

# Tratamiento de la hipertensión arterial con antagonistas de los receptores de la angiotensina II

M. Gorostidi Pérez\* y R. Marín Iranzo\*\*

\* Servicio de Medicina Interna. Nefrología. Hospital de Jarrio. Coaña. Asturias.

\*\* Unidad de Hipertensión. Servicio de Nefrología. Hospital Covadonga. Oviedo. Asturias.

**L**a inhibición farmacológica del sistema renina-angiotensina constituye una de las bases terapéuticas en las enfermedades cardiovasculares y renales. En los últimos 15 años múltiples estudios han demostrado que el uso de fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) ofrecen un beneficio especial en un amplio espectro de trastornos relacionados con el síndrome hipertensivo. Los IECA son fármacos antihipertensivos con un efecto específico que trasciende al propio descenso de las cifras de presión arterial, pues ocasionan una protección orgánica adicional al evitar o minimizar el daño tisular ocasionado por la angiotensina II. Esta afirmación posee una base evidente en determinados procesos como en la insuficiencia cardíaca tras el infarto de miocardio y en la nefropatía asociada a la diabetes tipo 1. Sin embargo, cuando el trastorno analizado es la hipertensión arterial (HTA) esencial en sí no existe evidencia definitiva de que una estrategia con IECA sea superior a un tratamiento sin estos agentes<sup>1,2</sup>, con la probable excepción del paciente hipertenso con diabetes<sup>3</sup>. Aunque las ventajas del tratamiento con IECA son indiscutibles, se estima que su eficacia se ve limitada por dos motivos principales. Por un lado, entre un 5 % y un 20 % de los pacientes presenta tos que en muchas ocasiones obliga a suspender el tratamiento. Por otro lado, se produce el denominado "fenómeno de escape" por el que la disminución inicial de los niveles de angiotensina II se compensa a medio-largo plazo con la producción de esta sustancia por vías no-ECA y la regulación al alza del número de receptores AT<sub>1</sub>. Aunque su trascendencia clínica se desconoce existe la hipótesis de que dicho fenómeno pueda reducir la eficacia a largo plazo de estos fármacos.

*Correspondencia:*

M. Gorostidi Pérez.

Servicio de Medicina Interna. Nefrología.

Hospital de Jarrio.

33719 Coaña (Asturias).

Correo electrónico: mgorostidi@hjro.sespas.es

El desarrollo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII) responde a la búsqueda de nuevas formas de bloqueo del sistema renina-angiotensina<sup>4-6</sup>. Los ARAII ejercen su acción bloqueando específicamente los receptores AT<sub>1</sub> de la angiotensina II, por lo que impiden el efecto del fenómeno de escape. Además, la enzima convertidora no queda inhibida y puede ejercer su acción degradadora de las quininas, sustancias muy probablemente responsables de la tos producida por los IECA. La capacidad antihipertensiva de los ARAII está claramente probada en diferentes niveles de experimentación y para los distintos grados de HTA. Cuando se analizan grandes series, el descenso de presión arterial ocasionado por estos fármacos es similar al correspondiente a otros grupos de fármacos antihipertensivos. Las posibles diferencias entre los distintos ARAII en este sentido son objeto de debate. El metaanálisis de Conlin et al sugirió una eficacia antihipertensiva similar de losartán, valsartán, irbesartán y candesartán<sup>7</sup>. Este trabajo ha sido objeto de críticas basadas fundamentalmente en el escaso número de ensayos comparativos entre los ARAII evaluados, pues la mayoría de los estudios analizados fueron comparaciones de ARAII frente a placebo. En este sentido se han publicado comparaciones entre losartán 50 mg e irbesartán 150 mg y entre losartán 100 mg e irbesartán 300 mg con resultados favorables a irbesartán<sup>8</sup>, entre candesartán 16 mg y losartán 50 mg y entre candesartán 32 mg y losartán 100 mg con resultados favorables a candesartán<sup>9, 10</sup> o neutros<sup>11</sup>, entre losartán 50 mg y valsartán 80 mg con resultados favorables a losartán<sup>12</sup> o neutros<sup>13</sup>, entre losartán 100 mg y valsartán 160 mg con resultados favorables a valsartán<sup>14</sup> o neutros<sup>13</sup>, entre valsartán 80 mg y telmisartán 80 mg con resultados favorables a telmisartán<sup>15</sup> y entre eprosartán 600 mg y losartán 50 mg con resultados favorables a eprosartán<sup>16</sup>. En este número de *Hipertensión Motero*<sup>17</sup> publica una evaluación de la eficacia, medida por monitorización ambulatoria de la presión arterial, y tolerabilidad de tres formula-

