

Papel de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II en la insuficiencia cardíaca

V. Barrios Alonso, R. Campuzano Ruiz y A. Camino López

Instituto de Enfermedades del Corazón. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Role of angiotensin II receptor antagonists in heart failure

A pesar de que en los últimos años hemos asistido a un importante avance en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, esta enfermedad sigue presentando una alta morbilidad y un progresivo aumento en su prevalencia. Por tanto, parece necesario seguir investigando nuevos fármacos para mejorar su pronóstico y si es posible prevenir su aparición. Se ha demostrado que la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona desempeña un papel fundamental en la insuficiencia cardíaca y el bloqueo del sistema es un objetivo primordial en el tratamiento. En la última década ha aparecido un nuevo grupo farmacológico: los antagonistas de los receptores de angiotensina II. Estos fármacos, al actuar específicamente sobre el receptor AT₁, podrían ser de gran utilidad en la insuficiencia cardíaca. En este sentido pequeños estudios han demostrado que estos productos, tanto solos como combinados con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), presentan un perfil hemodinámico y clínico muy favorable. Para conocer sus efectos en insuficiencia cardíaca se han puesto en marcha 3 grandes ensayos clínicos multicéntricos de morbilidad. Hasta la fecha sólo se han publicado los resultados del ELITE II, que comparó un antagonista (losartán) con captopril y demostró que losartán no fue superior al IECA en mortalidad total, aunque fue mejor tolerado. Recientemente se han presentado los resultados de Val-HeFT (aún no publicados). Este estudio analizó el efecto de añadir valsartán al tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca. Los resultados mostraron que la adición de valsartán redujo significativamente la morbilidad (fundamentalmente a expensas de una importante disminución en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca). Por tanto, ya se puede afirmar que los antagonistas de los receptores de angiotensina son útiles en insuficiencia cardíaca. No obstante, en un futuro próximo dispondremos de nuevos datos que nos permitirán definir mejor cuál es definitivamente su papel en esta enfermedad.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, sistema renina-angiotensina-aldosterona, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II.

Despite significant advances have been achieved in the treatment of heart failure in the last years, this disease still exhibits a high morbi-mortality and a progressive increase in the prevalence is being observed. Therefore, research on new drugs aimed to improve the prognosis of this disease and, if possible, to prevent its appearance seems necessary. Renin-angiotensin-aldosterone system plays a key role in heart failure and its blockade appears to be a crucial goal. In the last decade, a new pharmacological group has been launched: the angiotensin receptor blockers. These products act as specific AT₁ receptors blockers, what could be extremely useful in the setting of heart failure. These drugs, with and without combination with ACE inhibitors, have shown a good hemodynamic and clinic profile in some small studies. With the aim to investigate the effects of these agents in heart failure, three multicenter clinical trials focused on morbi-mortality in heart failure have raised. To date, only ELITE II results have been published. This trial compared an angiotensin receptor blocker (losartan) to captopril and showed that losartan was not superior to the ACE inhibitor to reduce all cause-mortality, but it was much better tolerated. Recently, the Val-HeFT results have been communicated (still unpublished). This trial examined the effect to associate valsartan to usual heart failure therapy. The study revealed that the addition of valsartan significantly reduced morbi-mortality (mainly due to a marked reduction in hospitalizations due to heart failure). Thus, it is already adequate to state that angiotensin receptor blockers are useful in heart failure. However, in the very next future, new data will bring very relevant information to better define the role of these drugs in this clinical setting.

Key words: Heart failure, renin-angiotensin-aldosterone system, ACEinhibitors, angiotensin receptor blockers.

Correspondencia:

V. Barrios Alonso.
Cardiología. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km. 9,100.
28034 Madrid.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es un complejo síndrome caracterizado por síntomas y signos

relacionados con una perfusión insuficiente de los tejidos durante el esfuerzo y habitualmente con retención de líquidos. La IC representa la vía final común de la mayoría de las enfermedades cardíacas primarias. Por tanto, el progresivo envejecimiento de la población y las importantes reducciones de mortalidad observadas en las últimas décadas en las 2 principales entidades causantes de IC, la enfermedad coronaria y la hipertensión arterial (HTA), han motivado que la incidencia y la prevalencia de la enfermedad hayan ido aumentando progresivamente¹⁻³. De hecho, la IC es la única patología cardiovascular que está creciendo y va a seguir creciendo en el futuro. Actualmente la prevalencia oscila del 1% al 2% en individuos de edad media hasta más de un 10% en octogenarios. Por otra parte, es una enfermedad con un pronóstico infiusto. La mortalidad anual oscila entre un 8% en pacientes con IC leve que están recibiendo tratamiento óptimo hasta un 50%-80% en las fases terminales de la misma. Pero además de la alta mortalidad, la IC conlleva una morbilidad muy elevada y supone frecuentes ingresos hospitalarios que implican un elevado coste económico. Por todo ello, actualmente la IC se ha convertido en uno de los problemas más importantes de salud pública^{4,5}.

El enfoque terapéutico de la IC ha experimentado un cambio considerable en los últimos años. Con la incorporación de fármacos como los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) o los antagonistas de la aldosterona que actúan sobre la activación neurohormonal, principalmente sobre el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), se ha conseguido mejorar significativamente el pronóstico de la enfermedad y frenar su progresión, como se refleja en las estadísticas más recientes⁶. Por ello, el tratamiento de la IC ya no puede limitarse al alivio de los síntomas; además de la mejoría sintomática, los objetivos del tratamiento deben ser aumentar la calidad de vida y prevenir la progresión de la enfermedad⁷.

Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina

Los estudios de IC han demostrado que la activación del SNS y del SRAA son los principales determinantes de la progresión de la enfermedad y de su pronóstico^{8,9}. En concreto, se sabe que el SRAA se encuentra sobreactivado en la IC y desempeña una función esencial en la fisiopatología de la enfermedad¹⁰. De hecho, ejerce efectos muy perjudiciales sobre la hemo-

dinámica cardíaca, la activación neurohormonal y el remodelado ventricular, provocando vasoconstricción, retención de agua y sal e hipertrrofia cardíaca que a largo plazo empeora el pronóstico de estos pacientes^{9,11}. La inhibición de dichos mecanismos mediante la reducción de la producción de angiotensina II ha demostrado disminuir la mortalidad y el deterioro hemodinámico en este contexto^{12,13}.

