



Bloqueo combinado del eje renina-angiotensina

N. R. Robles

Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

En 1889 Tigerstedt y Bergman, a partir de extractos acuosos y alcohólicos de la corteza renal del conejo obtuvieron una sustancia de probable naturaleza proteica que tenía efecto vasopresor cuando se inyectaba por vía intravenosa, y la llamaron renina¹. Pickering y Prinzmetal, en 1938², lograron extraer y purificar parcialmente la renina. Posteriormente, se demostró que la sustancia era en realidad una enzima y que carecía por sí misma de efecto vasopresor³, pero que actuaba sobre un sustrato presente en plasma para formar el agente vasoactivo conocido actualmente como angiotensina⁴.

Estudios posteriores comprobaron que el componente esencial del sustrato de renina es un tetradecapéptido al que la renina rompe para formar en principio un decapeptido, la angiotenina I. Ya en la circulación, la angiotensina es activada por la enzima convertora de la angiotensina para producir el principal componente activo de todo el sistema, el octapéptido angiotensina II. La detección de las secuencias de la angiotensina bovina y equina permitió la síntesis de la sustancia favoreciendo la investigación este campo^{5,6}. Pronto se demostró que la administración de infusiones de angiotensina II podían mantener la hipertensión indefinidamente⁷ y, aún más importante, que su infusión a dosis inicialmente no vasopresoras era capaz de elevar la presión arterial posteriormente^{8,9}.

Así pues, el octapéptido angiotensina II es el principal componente activo del sistema y una vez que ha sido producido, posee numerosas acciones: efecto vasoconstrictor a corto y a largo plazo, estimulación de la secreción de aldosterona, estimulación de la secreción de hormona antiurética, siempre a dosis elevadas, activación del centro de la sed y acción sobre el sistema nervioso simpático. A dosis inferiores a las que son necesarias para alcanzar efecto presor estimula la producción y liberación de

catecolaminas por el sistema nervioso simpático. También posee la capacidad de activar la proliferación de células endoteliales, mesangiales y miocárdicas¹⁰.

Inicialmente se consideraba que la angiotensina actuaba exclusivamente desde el torrente sanguíneo al ser producida por la enzima convertora de la angiotensina presente en el plasma. Sin embargo, pronto se comprobó que la concentración de enzima convertora de la angiotensina plasmática no se correlacionaba con la actividad de los inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina, siendo estos efectivos incluso en pacientes, como puede ser el anciano, con baja actividad renina plasmática¹¹. Investigaciones sucesivas demostraron la existencia de un sistema renina-angiotensina tisular ampliamente distribuido por todo el organismo y particularmente en endotelio vascular, miocardio y cerebro¹². La actividad de este sistema va más allá de la mera acción vasoactiva sino que posee otras acciones hormonales no menos importantes respecto a la repercusión final de diversos mecanismos de daño vascular sobre el endotelio¹³.

INHIBIDORES DEL ENZIMA CONVERTORA DE LA ANGIOTENSINA

La consecuencia de todos estos descubrimientos fue el interés terapéutico en desarrollar sustancias capaces de interrumpir de alguna manera alguno de los puntos del sistema renina-angiotensina-aldosterona que, probablemente, serían capaces de reducir la presión arterial, una enfermedad cuya importancia era bien conocida hacia tiempo¹⁴. Así, la década de los años setenta vio la introducción y aplicación a gran escala de los inhibidores del sistema renina-angiotensina. Los avances iniciales correspondieron al desarrollo de los análogos del octapéptido angiotensina II, que actúan como antagonistas competitivos de esta. Se sintetizaron varios antagonistas análogos de este tipo^{15,16}, sin embargo, el compuesto empleado más ampliamente fue la saralasin. Cuando se administra a pacientes hipertensos produce un descenso de la presión arterial y

Correspondencia: Dr. Nicolás Roberto Robles
Unidad de Hipertensión Arterial
Hospital Infanta Cristina
Ctra. de Portugal, s/n
06080 Badajoz
E-mail: nroblesp@meditex.es

de la aldosterona sérica que es proporcional a la concentración plasmática de angiotensina II. La mayor limitación para el uso terapéutico de este tipo de antagonistas de la angiotensina II es que necesitan ser administrados por vía parenteral, por su naturaleza peptídica, lo cual limita su uso como tratamiento hipotensor.

