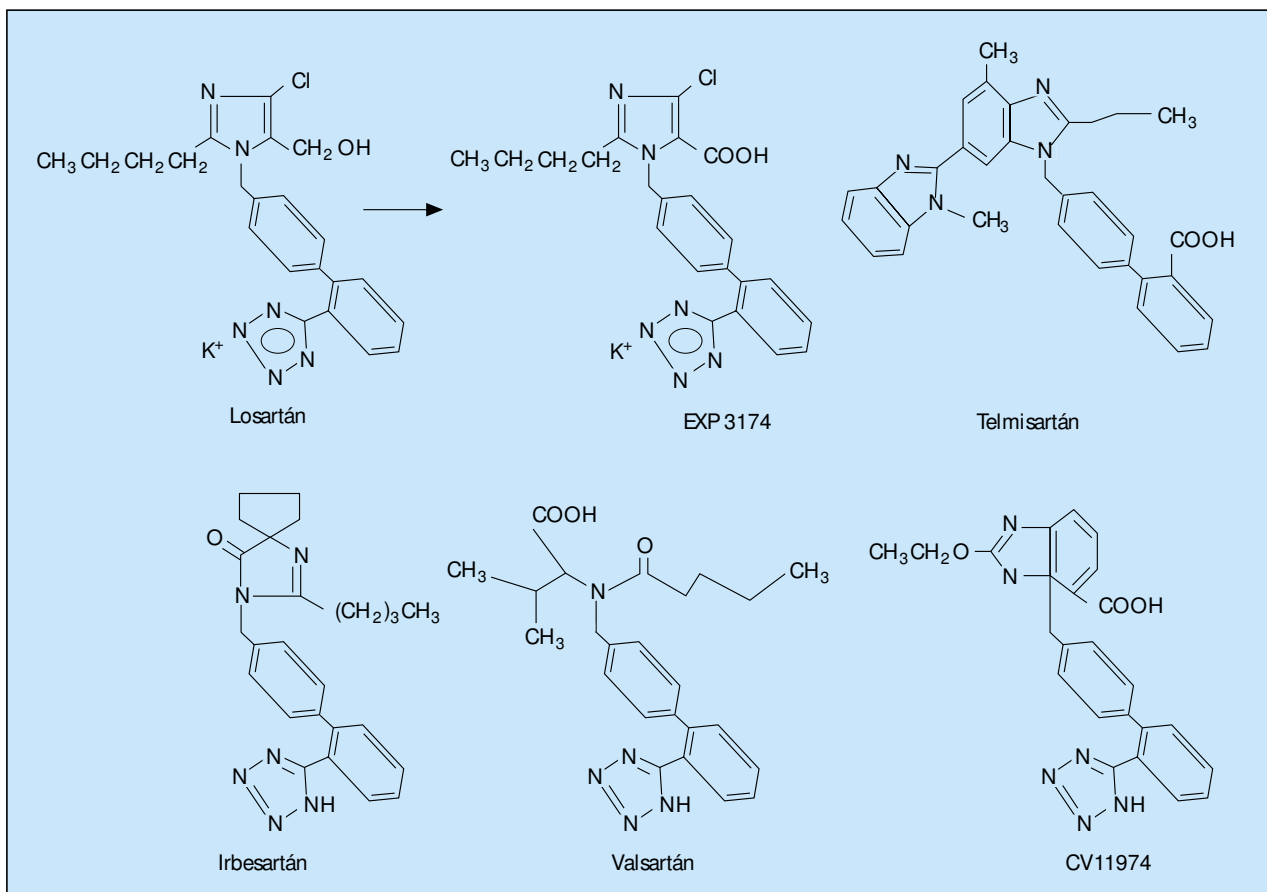


Fig. 2. Estructura química del losartán y su principal metabolito hepático, EXP3174. En la figura también está representada la estructura química del irbesartán, el metabolito activo del candesartán cilexetil (candesartán, CV-11974), el compuesto no heterocíclico valsartán y el bifenil no tetrazólico, telmisartán.

