

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

LOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II A LA LUZ DE LOS ESTUDIOS DE MAYOR IMPACTO

Dr. Marlon Orlando Jaimes Cadena*, Dra. Roxana Bernardet Burgos Portillo**

RESUMEN

Introducción: Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II constituyen un grupo reciente de fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), su utilidad se ha extendido además al manejo de la Insuficiencia cardiaca, la nefroprotección y el infarto agudo de miocardio.

Farmacología: Actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona aunque de diferente forma, bloqueando la unión de la angiotensina II a los receptores tipo 1 de la angiotensina II presentes en numerosos tejidos (tejido muscular liso, glándula adrenal y miocardio) y, como consecuencia, inhiben su efecto vasopresor y liberador de aldosterona.

Conclusiones: En la hipertensión arterial. Son la alternativa a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) cuando sea necesario utilizar un antihipertensivo del eje renina-angiotensina y el paciente no pueda o no deba utilizar un fármaco de dicho subgrupo.

Como nefroprotectores. Si bien los Antagonistas de los receptores de la Angiotensina (ARA II) han disminuido los niveles de proteinuria en pacientes renales siguen siendo una alternativa a los IECA.

En la insuficiencia cardiaca. Los IECA son el tratamiento inicial, mientras que los ARA II pueden ser útiles en pacientes que no los toleren.

En el post infarto agudo de miocardio. Los IECA siguen siendo el tratamiento de elección y los ARA II la alternativa cuando el paciente no tolere los IECA

Palabras clave: Antagonistas de receptores de angiotensina II, Hipertensión Arterial, Nefroprotección, Insuficiencia cardiaca, Infarto agudo de miocardio.

ABSTRACT

Introduction: Angiotensin-receptor blockers constitute a recent group of medicaments for the treatment in hypertension, its usefulness has spread in

* Especialista en medicina interna y Nefrología, Hospital Obrero No 1, CNS. Docente titular de las cátedras de Farmacología y Nefrología. UMSA

** Especialista en Medicina Familiar CNS
E-mail: marlonjaimes@gmail.com

addition to the managing of the cardiac Insufficiency, renal protection and acute myocardial infarction.

Pharmacology: Alter renin-angiotensin-aldosterone system through of different form, blocking the union of angiotensin II to its receptors (type 1) in numerous organs (muscle, adrenal gland and myocardium) and, its consequence, disable its vasopresor effect and aldosterone liberating.

Conclusions: In hypertension. Angiotensin-receptor blockers are alternative to angiotensine-converting-enzyme inhibitors when it is necessary to use these antihypertensives and the patient could not or should not use a medicament of the above mentioned subgroup.

In renal protection. Though Angiotensin-receptor blockers have diminished the levels of proteinuria in renal patients continued being an alternative to angiotensine-converting-enzyme inhibitors.

In cardiac insufficiency. Angiotensine-converting-enzyme inhibitors are initial treatment, whereas Angiotensin-receptor blockers can be useful in patients who do not tolerate them.

In post-acute myocardial infarction. Angiotensine-converting-enzyme inhibitors continued being treatment of choice and the alternative when patients do not tolerate these medicaments

Key words: Angiotensin-receptor blockers, Hypertension, Renal protection, cardiac Insufficiency, Acute myocardial infarction.

INTRODUCCIÓN

En 1999 se conmemoró el centenario del descubrimiento de la renina, a partir de la cual se reconoció a la Angiotensina II como uno de los principales factores en el desarrollo de algunas enfermedades cardiovasculares y, en consecuencia desde entonces se intentó limitar su actividad.^(1,3,5) En la década de 1960 aparecieron los inhibidores de la renina y a finales de la de los 70 y principios de los 80 los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA). En los últimos años los bloqueadores de los receptores de la Angiotensina II (ARA II) son fármacos que han generado gran expectativa siendo promocionados para las mismas indicaciones que para los IECA con la ventaja teórica de desarrollar menos efectos adversos.^(2,4,8)