ciones de irbesartán en el plazo de 12 meses, período más prolongado que el de la mayoría de los estudios de este tipo. Los pacientes que se controlan a corto plazo con una determinada formulación (150 mg, 300 mg o 300 mg y 12,5 mg de hidroclorotiazida) no precisan, mayoritariamente, cambiar de pauta y permanecen controlados a los 12 meses de tratamiento. Las reducciones de la presión arterial ocasionadas por cada formulación son importantes tanto en las cifras diastólicas como en las sistólicas. En el grupo que se controla inicialmente con 150 mg/día la reducción final supera los 16 mmHg en la presión diastólica y los 24 mmHg en la sistólica. En los pacientes que precisan alcanzar la dosis de 300 mg/día se consiguen reducciones adicionales de más de 5 mmHg en la presión diastólica y 16 mmHg en la sistólica. En los que al final del período de ajuste de dosis llegan a tomar la asociación de 300 mg e hidroclorotiazida la reducción adicional supera los 17 mmHg en la presión diastólica y los 21 mmHg en la sistólica. La reducción global de las cifras de presión arterial es básica para considerar a un fármaco antihipertensivo como eficaz. Dado el impacto de la presión arterial sistólica en el pronóstico del paciente hipertenso, la comprobación de que un determinado fármaco ocasiona descensos importantes en esta cifra ofrece un valor añadido. Es probable que muchas de las presentaciones de ARAII consideradas como dosis de inicio, por otra parte necesarias para seguir la recomendación general de comenzar el tratamiento antihipertensivo desde la dosis más baja disponible del fármaco elegido, tengan una capacidad antihipertensiva limitada y que el porcentaje de pacientes controlados con estas dosis sea bajo. En un estudio reciente, con técnicas de evaluación *in vivo* e *in vitro* del bloqueo de los receptores AT1 en voluntarios sanos, se describe una acción paralela de valsartán 80 mg y losartán 50 mg e inferior a la de irbesartán 150 mg y candesartán 8 mg. Sin embargo, al evaluar valsartán a dosis de 160-320 mg se observaron unos parámetros similares a los de las citadas pautas de irbesartán y candesartán<sup>18</sup>. Un hallazgo constante en los estudios de eficacia antihipertensiva es la mayor optimización en el grado de control al asociar una dosis baja de hidroclorotiazida a las dosis iniciales de los ARAII que al duplicar la dosis de estos fármacos. Este hecho, de interés indiscutible dada la crucial importancia de conseguir un control adecuado de la presión arterial, ha de valorarse con cautela, pues ya son varias las evidencias del efecto beneficioso de las dosis altas cuando las variables analizadas son los resultados de morbimortalidad.

La verdadera eficacia de un fármaco antihipertensivo se demuestra en su capacidad para dis-

minuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares y renales. El efecto de los ARAII sobre estas variables definitivas se ha analizado ya en tres situaciones de gran prevalencia: pacientes con HTA, diabetes tipo 2 y afectación renal<sup>19-21</sup>, pacientes con HTA y criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda<sup>22, 23</sup> y pacientes con insuficiencia cardíaca. Los estudios referentes a este último grupo no se comentarán por ser la enfermedad cardíaca y no la HTA la situación sometida a análisis<sup>24, 25</sup>.