La experiencia con los betabloqueantes y con los antagonistas de la aldosterona en IC es relativamente reciente, por el contrario hace ya más de una década que los IECA vienen demostrando sus efectos beneficiosos^{14,15}. Desde el estudio CONSENSUS publicado en 1987, que demostró que los IECA reducían significativamente la mortalidad en la IC severa¹², han aparecido otros grandes estudios que han demostrado igualmente la eficacia de estos fármacos en formas menos graves de IC e incluso previenen la IC en la disfunción ventricular asintomática^{13,16,17}. Los IECA han demostrado mejorar los síntomas, la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio, disminuir la progresión de la enfermedad en la disfunción ventricular asintomática y aumentar la supervivencia en la IC asociada a función sistólica disminuida. Como promedio producen mejoría clínica en un 50%-80% de los pacientes, mejorando su clase funcional en 0,5-1 grado de la NYHA, reduciendo la hospitalización en un 15% y disminuyendo la mortalidad anual en un 16% en pacientes con IC moderada y en un 31% en pacientes con IC severa¹⁸. Además han demostrado que también disminuyen la mortalidad en pacientes con disfunción ventricular postinfarto de miocardio ya sea sintomática o asintomática¹⁹⁻²¹. Incluso mejoran la situación clínica y función ventricular en pacientes con IC asociada a infarto de miocardio previo y fracción de eyección normal²². Por todo ello, y en función de los datos disponibles en la actualidad, las principales directrices de tratamiento establecen que los IECA son fármacos de primera elección en IC. De hecho están indicados en todos los pacientes con IC clínica o disfunción ventricular asintomática con fracción de eyección inferior a 35%, a menos que haya contraindicaciones específicas para su uso terapéutico²³⁻²⁵. En la tabla 1 se exponen los principales estudios a largo plazo realizados con IECA en IC o disfunción ventricular izquierda asintomática.

La utilidad clínica de los IECA en pacientes con IC clásicamente se atribuye a la inhibición que ejercen sobre el SRAA²⁶. Sin embargo, existen dudas sobre la capacidad de los IECA para la inhibición a largo plazo del SRAA. De hecho, en las primeras descripciones del enalapril ya se evidenciaba su falta de capacidad para mantener inhibido el SRAA durante 24 horas²⁷. Actualmente se sabe que en el tratamiento crónico

TABLA 1
Estudios a largo plazo con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) en insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular asintomática

ESTUDIO	FÁRMACO	RESULTADOS
CONSENSUS (NEM, 1987)	Enalapril (n = 257)	Disminuye mortalidad global. Reduce el fallo de bomba
SOLVD-Tto. (NEM, 1991)	Enalapril (n = 2.559)	Disminuye mortalidad global. Reduce el fallo de bomba
V-HeFT-II (NEM, 1991)	Enalapril frente a hidralazina + DNI (n = 804)	Disminuye mortalidad global. Reduce muerte súbita
SAVE (NEM, 1992)	Captopril (n = 2.231)	Disminuye mortalidad global. Reduce fallo de bomba y recurrencia IAM
AIRE (Lancet, 1993)	Ramipril (n = 2.006)	Disminuye mortalidad global. Beneficio demostrable en 30 días
TRACE (NEM, 1995)	Trandolapril (n = 1.749)	Disminuye mortalidad global

Principales estudios a largo plazo realizados con IECA tanto en insuficiencia cardíaca como en disfunción ventricular izquierda asintomática. DNI: dinitrato de isosorbida.

con IECA los niveles de angiotensina II y de aldosterona pueden volver a elevarse, al menos en algunos pacientes. Esto se puede deber, en parte, a que los IECA son inhibidores competitivos cuya acción puede sobreponerse con el aumento endógeno compensatorio de renina plasmática y angiotensina I²⁸⁻³¹. Pero incluso a pesar de que los niveles circulantes de angiotensina II puedan estar disminuidos por acción del IECA, persiste actividad tisular de dicha enzima no inhibida que puede desempeñar un papel muy relevante a nivel local y concretamente en el miocardio³². Por otra parte se ha observado que existen otras vías de producción de angiotensina II desde angiotensina I mediante la acción de enzimas distintas de la ECA como la

quinasa, la catepsina G o la CAGE (enzima generadora de angiotensina sensible a quimostatina); incluso se han descrito vías alternativas que pueden transformar directamente angiotensinógeno en angiotensina II como t-PA (activador tisular del plasminógeno), tonina o catepsina G (fig. 1). Por tanto, la producción de angiotensina II puede escapar, al menos parcialmente, al efecto inhibitorio de los IECA³³⁻³⁵. Este fenómeno, que ocurre a pesar de un bloqueo efectivo de la ECA, parece tener relación con la progresión de la enfermedad. Un reciente estudio ha demostrado que el 50 % de los pacientes con IC mantienen niveles elevados de angiotensina II pese al tratamiento crónico con IECA y éstos son los pacientes, en los que los niveles de angiotensi-

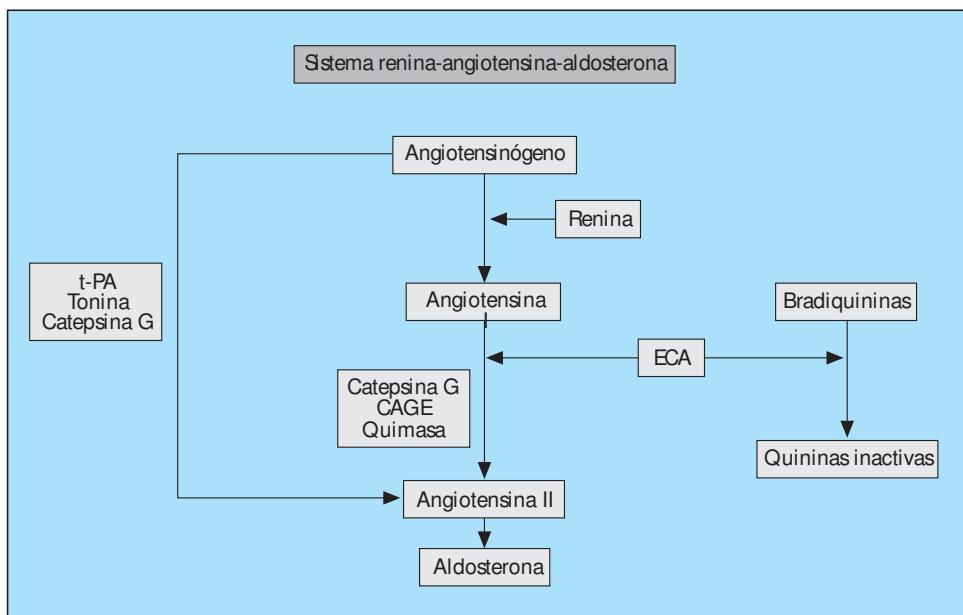


Fig. 1. Sistema renina-angiotensina-aldosterona y degradación de la bradiquinina. Vías de síntesis de la angiotensina II independientes de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA): hay enzimas que transforman angiotensina I en angiotensina II y vías alternativas que forman angiotensina II desde el angiotensinógeno. La ECA actúa no sólo sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, sino también sobre la degradación de la bradiquinina. CAGE: enzima generadora de angiotensina sensible a quimostatina; t-PA: activador tisular del plasminógeno.

na II persisten elevados a pesar del IECA, los que presentan una mayor activación neurohormonal y un peor pronóstico³⁶.