En la actualidad existe gran promoción comercial a favor de estos medicamentos tratando de resaltar sus beneficios frente a los costos elevados

al compararlos con los IECA, por tanto se hace necesario analizar la evidencia disponible para evaluar su verdadera utilidad terapéutica.^(3,6)

RECUERDO FARMACOLÓGICO

Los antagonistas de los receptores de la Angiotensina II (ARA II o AT1) interactúan con los aminoácidos del dominio transmembrana del receptor, previniendo la unión del agonista. Asimismo, existe un mecanismo que es el que da lugar a la desensibilización de las células diana, consistente en la "interiorización" de los receptores. La unión de los antagonistas a estos receptores previene este mecanismo, de tal manera que su administración continuada no conlleva la pérdida de sus efectos.^(3,5,7)

Existen 4 tipos de receptores de la angiotensina (AT) los tipos 1 y 2 se encuentran presentes en la raza humana, y los tipos 3 y 4 con mayor preferencia en los animales. La

Angiotensina II produce sus acciones a través de los AT.^(6,8)

Los antagonistas clínicamente útiles son de carácter no peptídico ya que a diferencia de los peptídicos (p. ej., la saralasin) poseen una biodisponibilidad oral aceptable y una duración de acción mantenida. El más conocido es el losartán pero además existen otros sucedáneos como el valsartán, irbesartán, eprosartán, candesartán y telmisartán.^(2,4,7)

La absorción oral de la mayoría de los antagonistas AT1 es aceptable, con un pico máximo (tmáx) entre 1 y 4 horas. Circulan por el torrente sanguíneo unidos en una elevada proporción a las proteínas plasmáticas, albúmina especialmente.

Esta elevada afinidad por la albúmina parece que es específica de especie, razón por la cual se complican las posibilidades de extrapolaciones entre especies. El losartán, el compuesto más estudiado, se metaboliza principalmente en el hígado, mediante reacciones oxidativas y de glucuronconjugación.

Los efectos de la angiotensina II a través de la estimulación de los receptores AT 1 son:

- Vasos: vasoconstricción arteriovenosa.
- Corazón: Aumento de la contractilidad y frecuencia cardíacas, aumento de las demandas miocárdicas de oxígeno, vasoconstricción coronaria.
- Sistema simpático: Aumento de los tonos simpático central y periférico.
- Canales iónicos: Aumento de la entrada de Ca a través de los canales L y T.
- Acciones Tróficas: Aumento de la síntesis de proteínas y ADN, remodelado cardiovascular.
- Glándula Adrenal: Liberación de aldosterona y catecolaminas.

- Acciones centrales: Liberación de vasopresina, ACTH, prolactina y LH, aumento del tono simpático, sed y aptito por la sal.
- Arterias renales: Vasoconstricción (eferente mayor que aferente), aumento de la reabsorción tubular proximal del Na, aumento de la excreción renal del K, aumento de la síntesis de prostaglandinas, inhibición de la secreción de renina.

Sus ventajas clínicas:

- Acción prolongada.
- Menos efectos secundarios.
- Eficacia independiente de la edad, sexo y raza.
- Mejor remodelado vascular: disminuyen el daño en órganos diana (acción cardioprotectora).
- Muy buena tolerancia.
- Conserva el estado metabólico: no modifican los niveles séricos de la glicemia, lípidos y ácido úrico.
- No inducen a taquicardia refleja, ni aumento del gasto cardíaco.
- No producen retención hidrosalina.

Las aplicaciones e indicaciones clínicas que al presente se han publicado:

- Hipertensión arterial sistémica leve y moderada.
- Hipertensión arterial vasculorenal y maligna.
- Insuficiencia Cardíaca con hipertrofia del ventrículo izquierdo.
- Cardiopatía isquémica.
- Diabetes Mellitus con nefropatía.
- Hiperuricemia.
- Asma y EPOC.
- Coadyuvante en estados depresivos.