Los dos estudios del proyecto PRIME (**P**rogram **f**or **I**rbesartan **M**ortality-**M**orbidity **E**valuation), IRMAII (**I**rbesartan **i**n patients **w**ith **t**ype **II** **d**iabetes **a**nd **M**icroalbuminuria) e IDNT (**I**rbesartan **D**iabetic **N**eophropathy **T**rial) y el estudio RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan)<sup>19-21</sup> han demostrado que los ARAII, concretamente irbesartán y losartán, son eficaces en la preventión secundaria y terciaria de la nefropatía asociada a la diabetes tipo 2. En el IRMAII la dosis eficaz para prevenir el paso entre microalbuminuria y macroalbuminuria fue 300 mg/día. Además esta pauta también demostró ser eficaz en la regresión desde la microalbuminuria a una excreción urinaria de albúmina normal. En los estudios IDNT y RENAAL se observó que en los pacientes diabéticos con nefropatía establecida tratados con irbesartán o losartán la progresión de la insuficiencia renal se retrasaba con respecto a la de los casos tratados con otros agentes antihipertensivos. En estos dos ensayos también se evaluó la morbimortalidad cardiovascular que resultó similar entre un tratamiento y otro. Aunque el IDNT y el RENAAL son los estudios sobre progresión de la insuficiencia renal con mayor número de pacientes, es probable que para detectar diferencias en morbimortalidad cardiovascular sea necesario un número todavía mayor de casos. Los estudios IDNT y RENAAL constituyen la primera evidencia de que la intervención farmacológica sobre el sistema renina-angiotensina ofrece un beneficio adicional al del propio descenso de la presión arterial en la nefropatía asociada a la diabetes tipo 2.

El estudio LIFE (**L**osartan **I**ntervention **F**or **E**ndpoint **r**eduction) ha comparado la morbimortalidad cardiovascular y total en pacientes relativamente mayores, de 67 años de edad media, con HTA e hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica según recibieran tratamiento basado en losartán o atenolol. El tratamiento con losartán confirió una reducción significativa del riesgo combinado de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular. En el grupo de pacientes con diabetes los resultados han sido aún más favorables al tratamiento con ARAII, observándose incluso un efecto positivo en la mortalidad por cualquier causa<sup>22, 23</sup>. La

mayoría de los pacientes asignados al grupo de losartán y que finalizaron el estudio con este tratamiento recibieron 100 mg/día del fármaco y uno de cada cuatro precisó tres o más fármacos antihipertensivos para intentar el objetivo de mantener una presión arterial menor de 140/90 mmHg. El LIFE constituye un hito en la historia de los estudios sobre tratamiento antihipertensivo, pues ofrece la primera evidencia clara sobre las posibles diferencias entre los distintos grupos de fármacos. Otro gran estudio, el VALUE (**Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation**)<sup>26</sup>, está comparando el efecto de valsartán y de amlodipino en la morbilidad del paciente hipertenso de alto riesgo y se prevé su finalización en el año 2004.

Otra de las principales ventajas de los ARAII es su excelente tolerabilidad, pues se presentan como fármacos con un perfil de efectos secundarios similar al del placebo. Esta afirmación, cierta para la tos incluso con antecedentes de este efecto secundario por IECA<sup>27</sup>, no debe llevar a la conclusión de que los ARAII son fármacos exentos de riesgos. La hipotensión con la primera dosis, el deterioro agudo o subagudo de función renal, la hiperpotasemia y el angioedema, efectos secundarios de clase de los IECA, se han descrito también con los ARAII, aunque, en general, con una frecuencia menor. Estos efectos adversos, habitualmente anecdóticos en los estudios básicos de eficacia y tolerabilidad, aparecen en porcentajes a veces relativamente importantes en determinadas situaciones. En el estudio ELITE (**Evaluation of Losartan In The Elderly**)<sup>28</sup>, que se diseñó para evaluar comparativamente la seguridad de losartán y captopril en mayores de 65 años con insuficiencia cardíaca, un 10 % de los pacientes que recibieron el ARAII presentó deterioro de función renal, por-

centaje similar al observado en el grupo que recibió el IECA. En los estudios IDNT y RENAAL en pacientes con nefropatía diabética establecida el deterioro de función renal o la hiperpotasemia obligaron a suspender el tratamiento en un 1 %-2 % de los casos que recibieron el ARAII<sup>20, 21</sup>. Aunque la hiperpotasemia secundaria al tratamiento con un ARAII se ha descrito como menos frecuente que con un IECA<sup>29</sup>, y aunque se ha verificado la seguridad de la asociación IECA-ARAII incluso en pacientes con enfermedades renales<sup>30</sup>, parece prudente ampliar a los ARAII la clásica recomendación de los fármacos IECA de controlar los niveles de creatinina y potasio séricos tras iniciar el tratamiento al menos en situaciones de riesgo como en pacientes de edad avanzada, en casos de insuficiencia cardíaca o renal y en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica generalizada.