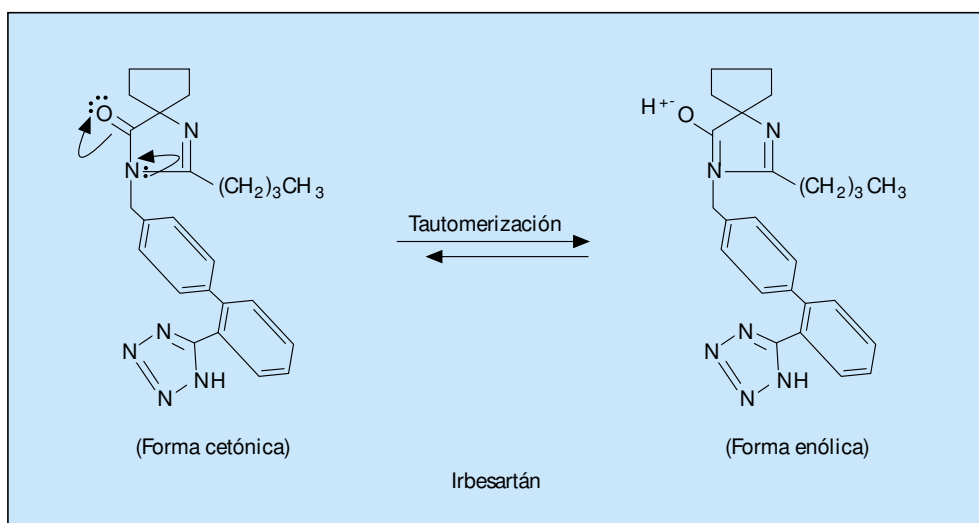


Fig. 3. Posible tautomerización cetoenólica del irbesartán, lo que la posibilitaría tener un grupo hidróxilo en el anillo imidazol.

Resultados preliminares de nuestro laboratorio parecen demostrar que de todos los antagonistas de los receptores AT₁ de angiotensina II (ARAII) solamente el losartán y el irbesartán han demostrado un efecto marcado sobre el bloqueo del receptor del TxA₂²⁴. El resto de los ARAII tiene diferente capacidad de inhibición de la activación de las plaquetas por el TxA₂, aunque siempre menor que esos dos últimos²⁴. Así, el valsartán tiene una capacidad semejante al EXP3174 y el telmisartán mayor que estos dos últimos, pero menor que irbesartán y losartán. La forma activa del candesartán cilexetil no parece que tenga ningún tipo de influencia sobre los receptores del TxA₂ plaquetario²⁴.

La diferente capacidad de los ARAII para inhibir el receptor del TxA₂ sugiere la implicación de un requerimiento estructural específico, ya que entre el losartán y su metabolito activo EXP3174 solamente existe en su molécula diferencia en el radical hidróxilo del anillo imidazólico (fig. 2). En este sentido tanto el losartán como EXP3174 tienen un anillo imidazol en su estructura, siendo su principal diferencia en el radical carboxilo que tiene el EXP3174. Quizá esta diferencia estructural podría conferir una carga diferente al EXP3174 respecto al losartán y esto podría ser fundamentalmente en la diferente capacidad de ambas moléculas para bloquear el receptor del TxA₂ plaquetario. En este sentido al igual que el EXP3174, el valsartán también tiene un radical carboxilo, lo que explicaría su aparente similar capacidad de inhibir la interacción del TxA₂ con las plaquetas (fig. 2). La estructura química del irbesartán no contiene radical hidróxilo a pesar de comportarse como el losartán en términos de la inhibición del receptor de TxA₂. No obstante, el irbesartán podría sufrir una tautomerización cetoenólica desde la forma cetónica a una forma enólica, lo