RESULTADOS

1. LOS ARA II Y LA HIPERTENSION ARTERIAL

a. El estudio LIFE

Fue realizado el 2002 en pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda. La población estudiada alcanzo a 9194 personas, 1195 de ellos diabéticos, cuyo rango de edad estuvo entre 55 a 80 años. Se comparó el beneficio del Losartan (ARA II) frente al Atenolol, el tiempo de seguimiento en la población estudiada fue de 4,8 años. Solo el 11% de los pacientes con losartan y el 12% del grupo con atenolol consiguieron los objetivos de la monoterapia. Las conclusiones del estudio no justifican la selección del losartan como medicamento de primera línea en pacientes con hipertensión sin hipertrofia ventricular izquierda, es mas en aquellos con hipertrofia ventricular izquierda los IECA son el tratamiento de elección. Por tanto este grupo habría constituido el comparador adecuado.^(2,3)

b. El estudio SCOPE

Efectuado el 2003 con 4964 pacientes, entre 70 y 89 años, portadores de hipertensión arterial leve a moderada (siendo el rango de presión arterial sistólica (PAS) de 160 a 179 mmHg y la presión arterial diastólica (PAD) entre 90 y 99 mmHg. Se compararon los efectos del candesartan (ARA II) frente a placebo. El tiempo de seguimiento fue de 3,7 años. El ensayo probo las ventajas del candesartan comparado con el placebo, sin embargo no se lo recomendó como agente de primera, ni segunda línea.^(4,5)

c. El estudio VALUE

Publicado el 2004, el universo estuvo compuesto por pacientes mayores de 50 años (15245) Todos ellos fueron consignados de alto riesgo

cardiovascular y portadores de Hipertensión Arterial, se probó la acción del Valsartan (ARA II) a dosis creciente frente a bloqueadores de los canales del Calcio (Amlodipino), diuréticos tiazidicos (Hidroclorotiazida) y otros antihpertensivos en caso de falta de control. El estudio tuvo un seguimiento de 4,2 años Al comparar los resultados se pudo evidenciar que las cifras de Presion Arterial Sistolica se controlaron mejor con los bloqueadores de los canales del calcio que con los ARA II; por lo tanto de forma similar al anterior estudio los ARA II no se recomiendan como agentes ni de primera ni segunda línea.^(6,7,8,9,16,18)

d. El estudio MOSES

En el estudio participaron 1352 pacientes, mismos que fueron seguidos durante 2,5 años. Entre las características del grupo poblacional analizado todos fueron mayores de 85 años, con diagnósticos de oclusión carotidea, Insuficiencia Cardiaca Congestiva grado funcional III-IV según la NYHA (New York Heart Asociation). Además del tratamiento para la hipertensión recibían terapia anticoagulante por ser portadores de arritmia persistente, estenosis aortica o mitral.^(7,11,12,13) En los pacientes hipertensos con ictus previo el Eprosartan disminuyo la mortalidad total y los episodios cardiocerebrovasculares con respecto a los bloqueadores de los canales del calcio. Sin embargo la evidencia tampoco fue fuerte como para utilizarlo de primera elección.^(7,10,14,15)

2. LOS ARA II Y SU EFECTO PROTECTOR RENAL

a. El estudio IRMA-2

Realizado el 2001 con 590 pacientes entre 30 y 70 años portadores de Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus 2 con Microalbuminuria positiva en quienes se utilizó

Irbesartan (ARA II) frente a placebo. El seguimiento fue de 2 años. En este estudio se pudo demostrar la utilidad de este ARA II que previno la progresión de la nefropatía diabética frente al uso de placebo, por lo tanto mejoro el pronóstico general del paciente diabético.^(8,9,17,19)

b. El estudio INT

Estudio realizado en 1715 pacientes hipertensos y nefropatas diabéticos, entre 30-70 años, quienes tuvieron un seguimiento promedio de 2,6 años. Se comparó el uso de Irbesartan (ARA II) con amlodipino (bloqueador de los canales del calcio). Existieron mejores resultados con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.^(9,20,22,25)

