



«ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA»

Antagonistas de los receptores de la Ang-II y activación plaquetaria

A. López-Farré

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

La adhesión de las plaquetas al subendotelio, su agregación y reclutamiento, proporciona la formación de un trombo. 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 súbita.

La estimulación de las plaquetas por diferentes agonistas induce la liberación de araquidonato, que es oxigenado enzimáticamente y transformado en metabolitos como el tromboxano A_2 .

El TxA_2 es liberado entonces por las plaquetas activadas y potencia la agregación plaquetaria, mediante la hidrólisis del fosfoinosítido, fosforilación protéica y elevación del calcio citosólico.

Muchos de los factores que actúan sobre la activación de las plaquetas lo hacen a través del TxA_2 de modo que este agente sirve como amplificador de la respuesta a estímulos protrombóticos como el ADP, la adrenalina o el colágeno.

La angiotensina II (Ang II) juega un papel importante en desórdenes cardíacos y vasculares como agente vasoconstrictor. Por lo tanto, y debido fundamentalmente a su efecto vasoconstrictor, la Ang II podría intervenir en el proceso trombótico. Sin embargo, existen algunas evidencias en la literatura que apuntan a un posible efecto directo y no a través del efecto vasoconstrictor de la Ang II en los mecanismos desencadenantes de la respuesta trombótica. En este sentido, la infusión de ANG II en voluntarios normotensos e hipertensos resulta en un aumento en los niveles de factor inhibidor del activador del plas-mógeno-1 (PAI-1,10). La incubación de células endoteliales en cultivo con Ang II estimula la liberación de PAI-1. Estos resultados sugerirían que la Ang II favorecería la formación de trombos reduciendo las propiedades antitrombóticas del endotelio.

Las plaquetas expresan receptores AT-1 en su superficie, sin embargo la adición de Ang II en suspensión de plaquetas en condiciones basales o esti-

muladas 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 cual es la función de los receptores AT-1 presentes en la superficie plaquetaria, aunque no parece que sea la de inducir la interacción plaqueta-plaqueta.

El losartán es el primer inhibidor no peptídico de los receptores AT-1 de la Ang II que ha demostrado 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 AT-1 que el propio losartán.

El estudio ELITE (The Evaluation of Losaran in The Elderly) 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 inhibidor de la enzima convertidora de Ang II, captopril.

En el estudio ELITE, el número de muertes cardíacas súbitas fue menor en el grupo tratado con losartán que en el tratado con captopril. 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 trombo. Basado en esta premisa, recientemente hemos demostrado que el losartán reduce de forma significativa la agregación de las plaquetas estimulada por el agonista del TxA_2 , U46619. 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 radioactivamente. 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 lo tanto el losartán reduce la activación de las plaquetas impidiendo que el T χ A₂ se una a su receptor en la superficie plaquetaria.

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 AT-1. De tal forma, que los requerimientos estructurales necesarios para inhibir el receptor del T χ A₂ plaquetario podrían ser diferentes a los de los receptores AT-1.

Resultados preliminares de nuestro laboratorio parecen también demostrar que de todos los ARAll solamente el losartán y el irbesartán han demostrado un efecto marcado sobre el bloqueo del receptor del T χ A₂. El resto de los ARAll tiene diferente capacidad de inhibición de la activación de las plaquetas por el T χ A₂ aunque siempre menor que esos dos últimos. 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 T χ A₂ plaquetario.

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, 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 administra-

ción aguda de losartán estimula la formación de óxido nítrico, posiblemente uno de los agentes antiagregantes más potentes, en ratas espontáneamente hipertensas que desarrollan accidentes cerebrovasculares. Por lo 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 T χ A₂ 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 diferenciarlo del captopril, y posiblemente de otros antagonistas AT-1 que tengan una estructura electrogénica más parecida al metabolito EXP3174 lo que conferiría al losartán efectos beneficiosos adicionales desde el punto de vista cardiovascular.