Pero la ECA no sólo actúa catalizando el paso de angiotensina I a angiotensina II; la ECA es una enzima muy inespecífica y, además de la acción sobre angiotensina I, es bien conocido que actúa también transformando la sustancia P y la bradiquinina en productos inactivos. Por tanto, los IECA no sólo disminuyen la formación de angiotensina II, sino que también aumentan el nivel de sustancia P y bradiquininas al bloquear su degradación. La bradiquinina ulteriormente estimula la producción de óxido nítrico (NO) y consecuentemente produce natriuresis, vasodilatación y regresión de la hipertrofia y fibrosis, lo que puede añadir efectos beneficiosos adicionales a la acción de los IECA³⁷. Dado que con los IECA no existe una inhibición completa del SRAA, en los últimos años se ha propuesto que el efecto beneficioso a largo plazo de los IECA podría residir más en el sistema de las quininas que en la propia inhibición del SRAA. De hecho se ha implicado a las quininas tanto en el mantenimiento de la presión arterial (PA) a largo plazo como en diferentes acciones de los IECA, como el efecto cardioprotector postinfarto o la reducción de la progresión de la arteriosclerosis³⁸.

Por otra parte, a pesar de la incuestionable evidencia científica de los beneficios de los IECA en IC, se observa una infrautilización de estos fármacos en la práctica clínica³⁹⁻⁴¹. Probablemente este hecho se debe, en gran parte, a que muchos clínicos consideran que los IECA pueden causar efectos secundarios importantes en los pacientes con IC, principalmente hipotensión, disfunción renal, hiperkalemia y tos. Respecto a la hipotensión, en pacientes con disfunción sistólica asintomática los IECA producen una leve disminución de las cifras de PA sistólica y diastólica. En el estudio CONSENSUS, que incluía a pacientes en clase funcional IV, la hipotensión apareció en el 11,8 % de los pacientes que recibieron 5 mg de enalapril y el 3,2 % de los que recibieron 2,5 mg¹². En formas menos graves de IC, como son los pacientes del estudio SOLVD, la hipotensión se observó en un 1 % de pacientes, aunque la incidencia fue algo mayor (4,75 %) al inicio del tratamiento¹³. El riesgo de presentar hipotensión es más elevado en pacientes con IC severa, en aquellos tratados con altas dosis de diuréticos y en los pacientes de mayor edad. Por tanto, se recomienda el inicio gradual del tratamiento, siendo especialmente cuidadoso en estas situaciones²⁵. En cuanto a la insuficiencia renal, se observan incrementos mínimos de niveles de creatinina en pacientes normotensos con disfunción ventricular asintomática; sin embargo, en el caso de IC severa se objetivó un incremento de la creatini-

na entre un 10 %-15 % tras el inicio del tratamiento, que retornaba a los valores iniciales al suspenderlos¹². Una vez más el deterioro de la función renal era mayor en pacientes con depleción de volumen (altas dosis de diuréticos), con deterioro previo de la función renal y en los de mayor edad⁴². Pero el efecto adverso más frecuente y característico de los IECA es la tos seca. Éste es un efecto secundario relativamente frecuente y, aunque no es grave, puede ser un problema muy importante porque es motivo de abandono del tratamiento en un 10 %-20 % de pacientes. Sería importante, por tanto, disponer de fármacos que, con una eficacia similar o mejor que la de los IECA, presenten menos efectos adversos, lo que podría evitar que fueran infrautilizados en la práctica clínica^{18, 43}. Surge así la necesidad de buscar moléculas que actúen bloqueando de un modo más selectivo y eficaz la angiotensina II y combinen efectos cardiovasculares al menos tan favorables como los del IECA, con un mejor perfil de tolerancia⁴⁴.

Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante ARA II

En el hombre se reconocen 2 tipos de receptores de angiotensina II, AT₁ y AT₂. Los efectos deletéreos característicos de la angiotensina II se ejercen todos ellos a través de la activación del receptor AT₁, y principalmente son: vasoconstricción, proliferación vascular, secreción de aldosterona, proliferación de los cardiomocitos y aumento del tono simpático. Por el contrario, los efectos de la estimulación de los receptores AT₂, aunque no son tan bien conocidos, se muestran muy favorables para la hemodinámica cardiovascular; la estimulación de AT₂ provoca fundamentalmente vasodilatación, apoptosis y actividad antiproliferativa⁴⁵⁻⁴⁸ (fig. 2). En el hombre, en condiciones normales, la angiotensina II tiene una preferencia muy selectiva por los re-

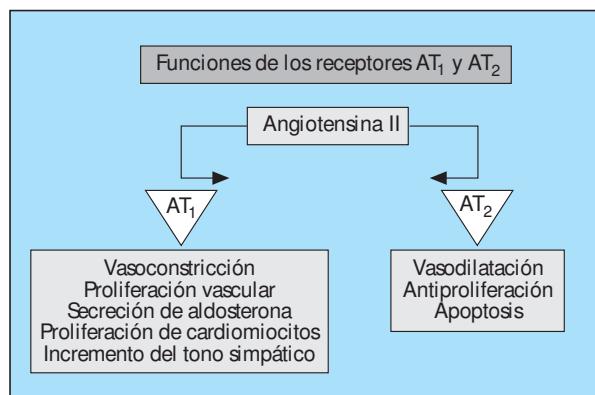


Fig. 2. Principales acciones de la angiotensina II mediadas por los receptores AT₁ y AT₂.

ceptores AT₁, por lo que los efectos del receptor AT₁ predominan de una forma muy marcada. Por tanto, con el fin de inhibir los efectos nocivos de la angiotensina II se desarrolló una nueva familia de fármacos, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II). Estos fármacos actúan de una forma más específica y eficaz sobre el SRAA al bloquear las acciones de angiotensina II mediadas por el receptor AT₁ y por tanto inhiben las acciones nocivas de la angiotensina II independientemente de cómo se haya sintetizado ésta. Por otra parte, los ARA II al bloquear el receptor AT₁ permiten además que la angiotensina II libre circulante se pueda ligar a los receptores AT₂, lo que añadiría un efecto adicional potencialmente muy beneficioso⁴⁹. Por tanto, los ARA II producen vasodilatación, reducción de las resistencias vasculares periféricas y de la postcarga y aumento del gasto cardíaco con mayor tolerancia al ejercicio³⁷. Además, estos fármacos han demostrado efectos cardiorreparadores sobre el miocardio, como la regresión de la hipertrofia ventricular en la HTA^{50, 51} o la prevención del remodelado ventricular en un modelo experimental de infarto de miocardio⁵².