Muchos expertos se han preguntado si los IECA van a ser sustituidos por los ARAII<sup>31, 32</sup>. Los IECA tienen una serie de indicaciones establecidas avaladas por evidencias poco discutibles y recogidas en las guías de actuación clínica de mayor impacto<sup>33, 34</sup>. Estas guías, de varios años de antigüedad, recomendaron el uso de ARAII en casos de indicación establecida de un tratamiento con IECA y que éste no se tolerase fundamentalmente por tos. La sustitución de un tratamiento IECA bien indicado, bien tolerado y eficaz no tiene justificación basada en la evidencia actual. Lo que sí ocurrirá, y de hecho se está observando ya, será la aparición de nuevas indicaciones hasta ahora no concretadas. La **American Diabetes Association** ha establecido en su guía del año 2002 la recomendación de utilizar como fármaco antihipertensivo de primera línea un ARAII en pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria o proteinuria<sup>35</sup>. La reciente guía

**TABLA 1**  
**Ensayos clínicos en curso sobre el efecto de los ARAII en la morbilidad\***

ENSAYO	FÁRMACO	ENFERMEDAD DIANA	FINALIZACIÓN
ABCD-2V	Valsartán	HTA y diabetes tipo 2	2003
CHARM I, II y III	Candesartán	Insuficiencia cardíaca	2002
ONTARGET	Telmisartán	Alto riesgo cardiovascular	2006
OPTIMAAL	Losartán	Post-IAM	2002
SCOPE	Candesartán	HTA y edad avanzada	2002**
TRASCEND	Telmisartán	Alto riesgo cardiovascular	2006
TROPHY	Candesartán	Presión arterial normal-alta	2002
VALIANT	Valsartán	Post-IAM	2005
VALUE	Valsartán	HTA y alto riesgo cardiovascular	2004

\* Por orden alfabético.

HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; ABCD-2V: *Appropriate Blood pressure Control in Diabetes - part 2 with Valsartan*; CHARM: *Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*; ONTARGET: *Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*; OPTIMAAL: *Optimal Trial In Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan*; SCOPE: *Study of Cognition and Prognosis in Elderly patients with hypertension*; TRASCEND: *Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-I intolerant patients with cardiovascular Disease*; TROPHY: *Trial of Preventing Hypertension*; VALIANT: *Valsartan In Acute Myocardial infarction Trial*; VALUE: *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*.

\*\* El SCOPE se presenta en la T9 Reunión Científica de la Sociedad Internacional de Hipertensión. Praga, junio 2002.

de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial recoge también esta recomendación y añade la hipertrofia ventricular izquierda como indicación preferencial de un ARAII<sup>36</sup>. Los ensayos clínicos en curso, expuestos en la tabla 1, serán útiles para seguir determinando con mayor precisión el papel de los ARAII en el manejo de las enfermedades cardiovasculares y renales.