c. El estudio REENAL

Fue un estudio comparativo entre un ARA II el losartan, frente a placebo y otros fármacos (diuréticos, bloqueadores de los canales del calcio y alfabloqueadores). El seguimiento promedio fue de 3,4 años. Los resultados en los pacientes en quienes se administró ARA II fueron mejores que en el grupo placebo y aquellos que utilizaron otros medicamentos, ya que la progresión renal en muchos casos fue frenada e incluso revertida a estadios iniciales. Sin embargo los autores plantearon una pregunta: ¿cuáles hubiesen sido los resultados, en caso de haberse tomado en cuenta en el tratamiento un IECA?.^(10,21,22,23,26)

d. El estudio MARVAL

El año 2002 se publicó el citado estudio referido a un grupo poblacional de pacientes entre 35 y 75 años, que fueron seguidos durante 3 meses. Fueron 332 personas portadoras de Diabetes Mellitus tipo 2 y microalbuminuria (clasificadas en el estadio 2 o 3 de la Escala de Mogensen para la nefropatía diabética) con o sin Hipertension Arterial Sistemica a

quienes se administró un ARA II (el valasartan) frente a un bloqueador de los canales del calcio (el amlodipino), en los casos de pacientes con hipertensión no controlada el grupo afectado recibió además bendroflumetiazida y doxazocina. El Valsartan resulto ser mejor que el amlodipino al reducir las tasas de albuminuria registradas en forma inicial en los pacientes estudiados. Al tratarse de un estudio de poco tiempo quedo a establecerse el impacto sobre la mortalidad y morbilidad propias de la complicación renal en la DM2.^(11,13,15)

e. El estudio DETAIL

Fue realizado con un universo de 250 pacientes entre 35 y 80 años, con hipertensión y diabetes, que fueron seguidos un promedio de 5 años. El objetivo fue comparar los resultados obtenidos con un ARA II (el telmisartan) vs un IECA (el enalapril). La ventaja fue discreta a favor del bloqueador de los receptores de la angiotensina II (corroborado por disminución de la albuminuria y mejoría de la tasa de filtración glomerular), aunque el beneficio fue evidente se planteó la relación de costos y accesibilidad de los ARA II frente a los IECA.^(12,20,22,23)

3. LOS ARA II y la Insuficiencia Cardiaca

a. El estudio ELITE

Publicado el 1997 en 772 pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de Insuficiencia cardiaca y un grado funcional II a IV en la clasificación de la NYHA, la fracción de eyección promedio del grupo estudiado fue 40%. Se establecieron 3 grupos de tratamiento, uno que recibió un ARA II (losartan), otro un IECA (captopril) frente a un grupo con administración de placebo. Fueron seguidos por un año. El estudio no mostró mejor utilidad de los antagonistas de los receptores de la angiotensina frente a los IECA, si frente a placebo.^(13,17,19)

b. El estudio EILITE II

Tres años después se amplió el universo de estudio a 3152 pacientes mayores de 65 años, con los mismos antecedentes de diagnóstico que el estudio de 1997, el seguimiento fue también de un año, y se compararon los resultados del Losartan y del captopril, nuevamente el ARA II no demostró ser superior al captopril, aunque fue mejor tolerado.^(13,18,21,24)

c. El estudio VAL-HEFT

Este fue un trabajo realizado en 5010 pacientes, el año 2001, con los mismos criterios diagnósticos de los estudios citados en forma previa que recibían terapia regular con un IECA además de medicación coadyuvante (diuréticos, betabloqueadores y/o digitalicos). En el grupo problema se añadió un ARA II, el valsartan, comparándolo con placebo, realizando un seguimiento de casi 2 años (23 meses). Al evaluar los resultados se pudo evidenciar que añadir valsartan no mejoro la mortalidad frente a placebo, aunque si redujo la frecuencia de hospitalización por descompensación de la ICC (insuficiencia cardiaca congestiva), por lo tanto no se justifica la adición de un ARA II a la terapia convencional de la ICC.^(16,24,25)