Por otra parte, mientras los IECA inhiben la degradación de bradiquinina y por tanto aumentan la liberación de NO con sus posibles efectos beneficiosos, los ARA II carecen de este efecto. Pero una de las principales ventajas clínicas de los ARA II frente a los IECA es su excelente tolerancia, que ha demostrado ser similar al placebo, en particular es especialmente relevante la ausencia de efectos adversos como la tos irritativa o el angioedema, ambos en relación con el aumento de sustancia P y quininas. Es decir, si bien con los ARA II se perderían los efectos favorables derivados de la activación de las quininas, en contrapartida se logra un perfil de tolerancia único. Pero además se ha demostrado que los ARA II también pueden producir un aumento de la producción de NO por otras vías, a través de la activación del receptor AT₂^{53, 54}. Por tanto, si los efectos hemodinámicos parecen ser superponibles a los de los IECA y, sin embargo, no presentan muchos de los efectos adversos de estos últimos, es lógico que los ARA II se hayan convertido en una alternativa muy válida en casos de intolerancia a IECA⁵⁵. En el momento actual los ARA II ya comercializados y disponibles para uso clínico en nuestro país son losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, telmisartán y muy próximamente también eprosartán.

Por todo lo expuesto, los ARA II se revelan como una opción muy atractiva para el tratamiento de la IC, bien como alternativa a los IECA o bien como tratamiento coadyuvante asociado a IECA. En efecto, varios estudios a corto plazo

en pacientes con IC han demostrado que los ARA II son bien tolerados, tienen efectos hemodinámicos beneficiosos y aumentan la tolerancia al ejercicio⁵⁶⁻⁵⁹. Con estos antecedentes en los últimos años se han desarrollado diversos ensayos clínicos dirigidos tanto a comparar IECA con ARA II como a analizar las posibles ventajas de la combinación IECA-ARA II bajo la hipótesis de obtener un mayor beneficio mediante una inhibición más completa del SRAA junto al efecto adicional secundario al aumento de las quininas.

Estudios con ARA II en insuficiencia cardíaca

Por tanto, ante estas expectativas las preguntas fundamentales que debe responder la investigación clínica para definir el papel de los ARA II en IC son: ¿Los ARA II son superiores a los IECA? o, como a pesar de los IECA la IC sigue presentando una altísima morbilidad, ¿sería mejor aprovechar la combinación de ambos para obtener el máximo beneficio posible en esta enfermedad de tan mal pronóstico? Para responder a estas preguntas y algunas otras de indudable utilidad práctica se pusieron en marcha en los últimos años 3 grandes ensayos clínicos multicéntricos de morbilidad: ELITE II, Val-HeFT y CHARM. Dos de éstos ya han finalizado, el otro aún está en marcha.

Estudios de comparación IECA-ARA II

El estudio ELITE I (*Evaluation of Losartan In The Elderly*) fue el primer estudio doble ciego a largo plazo que comparó un ARA II con un IECA en pacientes con IC. Fue diseñado para determinar si losartán (dosis única de 50 mg/día) ofrecía ventajas respecto a captopril (dosis 50 mg 3 veces al día) en cuanto a seguridad y eficacia. Fueron incluidos 722 pacientes ≥ 65 años con IC clase funcional II-IV y disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección ≤ 40%). La variable principal del estudio fue el deterioro de la función renal y mostró resultados similares en ambos grupos (10,5%); menos de un 2% de pacientes tuvieron que suspender el tratamiento por esta razón. Pero losartán fue mejor tolerado, ya que abandonaron el tratamiento por efectos adversos el 12,2% de los pacientes con losartán frente al 20,8% con captopril ($p = 0,002$). No se observaron diferencias significativas en cuanto a la variable secundaria de combinación de muerte y hospitalizaciones por IC (9,4% frente al 13,2%, $p = 0,075$). Sin embargo, la mortalidad por cualquier causa en los pacientes tratados con losartán fue menor que en el grupo tratado con captopril (4,8% frente a 8,7%, $p = 0,035$) y se pudo observar

que esta reducción en la mortalidad total era fundamentalmente debida a una significativa disminución en la tasa de muerte súbita⁶⁰. Estos resultados, tan favorables como inesperados, justificaron la realización de un segundo estudio específico de morbimortalidad. El estudio ELITE II, con un diseño similar al ELITE I, tenía como objetivo analizar específicamente si losartán era superior a captopril en términos de supervivencia en IC, ya que al no ser la mortalidad una variable primaria del ELITE I este primer estudio no tenía suficiente poder estadístico para afirmar que el ARA II era superior al IECA en este aspecto⁶¹.

El ELITE II concluyó en 1999; se presentaron sus resultados en la reunión de la AHA (*American Heart Association*) en noviembre de ese mismo año y se publicó en el primer semestre del año 2000. Este estudio randomizado doble ciego incluyó 3.152 pacientes de edad ≥ 60 años en clase funcional II-IV con disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección $\leq 40\%$) y un seguimiento de 555 días. Los resultados del ELITE II no confirmaron las excelentes expectativas suscitadas con el ELITE I y se demostró que losartán no fue superior al captopril en la reducción de la mortalidad total ni en la reducción de la muerte súbita. Sin embargo, al igual que ocurrió en el ELITE I, losartán fue significativamente mejor tolerado que captopril. Con el ARA II se observó una menor tasa de abandono de tratamiento debido a efectos secundarios (9,7% frente a 14,7%, $p < 0,001$). Los investigadores concluyeron que los IECA siguen siendo el tratamiento de primera elección de la IC y cuando éstos no son tolerados, losartán es un fármaco útil como tratamiento alternativo⁶². Una vez más se volvía a mostrar que en medicina la información concluyente sobre morbimortalidad sólo se puede obtener con estudios específicamente diseñados en ese sentido. En una primera lectura los resultados un tanto decepcionantes del estudio ELITE II apagaron muchas ilusiones sobre el papel de ARA II en IC. De hecho, tras los resultados del ELITE I se había llegado a sugerir que los ARA II podrían desbancar a los IECA en el tratamiento de la IC. Sin embargo, la realidad del ELITE II ha hecho que actualmente los ARA II queden relegados a una segunda línea en el tratamiento de la IC. Pero la interpretación de estos resultados puede tener también una lectura más positiva, el ELITE II nos permite sugerir que el tratamiento con un ARA II puede ser útil como el IECA en IC y con una tolerancia significativamente mejor. Por otra parte se ha sugerido que quizás no fue acertado comparar una dosis habitual de losartán (50 mg en una toma diaria) con la dosis máxima de captopril (150 mg distribuidos en 3 tomas diarias). Esta dosis de captopril, si bien es

la que ha demostrado reducir la morbimortalidad en los ensayos clínicos¹⁹, en la práctica clínica raramente se alcanza⁶³. ¿Podrían haber sido distintos los resultados del ELITE II si se hubiera decidido titular la dosis de losartán buscando el efecto de máximo bloqueo del receptor AT₁? Desafortunadamente es probable que nunca tengamos la respuesta a esta pregunta porque en la actualidad no hay en marcha ningún estudio que pueda responderla y nos quedará abierto el interrogante de si losartán con una dosis superior que permita un efecto mayor sobre el SRAA podría obtener mejores resultados que los observados en el ELITE II con la dosis habitual.