## Bibliografía

1. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;355:1955-64.
2. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358:1305-15.
3. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353:611-6.
4. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000;355:637-45.
5. Rodgers JE, Patterson JH. Angiotensin II-receptor blockers: clinical relevance and therapeutic role. *Am J Health-Syst Pharm* 2001;58:671-83.
6. Gorostidi M, Concejo B, Prieto MA, Marín R. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Una revisión farmacoterapéutica. *Hipertensión* 2002;19:129-38.
7. Conlin PR, Spence JD, Williams B, Ribeiro AB, Saito I, Benedict C, et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? *Am J Hypertens* 2000; 13:418-26.
8. Markham A, Spencer CM, Jarvis B. Irbesartan: an updated review of its use in cardiovascular disorders. *Drugs* 2000; 59:1187-206.
9. Lacourciere Y, Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. Candesartan/Losartan study investigators. *Am J Hypertens* 1999;12(12 Pt 1-2):1181-7.
10. Vida DG, White WB, Ridley E, Rahman M, Harris S, Vendetti J, et al. CLAIM Study Investigators. A forced titration study of antihypertensive efficacy of candesartan cilexetil in comparison to losartan: CLAIM Study II. *J Hum Hypertens* 2001; 15:475-80.
11. Manolis AJ, Grossman E, Jelakovic B, Jacovides A, Bernhardi DC, Cabrera WJ, et al. Effects of losartan and candesartan monotherapy and losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in patients with mild to moderate hypertension. Losartan Trial Investigators. *Clin Ther* 2000;22:1186-203.
12. Monterroso VH, Rodríguez V, Carballo ET, Vogel DR, Aroca GJ, García LH, et al. Losartan Trial Investigators. Use of ambulatory blood pressure monitoring to compare antihypertensive efficacy and safety of two angiotensin II receptor antagonists, losartan and valsartan. Losartan Trial Investigators. *Adv Ther* 2000;17:117-31.
13. Elliot WJ, Calhoun DA, DeLucca PT, Gazdick LP, Kerns DE, Zeldin RK. Losartan versus valsartan in the treatment of patients with mild to moderate essential hypertension: data from a multicenter, randomized, double-blind, 12-week trial. *Clin Ther* 2001;23:1166-79.
14. Hedner T, Oparil S, Rasmussen K, Rapelli A, Gatlin M, Kobi P, et al. A comparison of the angiotensin II antagonists valsartan and losartan in the treatment of essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12 (4 Pt 1):414-7.
15. Littlejohn T, Mroczeck W, Marbury T, Van der Maele CP, Dubiel RF. A prospective, randomized, open-label trial comparing telmisartan 80 mg with valsartan 80 mg in patients with mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Can J Cardiol* 2000;16:1123-32.
16. Puig JG, Mateos F, Buno A, Ortega R, Rodríguez F, Dal-Re R. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:1033-9.
17. Motero J. Tratamiento de la hipertensión arterial leve-moderada con tres formulaciones de irbesartán. *Hipertensión* 2002;19:262-70.
18. Maillard MP, Würzner G, Nussberger J, Centeno C, Burnier M, Brunner HR. Comparative angiotensin II receptor blockade in healthy volunteers: the importance of dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:68-76.
19. Parving HH, Lehert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, for the irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
20. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
21. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al, for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
22. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
23. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
24. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ, 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;355:1582-7.
25. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
26. Kjeldsen SE, Julius S, Brunner H, Hansson L, Henis M, Ekman S, et al, for the VALUE Trial Group. Characteristics of the 15314 hypertensive patients at high coronary risk. The VALUE Trial. *Blood Press* 2001;10:83-91.
27. Pylypchuk GB. ACE inhibitor versus angiotensin II blocker-induced cough and angioedema. *Ann Pharmacother* 1998; 32:1060-6.
28. Pitt B, Segal R, Martínez 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;349:747-52.
29. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I, Bolton WK, Hebert L, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. *Kidney Int* 2000; 58:2084-92.
30. Ruilope LM, Aldigier JC, Ponticelli C, Oddou-Stock P, Botteri F, Mann JF. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease. *J Hypertens* 2000;18:89-95.
31. Kaplan NM. Angiotensin II receptor blockers: will they replace angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension? *J Hum Hypertens* 2000;14(Suppl 1): S87-90.

32. Grossman E, Messerli FH, Neutel JM. Angiotensin II receptor blockers. Equal or preferred substitutes for ACE inhibitors? *Arch Intern Med* 2000;160:1905-11.
33. 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;157:2413-46.
34. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-183.
35. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl 1):S85-S89.
36. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial en España 2002. *Hipertensión* 2002;19(Suppl 3):1-74.
37. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, Held P, McMurray J, Ohlin G, et al. Candesartan in heart failure-assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. *Charm-Programme Investigators. J Card Fail* 1999;5:276-82.
38. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and TRASCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002;89(2A):18A-25.
39. Dickstein K, Kjekshus J. Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL trial design. *Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. Am J Cardiol* 1999;83:477-81.
40. Hansson L, Lithell H, Skoog I, Baro F, Banki CM, Breteler M, et al. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Blood Press* 1999;8:177-83.
41. Nesbitt SD, Julius S. Prehypertension: a possible target for antihypertensive medication. *Curr Hypertens Rep* 2000;2:356-61.
42. Pfeffer MA, McMurray J, Leizorovicz A, Maggioni AP, Rouleau JL, van de Werf F, et al. Valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT): rationale and design. *Am Heart J* 2000;140:727-50.