d. El estudio CHARM - alternativo

En el que se comparó los beneficios del candesartan frente al placebo en pacientes con intolerancia a los IECA, con diagnóstico de ICC grado funcional II-IV según la NYHA y FEV 40%. El universo comprendió 2028 personas mayores de 18 años que fueron seguidos un promedio de 33,7 meses. Los resultados mostraron disminución de ingresos hospitalarios por descompensación de la ICC en el grupo con ARA II, mas sin disminución de la mortalidad general.^(23,24,25,26)

e. El estudio CHARM - añadido

Publicado el 2003, amplio el universo de pacientes a 2548, todos tratado con IECA y con las características clínicas y de diagnóstico similares al estudio previo. Asi mismo se amplió el tiempo de estudio a 41 meses utilizando candesartan (como ARA II) frente a placebo en pacientes que consumían IECA como parte de su tratamiento convencional. Los resultados mostraron que el añadir candesartan al tratamiento habitual de la insuficiencia cardiaca redujo la mortalidad cardiovascular y los ingresos hospitalarios por descompensación del cuadro cardiológico. Debe hacerse notar que en estudio predominaron casos con FEV muy bajo (28%).^(23,24,25,26)

f. El estudio CHARM - preservado

En el que se incluyó un universo de 3023 pacientes mayores de 18 años con ICC grado funcional II a IV según la NYHA, pero con FEV > 40%, realizando un seguimiento promedio de 36,6 meses utilizando como ARA II el candesartan frente a placebo. Se concluyó que añadir un bloqueador de los receptores de la angiotensina II al tratamiento habitual de la ICC no mostro mayores beneficios que el placebo, esto evidenciado en las tasas de mortalidad y reingresos hospitalarios por descompensación de la ICC. Por lo tanto los ARA II solo pueden ser considerados una alternativa en caso de intolerancia o menor beneficio de los IECA.^(23,24,25,26)

4. LOS ARA II EN EL POST INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

a. El estudio OPTIMAL

Realizado en pacientes post infarto agudo de miocardio (IAM) con datos de insuficiencia cardiaca congestiva aguda (ICC). El estudio fue publicado el 2002, con un seguimiento al grupo de estudio de 2,7 años. El universo estuvo formado por 5447 pacientes

mayores de 50 años post infartados utilizando losartan frente a captopril. Los resultados mostraron que el ARA II no fue mejor que el IECA en lo relacionado a mortalidad directamente atribuible al evento coronario, por lo tanto a opinión de los autores el captopril (IECA) debe continuar como medicamento de elección. El losartan fue mejor tolerado por la menor frecuencia de efectos secundarios atribuidos a los IECA (tos, exantema cutáneo y alteraciones del gusto).^(13,25)

b. El estudio VALIANT

Publicado en el 2003, con un universo de estudio de 14703 pacientes post infartados con ICC y disfunción ventricular sistólica izquierda en quienes se realizó un seguimiento promedio de 24,7 meses. Se compararon los beneficios de un ARA II, el valsartan, frente a un IECA, el captopril. Los resultados mostraron equivalencias para los 2 grupos en la disminución de la mortalidad. Los efectos secundarios detectados fueron: para el ARA II hipotensión, alteraciones renales (incremento de azoados) y para el IECA tos, erupciones cutáneas y alteraciones gustativas.^(17,25)

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los datos publicados sobre los ARA II muestran que estos agentes presentan un buen perfil de seguridad y múltiples aplicaciones, además del tratamiento en la hipertensión arterial. Entre los efectos adversos mas frecuentes descritos están la hipotensión y el incremento de azoados.