Estudios de insuficiencia cardíaca con la combinación IECA + ARA II

Al menos teóricamente podría resultar beneficioso combinar un ARA II y un IECA. De este modo quedarían asegurados los efectos beneficiosos derivados tanto del bloqueo completo y específico del SRAA como de la inhibición de la degradación de bradiquinina. Aunque, como contrapartida, esta terapia combinada podría llevar a una menor producción de angiotensina II que, al no estar disponible para actuar sobre el receptor AT₂, haría que se perdieran los efectos beneficiosos secundarios a su estimulación. La terapia combinada IECA-ARA II ha sido contemplada desde diferentes perspectivas en la patología cardiovascular. Así, en HTA se ha observado que el tratamiento combinado de un IECA y un ARA II produce una disminución más intensa de la PA que la terapia con uno de ellos^{64, 65}. Por otra parte, también se ha demostrado la seguridad de la combinación en pacientes con insuficiencia renal crónica⁶⁶.

Respecto a la IC, en modelos experimentales se han observado efectos muy beneficiosos con la combinación de IECA y ARA II, ofreciendo ventajas sustanciales sobre la monoterapia con cualquiera de ellos en cuanto a función ventricular, hemodinámica y remodelado cardíaco⁶⁷. En la práctica clínica también hay datos que sugieren efectos favorables aditivos con el tratamiento combinado tanto en la hemodinámica como en la activación neurohormonal, la función ventricular o la situación clínica. En un estudio a corto plazo que incluyó 43 pacientes con IC, la combinación de losartán con la dosis máxima de un IECA producía una mayor vasodilatación y se demostró que era segura⁶⁸. En otro estudio doble ciego 83 pacientes con IC que recibían IECA fueron asignados aleatoriamente a 3 grupos, 2 de los cuales recibieron valsartán en 2 dosis distintas (80 mg 2 veces/día y 160 mg 2 veces/día) y un tercer grupo, placebo. En el grupo que recibió valsartán 160 mg

2 veces/día se observó un efecto hemodinámico y hormonal aditivo favorable⁶⁹. En el estudio piloto RESOLVD (no diseñado para analizar morbilidad) se investigaron los efectos de otro ARA II (candesartán) solo frente a un IECA (enalapril) y a la combinación de ambos en pacientes con IC. Se incluyeron 768 pacientes en clase funcional II-IV que fueron randomizados en 6 grupos: candesartán en 3 dosis diferentes (4, 8 y 16 mg/día), combinación de candesartán (en dosis 4 y 8 mg) y enalapril (10 mg 2 veces/día) y enalapril solo (10 mg 2 veces/día). El estudio demostró, tras un seguimiento de 43 semanas, que candesartán solo era al menos tan efectivo, seguro y bien tolerado como enalapril. Pero, además, la combinación de IECA y ARA II se mostró más eficaz para prevenir la dilatación ventricular y la activación neurohormonal que cualquiera de los fármacos por separado, si bien los resultados clínicos no fueron favorables para la combinación⁷⁰. Desde el punto de vista de la sintomatología también se ha observado que la adición de un ARA II (losartán) durante 6 meses en pacientes con IC tratados con dosis óptimas de IECA mejora la capacidad de ejercicio y la situación clínica de los pacientes⁷¹. Pero, a pesar de que todos estos datos son muy atractivos desde el punto de vista clínico, para determinar de forma concluyente la utilidad de la combinación IECA-ARA II en IC se necesitan grandes estudios de morbilidad que confirmen o no estas buenas expectativas. Con este objetivo se diseñaron 2 grandes estudios, Val-HeFT (*Valsartan Heart failure Trial*) y CHARM (*Candesartan cilexetil in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*). En el mes de mayo de 2000 se concluyó el estudio Val-HeFT y los primeros resultados se dieron a

conocer en la reunión de la AHA de noviembre de ese año. En este estudio se investigó el efecto de valsartán en pacientes con IC clase funcional II-IV y fracción de eyección ≤ 40 % que estaban recibiendo la terapia convencional para IC, que incluía IECA (93 % de los pacientes), diuréticos (86 %), digital (67 %) y betabloqueantes (35 %). Se incluyeron 5.010 pacientes que se asignaron aleatoriamente a valsartán (titulado hasta 160 mg 2 veces/día) o placebo (fig. 3). Se analizaron 2 variables primarias: mortalidad total y la combinación de morbilidad y mortalidad (que incluía muerte, parada cardíaca resucitada, hospitalización por IC y necesidad de tratamiento vasodilatador o inotrópico por vía intravenosa durante al menos 4 horas) y otras variables secundarias referentes a la progresión de la enfermedad, a la estructura y la función cardíaca y a la calidad de vida⁷². Los resultados presentados en la citada reunión, aún pendientes de publicación, demostraron que valsartán no modificó la mortalidad total, pero sí la combinación de morbilidad y mortalidad, que se redujo significativamente en un 13,3 % ($p = 0,009$), fundamentalmente a expensas de una marcada reducción del 27,5 % en las hospitalizaciones debidas a IC ($p = 0,00001$). Estos beneficios parecen ser más relevantes en aquellos pacientes no tratados con IECA (7 %) o con betabloqueantes (65 %). En todas las variables secundarias analizadas se demostró un beneficio significativo del tratamiento con valsartán. Este estudio, por tanto, parece confirmar los beneficios clínicos de la combinación de IECA y ARA II en IC en términos de morbilidad. No obstante, hay que recordar que éstos son resultados iniciales aún no publicados y están pendientes de conocerse algunos aspectos muy