que posibilitaría la presencia de un radical hidróxilo en el anillo imidazólico (fig. 3). Este tipo de conversiones son muy frecuentes en compuestos orgánicos que contienen moléculas ceto o enólicas. No obstante, otras propiedades químicas de los antagonistas AT₁, tales como la carga neta, las propiedades hidrofílicas y esteroquímicas, podrían determinar la diferente capacidad de estos antagonistas de interactuar con los receptores del TxA₂ plaquetarios. Debemos señalar que sobre la contracción de la pared vascular por TxA₂ existen resultados contrapuestos sobre el efecto del EXP3174. Mientras que Li et al postulan que el EXP3174 es capaz de inhibir la contracción por TxA₂ en arterias coronarias de perro¹⁷, otros autores como Corriu et al no observaron efectos del EXP3174 sobre la concentración inducida por TxA₂ sobre vasos de resistencia de rata²⁵. Los diferentes efectos del EXP3174 sobre el receptor del TxA₂ en las plaquetas y en la pared vascular podrían deberse, por un lado, a la existencia de isoformas diferentes de receptor de TxA₂ entre los diferentes tipos de células, e incluso entre las especies animales.

La concentración de losartán necesaria para inhibir la agregación de las plaquetas *in vitro* (5×10^{-7} mol/l) es evidentemente superior a la encontrada en los pacientes tratados con losartán (5×10^{-9} mol/l). En los estudios *in vitro* solamente se ha analizado el efecto directo del losartán sobre la actividad plaquetaria; no obstante, y como ya hemos explicado en diferentes puntos de este artículo, la trombosis es un evento multicelular en el que las células, tales como neutrófilos, y el endotelio regulan la reactividad plaquetaria. En este sentido se ha sugerido que la administración aguda de losartán estimula la formación de óxido nítrico, posiblemente uno de los agentes antiagregantes más

potentes, en ratas espontáneamente hipertensas que desarrollan accidentes cerebrovasculares²⁶. Por tanto, la concentración de losartán necesaria para inhibir *in vivo* la activación de las plaquetas podría ser significativamente menor que la concentración requerida en los estudios realizados *in vitro*.

En los ensayos que actualmente se están realizando utilizando modelos animales experimentales de hipertensión y que cursan con una mayor activación de las plaquetas presentando un incremento en la expresión de P-selectina respecto a las plaquetas de ratas normotensas se está observando que el tratamiento con losartán con dosis extrapolables a las utilizadas en la clínica humana previene la expresión de P-selectina en la superficie plaquetaria. El efecto *in vivo* del losartán en estos animales parece más potente que el observado *in vitro*, lo que sugeriría que no sólo estaría mediado por el bloqueo del receptor del TxA₂ sino que otros mecanismos, probablemente el óxido nítrico u otros, estarían participando en el efecto antiplaquetario del losartán.

Desde el punto de vista clínico no podemos pensar que el losartán deba ser utilizado como un agente exclusivamente antitrombótico, ya que esta actividad no parece estar presente en su metabolito EXP3174 que tiene una vida media plasmática muy superior. No obstante, la actividad plaquetaria del losartán podría diferenciarse del captopril, y posiblemente de otros antagonistas AT₁ que tengan una estructura electrogénica más parecida al metabolito EXP3174 que al propio losartán, lo que conferiría al losartán y probablemente a otros ARAII efectos beneficiosos adicionales desde el punto de vista cardiovascular.