Cuando se compara su perfil de reacciones adversas con el de los IECA, B-loqueantes, diuréticos o antagonistas del calcio, los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II parecen estar libres de algunos de los efectos que limitan el cumplimiento del tratamiento antihipertensivo con aquéllos. En concreto la tos, que supone

ser un factor limitante para el empleo de los IECA por su elevada incidencia (aproximadamente un 7-15%) se ha presentado asociada con los ARA II con una incidencia poco significativa, similar a la observada con placebo.^(4,5,10,11,21) En cambio, en cuanto al angioedema, efecto adverso grave pero poco frecuente de los IECA, no parece tener diferencias con los ARA II, ya que se han comunicado varios casos asociados a losartán y valsartán.^(22,23) Los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II no alteran el metabolismo lipídico ni el de la glucosa -factores de riesgo cardiovascular- ni causan hipertensión de rebote tras suspender el tratamiento.^(4,5,10,11,21) Se han publicado algunos casos de alteración de la función renal e insuficiencia renal aguda asociados al uso de losartán.^(2,21,24) En el estudio ELITE la incidencia de insuficiencia renal en ancianos con insuficiencia cardiaca y sin historia de enfermedad renal anterior fue muy similar a la del captopril (10.5%).⁽¹⁹⁾

Sin embargo, en algunos aspectos, el perfil de seguridad de los ARA II no parece aportar grandes ventajas con relación al de los IECA. Así, la hipotensión al inicio del tratamiento, que supone un problema común en pacientes tratados con IECA que presentan hipovolemia o siguen una dieta hiposódica, también puede aparecer con los "bloqueadores de los receptores de la angiotensina II". En igual sentido, el riesgo de hiperpotasemia es muy similar con ambas clases de antihipertensivos, siendo la incidencia de 1.5% con losartán y de 1.3% con los IECA. Asimismo, al igual que ocurre con los IECA, la hiperpotasemia aparece con los ARA II con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal, diabetes mellitus o en pacientes que toman diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de éste.⁽²¹⁾

En fin luego del análisis presentado la evidencia demuestra que los ARA II tienen utilidad en el tratamiento de la hipertensión, de la insuficiencia cardiaca,

como renoprotectores en casos de Enfermedad Renal Crónica relacionados con proteinuria patológica y el seguimiento post infarto agudo de miocardio. Hasta el momento en todas las patologías referidas no constituyen la alternativa de primera elección y el grupo de comparación más importante aun resulta ser el de los inhibidores de

la enzima convertidora de la angiotensina, a los beneficios propios de los ARA se añaden las limitaciones de los costos. Por lo tanto serán necesarios más estudios a gran escala para probar la posibilidad de mayores usos en relación a los efectos pleiotrópicos propios de este grupo.

REFERENCIAS

1. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, 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(9.311): 995-1.003.
2. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342(3): 145-153.
3. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288(23): 2.981-2.997.
4. 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(5): 875-886.
5. Fernandez Oropesa C, Alegre del Rey E.J.: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II en el manejo de la enfermedad cardiovascular: ¿Cuál es su lugar en la terapéutica?. *Resumen de los ensayos clínicos más relevantes. Farmacia de atención primaria 2007, vol 5, No 2: 55-65.*
6. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al.; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004; 363(9.426): 2.022-2.231.
7. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al.; MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005; 36(6): 1.218-1.226.
8. Parving HH, Lehnert H, Brochner-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(12): 870-878.
9. 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(12): 851-860.
10. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 345(12): 861-869.
11. Viberti G, Wheeldon NM; MicroAlbuminuria 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(6): 672-678.
12. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004; 351(19): 1.952-1.961.

13. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*. 1997; 349(9.054): 747-752.
14. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000; 355(9.215): 1.582-1.587.
15. Cohn JN, 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(23): 1.667-1.675.
16. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987; 316(23): 1.429-1.435.
17. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992; 327(10): 685-691.
18. Anónimo. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999; 353(9.146): 9-13.
19. Anon. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999; 353(9.169): 2.001-2.007.
20. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al.; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002; 106(17): 2.194-2.149.
21. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999; 341(10): 709-717.
22. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al.; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 348(14): 1.309-1.321.
23. Granger CB, McMurray JJ, 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(9.386): 772-776.
24. McMurray JJ, 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(9.386): 767-771.
25. 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(9.386): 777-781.
26. Dickstein K, Kjekshus J; 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(9.335): 752-760.