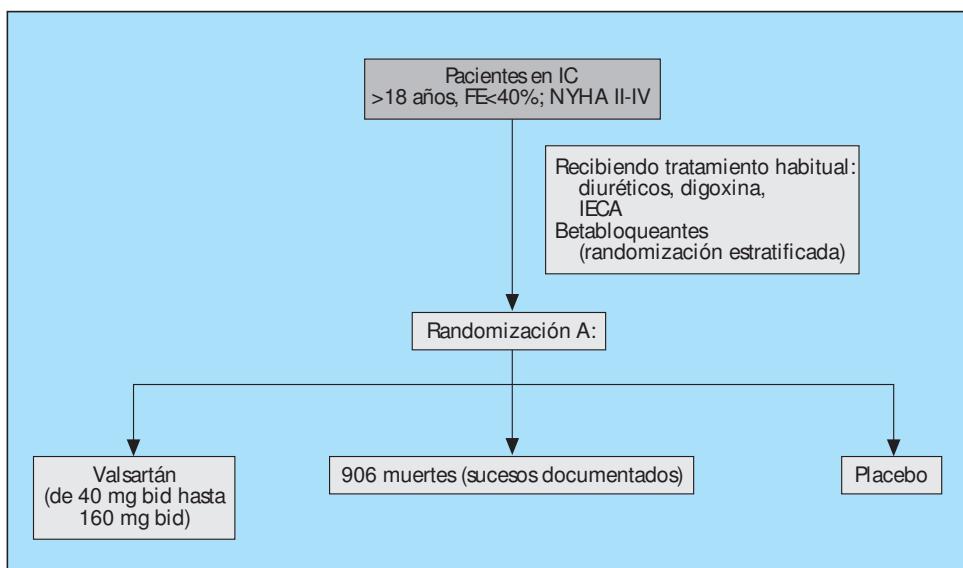


Fig. 3. Esquema del diseño del estudio de insuficiencia cardíaca Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*). Cohn et al. J Card Fail 1999; 5:155-160. FE: fracción de eyección; NYHA: New York Heart Association; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; bid: 2 veces al día.

importantes de este estudio que pueden ayudar a definir mejor el papel de valsartán en estos pacientes.

Aún está en marcha otro estudio de IC con ARA II que puede aportar información adicional de gran utilidad clínica. El estudio CHARM, que está actualmente finalizando su período de inclusión, analiza el efecto de un ARA II (candesartán) en distintas situaciones de IC. Existen 3 ramas de inclusión en este estudio. Una rama incluye pacientes con fracción de eyección ≤ 40% e IC tratados con IECA, es decir, un grupo similar a Val-HeFT ($n = 2.500$). Otra rama se compone de pacientes con IC y fracción de eyección ≤ 40% intolerantes a IECA ($n = 2.000$). Y una tercera rama recoge pacientes con IC y fracción de eyección > 40% ($n = 3.000$). Todos los pacientes se randomizan a candesartán (titulando hasta 32 mg/día) o placebo (fig. 4)⁷³. Este estudio aportará datos muy relevantes desde diferentes perspectivas. Por una parte este estudio demostrará si se confirman los resultados de Val-HeFT para la combinación IECA-ARA II en IC, por otra parte si los pacientes intolerantes a IECA se favorecen de un ARA II y por último si los ARA II son útiles en las situaciones de IC de predominio diastólico. El CHARM, que probablemente finalice en el 2002, podrá, por tanto, completar la información necesaria para conocer con precisión el papel de los ARA II en IC.

Pero además de estos estudios específicos de IC, otros 2 estudios están dirigidos a investigar el papel de los ARA II en pacientes postinfarto, tanto con IC como con disfunción ventricular izquierda asintomática, son el estudio OPTI-

MAAL (*Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan*) y el estudio VALIANT (*VALsartan In Acute myocardial iNfarTion*). El OPTIMAAL incluye 5.000 pacientes postinfarto de alto riesgo y compara los efectos de losartán con los de captopril. La hipótesis es que losartán es superior a captopril con una reducción de mortalidad total del 20% y se espera que concluya en el 2001⁷⁴. El estudio VALIANT compara valsartán, captopril y la combinación de ambos en 14.500 pacientes con IC y/o disfunción ventricular postinfarto. La hipótesis de este estudio es que la combinación de valsartán y captopril reduce la mortalidad en un 15%-17% y que valsartán y captopril serán equivalentes en términos de mortalidad. Se espera que finalice en el 2003.

Por último, recordar que durante los próximos meses/años vamos a tener un conocimiento muy completo sobre el efecto de los ARA II en la patología cardiovascular. De hecho, junto a estos estudios de IC y postinfarto existe un amplio programa de investigación clínica con diferentes moléculas que analiza el papel de estos fármacos en la protección cardiovascular desde diferentes perspectivas clínicas (tabla 2).

Conclusiones

En conclusión, disponemos ya de resultados que nos permiten afirmar que los ARA II son útiles en la IC. Si bien hasta el momento parece claro que esta nueva familia de fármacos no va a desbancar a los IECA en IC, teniendo en cuenta que a pesar del tratamiento óptimo esta enfermedad sigue presentando una elevada

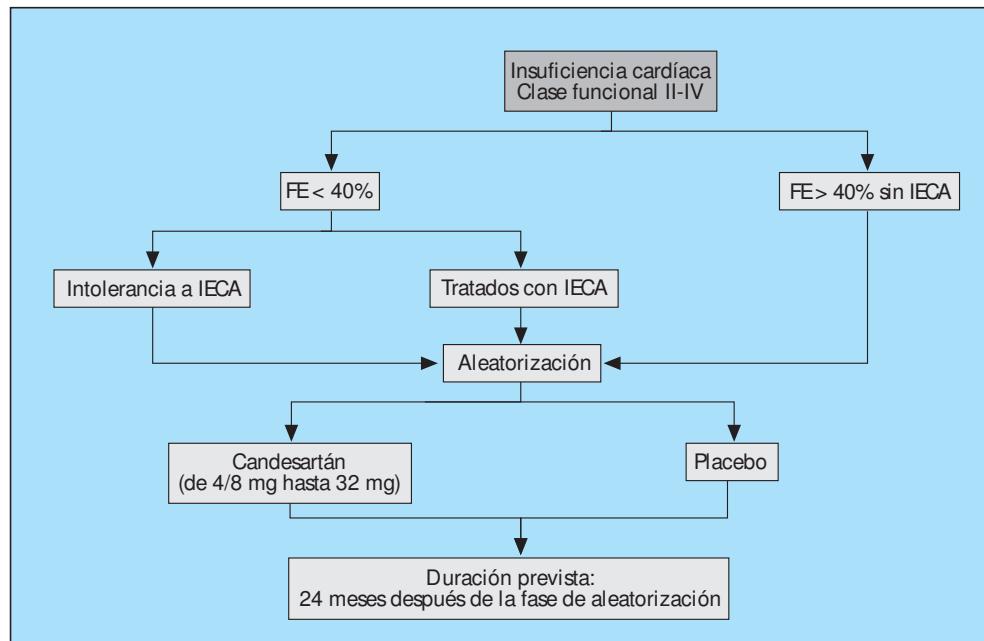


TABLA 2
Patología cardiovascular. Estudios con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)