Bibliografía

1. Candesarant mortality concerns stop trial. *Scrip* 1997; 2286:15.
2. Pitt B, Segal R, Martínez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. On behalf of ELITE Study Investigators. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349:747-752.
3. Marcus AJ, Safier LB. Thromboregulation: multicellular modulation of platelet reactivity in hemostasis and thrombosis. *FASEB J* 1993; 7:516-522.
4. Marcus AJ. Thrombosis and inflammation as a multicellular processes: pathophysiologic significance of transcellular metabolism. *Blood* 1990; 76:1.903-1.907.
5. López-Farré A, Farré J, Sánchez de Miguel L, Romero J, Gómez J, Rico L, Casado S. Trombosis y enfermedad coronaria: neutrófilos, óxido nítrico y aspirina. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51:171-177.
6. Marcus AJ. Platelet arachidonic acid metabolism. En: Harker LA, Zimmerman TS, eds. *Methods in hematology*. Vol. 8. Measurements of platelets function. New York: Churchill Livingstone, 1993; 126-143.
7. Marcus AJ. Multicellular eicosanoid and other metabolic interactions of platelets and other cells. En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice* (3.^a ed). Philadelphia: Lippincott, 1994; 590-602.
8. Brass LF, Hoxie JA, Manning DR. Signaling through G proteins and G protein-coupled receptors during platelet activation. *Thromb Haemostasis* 1993; 70:217-223.
9. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994; 330:1.287-1.294.
10. DiGaetano G, Carletti C, Dejana E, Latin R. Pharmacology of platelet inhibition in humans: implications of the salicylate-aspirin interaction. *Circulation* 1985; 72:1.185-1.193.
11. Nüsing RM, Hirata M, Kakizuka A, Ekit T, Ozawa K, Narumiya S. Characterization and chromosomal mapping of the human thromboxane A₂ receptor gene. *J Biol Chem* 1993; 268:25.253-25.259.
12. Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, Seely EW, Williams GH, Vaughan DE. Stimulation of plasminogen activator inhibitor *in vivo* by infusion of angiotensin II: evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation* 1993; 87:1.969-1.973.
13. Crabos M, Bretschin S, Bühler FR, Rogg H, Evéquoz D, Eberhard M. Identification of AT₁ receptors on human platelets and decreased angiotensin II binding in hypertension. *J Hypertens* 1993; 11:5.230-5.231.
14. Allang JC, Anthony M. Clopidogrel. *Drugs* 1997; 54:745-750.
15. Johnston CI. Angiotensin receptor antagonists: focus on losartan. *Lancet* 1995; 346:1.403-1.407.
16. Wong PC, Price WA, Chiu J, Carini DJ, Wexler RR, Johnston AL, Timmermans PB. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonist: VIII. Characterization of functional antagonist displayed by DuP 753, an orally active antihypertensive agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 252:719-725.
17. Li P, Ferrario CM, Brosnihan KB. Nonpeptide angiotensin II antagonist losartan inhibits thromboxane A₂-induced contractions in canine coronary arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281:1.065-1.070.
18. Bertolino F, Valentín JP, Maffre M, Lover B, Bessac AM, John GW. Prevention of thromboxane A₂ receptor-mediated pulmonary hypertension by an angiotensin II type 1 receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268:747-752.
19. Li P, Ferrario CM, Brosnihan KB. Losartan inhibits thromboxane A₂-induced platelet aggregation and vascular constriction on spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32:198-205.
20. Sweet CS, Bradstreet DC, Berman RS, Jallard N, Sáenz A, Weidler DJ. Pharmacodynamic activity of intravenous E-3174, an angiotensin II antagonist, in patients with essential hypertension. *Am J Hypertension* 1994; 7:1.035-1.040.
21. Hammon JW, Oates JA. Interaction of platelets with the vessel wall in the pathophysiology of sudden cardiac death. *Circulation* 1986; 73:224-226.
22. Guerra-Cuesta J, Montón M, Rodríguez-Feo JA, Jiménez A, González-Fernández F, Rico LA, et al. Effect of losartan on human platelet activation. *J Hypertension* 1999; 17:447-452.
23. Burrell LM, Johnston CI. Angiotensin II receptor antagonists: potential in elderly patients with cardiovascular disease. *Drugs Aging* 1997; 10:421-434.
24. Montón M, Guerra J, Jiménez A, Galán I, De Frutos T, García-Durán M, et al. Estudio comparativo entre los distintos bloqueantes de los receptores AT-1 sobre la activación de plaquetas humanas. *Revista Española de Cardiología* (en prensa).
25. Corriu C, Bernard S, Schott C, Stoclet JC. Effects of losartan on contractile responses conductance and resistance arteries from rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26:688-692.
26. Gohle PM, Pees C, Unger T. AT₂ stimulation increases aortic cyclic GMP in SHRSP by a kinin-dependent mechanism. *Hypertension* 1998; 31:349-355.