HTA	IC	POST-IAM	NEFRO PATÍA
LIFE	ELITE III	OPTIMAAL	RENAAL
VALUE	Val-HeFT	VALIANT	IDNT
SCOPE	CHARM		IRMA
SILVER			ABCD-2V

Principales estudios desarrollados con ARA II en patología cardiovascular. Los estudios LIFE, ELITE II, OPTIMAAL y RENAAL se realizan con losartán; VALUE, Val-HeFT, VALIANT y ABCD-2V con valsartán; SCOPE y CHARM con candesartán; SILVER, IDNT y IRMA con irbesartán. HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; IAM: infarto agudo de miocardio.

morbimortalidad y un crecimiento progresivo, los ARA II se ofrecen como una buena alternativa para añadir el tratamiento convencional y probablemente puedan ser de primera elección en aquellos pacientes que por diferentes razones no están tratados de forma idónea con IECA y betabloqueantes. No obstante, todavía tenemos que aprender mucho tanto del Val-HeFT, recién finalizado, como de los estudios actualmente en marcha para definir exactamente el papel de estos fármacos tanto en la IC como en la disfunción ventricular izquierda asintomática.

Bibliografía

- Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157:2.413-2.446.
- Cohn JN, Bristow MR, Chien KR, Colucci WS, Frazier OH, Leiwand LA, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Special Emphasis Panel on Heart Failure Research. *Circulation* 1997; 95:766-770.
- Barrios V, Ruilope LM. Hypertension with left ventricular hypertrophy/diastolic dysfunction. En: Sleight P, Bakris G, Mancia G, Opie FML, eds. Clinical cases in hypertension. Specific treatment strategies. II. Richmond upon Thames (Reino Unido): PAN Communications, 2000; 16-22.
- Llisterri J, Rodríguez G, Alonso FJ, Rodríguez L, Barrios V. La insuficiencia cardíaca congestiva en Atención Primaria (I). Concepto, clasificación, epidemiología, etiología, pronóstico, diagnóstico y complicaciones. *SEMERGEN* 2000; 26:5-13.
- Barrios V, Lozano F. Insuficiencia cardíaca en hipertensión arterial. *Enf Vasc Hipertens* 1997; 8:5-16.
- MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JWT, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure. Trends in case fatality in 66,547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000; 192: 1.126-1.131.
- Cohn JN. The management of chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335:490-498.
- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-823.
- Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsson L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82:1.730-1.736.
- Ruilope LM, Barrios V, Volpe M. Renal implications of the renin-angiotensin-aldosterone system blockade in heart failure. *J Hypertens* 2000; 18:1.545-1.561.
- Rosendorff C. The renin-angiotensin system and vascular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:803-812.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316:1.429-1.435.
- The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293-302.
- Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273:1.450-1.456.
- Barrios V, Ortega J. ACE inhibitors in the treatment of heart failure. *Heart Failure* 1999; Train Lett n.º 7: 2-5.
- Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive failure. *N Engl J Med* 1991; 325:303-310.
- 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; 327:685-691.
- Remme WJ. Heart failure management: why evidence does not influence clinical practice. *Eur Heart J Supplements* 2000; 2 (suppl I):I15-I21.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al, on behalf of the SAVE Investigators. The effect of captopril on morbidity and mortality in patients with left ventricular dysfunction following myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *N Engl J Med* 1992; 327:669-677.
- Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342:821-828.
- Kiber L, Torp-Pederson C, Carlsen JE, Bagger H, Eliasen P, Lyngborg K, et al, for the TRACE Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333:1.670-1.676.
- Aronow WS, Kronzon I. Effect of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1993; 71:602-604.
- Backer DW, Konstam MA, Bottorff M, Pitt B. Management of heart failure I. Pharmacologic treatment. *J Am Med Assoc* 1994; 272:1.361-1.366.
- Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 1995; 92:2.764-2.784.
- The Task Force of the Working group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines: the treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18:736-753.
- Biollaz J, Burnier M, Turini GA, Brunner DB, Porchet M, Gómez HJ, et al. Three new long-acting converting enzyme inhibitors: relationship between plasma converting enzyme activity and response to angiotensin I. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29:665-670.
- Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, Waeber B, Gavras H. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin II-renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4:966-971.
- Benedict CR, Francis GS, Shelton B, Johnstone DE, Kubo SH, Kirlin P, et al, for the SOLVD investigators. Effect of long-term enalapril therapy on neurohormones in patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1.151-1.157.
- Nussberger J, Fleck E, Bahrmann H, Delius W, Schultheiss HP II, Brunner HR, for the Study Group of Neorohormonal Regu-

- lation in Congestive Heart Failure. Dose-related effects of ACE inhibition in man: quinapril in patients with moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15:113-122.
30. Schunkert H, Ingelfinger JR, Hirsch AT, Pinto Y, Remme WJ, Jacob H, Dzau VJ. Feedback regulation of angiotensin converting enzyme activity and mRNA levels of angiotensin II. *Circ Res* 1993; 72:312-318.
 31. Struthers AD. Aldosterone escape during ACE inhibitor therapy in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16:103-106.
 32. Dzau VJ, Sasamura H, Hein L. Heterogeneity of angiotensin syntetic pathways and receptors subtypes: physiological and pharmacological implications. *J Hypertens* 1993; 11 (suppl 3):S13-S18.
 33. Juillerat L, Nussberger J, Menard J, Mooser V, Christen Y, Waeber B, et al. Determinants of antiotensin II generation during converting enzyme inhibition. *Hypertension* 1990; 16:564-572.
 34. Urata H, Healey B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res* 1990; 66:883-890.
 35. Aldigier JC, Hunag H, Dalmay F, Lartigue M, Baussant T, Chassain C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition does not supress plasma angiotensin II increase during exercise in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21:289-295.
 36. Roig E, Pérez-Villa F, Morales M, JMénez W, Orús J, Heras M, et al. Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21:53-57.
 37. Willenheimer R, Dahlöf B, Rydberg E, Erhardt L. AT₁-receptor blockers in hypertension and heart failure: clinical experience and future directions. *Eur Heart J* 1999; 20:997-1.008.
 38. Ferrari R, Guardigli G, Cicchitelli G, Valgimigli M, Soukhomovskaya O, Ceconi C. Cardioprotection with ACE inhibitors non-angiotensin II- related mechanisms. *Eur Heart J Supplements* 2000; 2 (suppl I):I22-I28.
 39. Deedwania PC. Underutilization of evidence-based therapy in heart failure. An opportunity to deal a winning hand with ace up your sleeve. *Arch Intern Med* 1997; 157:2.409.
 40. Van Veldhuisen DJ, Charlesworth A, Crijns HJ, Lie KI, Hampton JR. Differences in drug treatment of chronic heart failure between European countries. *Eur Heart J* 1999; 20:666-672.
 41. Barrios V, Tamargo J, Llisterri J, Palazuelos V, Lozano JV, Prieto L, et al. Encuesta sobre la situación de la insuficiencia cardíaca en Atención Primaria. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53 (suppl 2):60.
 42. Ruilope LM, Barrios V, Segura J, Campo C. The kidney in heart failure: role of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8:153-156.
 43. Rodríguez G, Llisterri J, Alonso FJ, Barrios V, Rodríguez L. La insuficiencia cardíaca congestiva en Atención Primaria (II). Tratamiento, criterios de derivación y seguimiento. *SEMERGEN* 2000; 26:66-76.
 44. Barrios V, JMénez JL Corazón e hipertensión. En: Ruilope LM, ed. Nuevas fronteras en hipertensión. Barcelona: Doyma, 1998; 3:29-63.
 45. Timmermans PB, Wong PC, Chiu T, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptors antagonists. *Pharmacol Rev* 1993; 45:206-251.
 46. Dzau VJ, Mukoyama M, Pratt RE. Molecular biology of angiotensin receptors: target for drug research? *J Hypertens* 1994; 12 (suppl 2):S1-S5.
 47. Smith RD, Timmermans PBMWM. Human angiotensin receptors subtypes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3:135-140.
 48. Meffert S, Stoll M, Steckelings UM, Bottari SP, Unger T. The angiotensin II AT₂ receptor inhibits proliferation and promotes differentiation in PC12W cells. *Mol Cell Endocrinol* 1996; 122:59-67.
 49. Ruilope LM, Barrios V. Pharmacologic treatment in hypertensive heart disease. En: Crawford MH, DiMarco JP, eds. *Cardiology*. London: Mosby, 2001; 8.1-8.8.
 50. Thürmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 98:2.037-2.042.
 51. Kahan T, Malmqvist K, Edner M, Held C, Osbakken M. Rate and extent of left ventricular hypertrophy regression: a comparison of angiotensin II blockade with irbesartan and betablockade. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (suppl C): 258C.
 52. Van Kats J, Duncker DJ, Haitsma DB, Schuijt MP, Niebuur R, Stubenitsky R, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type receptor blockade prevent cardiac remodeling in pigs after myocardial infarction. Role of angiotensin II. *Circulation* 2000; 102:1.556-1.563.
 53. Siragy HM, Carey RM. The subtype 2 (AT₂) angiotensin receptor mediates renal production of nitric oxide in conscious rats. *J Clin Invest* 1997; 100:264-269.
 54. Liu YH, Yang XP, Sharov VG, Nass O, Sabbah HN, Peterson E, Carretero OA. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure. Role of kinins and angiotensin II type 2 receptors. *J Clin Invest* 1997; 99:1.926-1.935.
 55. Lombera F, Barrios V, Soria F, Placer L, Cruz JM, Tomás L, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:66-90.
 56. Gottlieb S, Dickstein K, Fleck E, Kostis J, Levine TB, Leiberman T, Dekock M. Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 88:1.602-1.609.
 57. Dickstein K, Chang P, Willenheimer R, Haunso S, Remes J, Hall C, Kjekshus J. Comparison of the effects of losartan and enalapril on clinical status and exercise performance in patients with moderate or severe chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 438-445.
 58. Vigay N, Alhaddad IA, Marty Denny D, Ruff D, Yasin M, Yellen L, et al. Irbesartan Heart Failure Group. Irbesartan compared with lisinopril in patients with mild to moderate congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:68A.
 59. Rieger GAJ, Bouzo H, Petri P, Münz J, Spacek R, Pethig H, et al. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. *Circulation* 1999; 100:2.224-2.230.
 60. Pitt B, Segal R, Martínez FA, Meurers G, Crowley 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.
 61. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design, and baseline characteristics of patients in the losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design, and baseline characteristics of patients in the losartan heart failure survival study-ELITE II. *J Card Fail* 1999; 5:146-154.
 62. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al, on behalf of ELITE Study Investigators. 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: 1.582-1.587.
 63. Mair FS, Crowley TS, Bundred PE. Prevalence, etiology, and management of heart failure in general practice. *Br J Gen Pract* 1996; 46:77-79.
 64. Azizi M, Chatellier G, Guyeune TT, Murieta-Geoffroy D, Menard J. Additive effects of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism on blood pressure and renin release in sodium-depleted normotensives. *Circulation* 1995; 92:825-834.
 65. Azizi M, Linhart A, Alexander J, Goldberg A, Menten J, Sweet J, Menard J. Pilot study of combined blockade of the renin-angiotensin system in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2000; 18:1.139-1.147.

66. Ruilope LM, Aldigier J, Ponticelli C, Oddou-Stock P, Botteri F, Mann JF, on behalf of the European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. *J Hypertens* 2000; 18:89-95.
67. Spinale FG, De Gasparo M, Whitebread S, Hebbal L, Clair MJ, Melton DM, et al. Modulation of the renin-angiotensin pathway through enzyme inhibition and specific receptor blockade in pacing-induced heart failure: effects on left ventricular performance and neurohormonal systems. *Circulation* 1997; 96:2.385-2.396.
68. Hamroff G, Blaufarb I, Mancini D, Katz SD, Bijou R, Jbandau G, et al. Angiotensin II-receptor blockade further reduces afterload safely in patients maximally treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors for heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 30:533-536.
69. Baruch L, Anand I, Cohen IS, Ziesche S, Judd D, Cohn JN. Augmented short-and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to an angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. *Circulation* 1999; 99:2.658-2.664.
70. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al, for 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; 100:1.056-1.064.
71. Hamroff G, Stuart D, Mancini D, Blaufarb I, Bijou R, Patel R, et al. Addition of angiotensin II receptor blockade to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 1999; 99:990-992.
72. Cohn JN, Tognoni G, Glazer RD, Spormann D, Hester A. Rationale and design of the valsartan heart failure trial: a large multinational trial to assess the effect of valsartan, an angiotensin-receptor blocker, on morbidity and mortality in chronic congestive heart failure. *J Card Fail* 1999; 5:155-160.
73. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, Held P, McMurray J, Ohlin G, et al, for the CHARM-programme investigators. Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM): rationale and design. *J Card Fail* 1999; 5:276-282.
74. Dickstein K, Kjekshus J, for the OPTIMAAL study group. Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients following acute myocardial infarction: the OPTIMAAL trial design. Optimal therapy in myocardial infarction with the angiotensin II antagonist losartan. *Am J Cardiol* 1999; 83:477-481.