La capacidad de poder bloquear el sistema renina-angiotensina durante períodos de tiempo prolongados llegó con la aparición de los inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina y, especialmente, de los agentes de este tipo disponibles por vía oral. Se descubrió que el veneno de la serpiente *Bothrops jararaca* contenía péptidos que inhibían la acción de la enzima responsable de la conversión de la angiotensina I en angiotensina II^{17,18}. Poco después se logró la síntesis del primer inhibidor de la enzima convertora activo por vía oral, captopril, lo que significó un gran avance terapéutico, permitiendo por primera vez el tratamiento a largo plazo mediante el bloqueo del eje renina-angiotensina^{19,20}. Pronto se demostró que, administrados como monoterapia en pacientes con hipertensión arterial esencial, los inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina eran comparables a los fármacos ya disponibles como diuréticos, betabloqueantes y agentes centrales en lo que se refiere al descenso de la presión arterial²¹. Esto llevó a la síntesis de una larga serie de derivados disponibles en la actualidad.

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA

No hay duda de que los principales efectos de los inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina son el resultado de la disminución de la generación de angiotensina. Pero el efecto de estos fármacos no es absolutamente específico sobre el eje renina-angiotensina, ya que la enzima convertora de la angiotensina es idéntica a la cininasa II, una enzima que inactiva a la cininas²².

Por otra parte, existen otras enzimas dentro de diversos tejidos del organismo como el endotelio o el tejido cardíaco que son capaces de transformar la angiotensina I en angiotensina II, entre las que destaca la quimasa cardíaca, consecuentemente, el bloqueo es incompleto; en especial si tenemos en cuenta que la actividad de estos sistemas enzimáticos aumenta cuando se inhibe la enzima convertora de la angiotensina²³⁻²⁵.

Por último, existe una cierta incertidumbre, aunque no haya demostraciones clínicas de su veracidad, de que la acumulación de concentraciones ele-

vadas de renina y angiotensina I circulantes, lo cual ocurre cuando se utilizan fármacos inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina, pueda tener efectos desfavorables para el individuo²⁶.

Los antagonistas de receptores de la angiotensina II producen un bloqueo competitivo y específico de las acciones fisiopatológicas de la angiotensina II que están mediadas a través de la estimulación de los receptores AT1, independientemente de cuál sea su vía de síntesis. Estos fármacos no inhiben la renina o la enzima de conversión de la angiotensina, no potencian las acciones de la bradicinina (lo que si hacen los IECA) y no modifican las respuestas de la vasopresina²⁷⁻²⁹.

La administración de un antagonista de los receptores de la angiotensina II conduce a un aumento de los niveles plasmáticos tisulares de renina, angiotensina I y angiotensina II, aunque estos cambios desaparecen a las 72 horas de suspender el tratamiento. El aumento de la angiotensina II actuaría sobre los receptores AT2 que no están bloqueados y cuya expresión estaría estimulada tras el bloqueo de los receptores AT1³⁰.

La estimulación de los receptores AT2 estimula la liberación de óxido nítrico y PGI2, que presentan propiedades vasodilatadoras y antiproliferativas y aumentan la salida de potasio de la célula muscular lisa vascular; ello hiperpolariza el potencial de membrana y facilita el estado cerrado, no conductor, de los canales de Ca voltaje-dependientes, lo que también contribuye a producir dilatación arteriolar³¹.

Además, la estimulación de los receptores AT2 media los efectos antiproliferativos de la angiotensina II y activa diversas colagenasas, efectos que podrían facilitar la regresión de la fibrosis en el miocardio hipertrofiado del hipertenso. Es decir, que las acciones vasodilatadoras y antiproliferativas de los antagonistas de receptores de la angiotensina serían debidas tanto al bloqueo directo de los receptores AT1 como, indirectamente, a la estimulación de los receptores AT2³².

EL ESTUDIO VAL-HEFT

El uso de inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina mejora la sintomatología y el rendimiento ergométrico en pacientes con insuficiencia cardíaca de origen no isquémico moderada a intensa. El primer estudio realizado en esta dirección fue el CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Study) en pacientes en clase IV de la New York Heart Association, donde se halló un descenso del 40% de la mortalidad de los tratados frente a placebo³³. Posteriormente, el estudio SOLVD (Study

of Left Ventricular Dysfunction), también con enalapril, realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca asintomática con un descenso de la fracción de eyección superior al 35% logró un descenso menor, pero también significativo, de la mortalidad (16%)³⁴. Resultados similares ofreció el estudio VHeFT-2 (Veteran Administration Heart Failure Trial)³⁵.

Siguiendo la estela de los IECA, los ARA también ha demostrado ser clínicamente capaz de reducir la mortalidad secundaria a insuficiencia cardíaca congestiva de manera igual a aquellos, como demuestran los estudios ELITE I³⁶, ELITE II³⁷ y RESOLVD³⁸. Este último estudio (incluyó una nueva variable en su análisis, un grupo de tratamiento combinado con enalapril y candesartan asociados (n = 332), frente a tratamiento con enalapril (n = 107) o tratamiento con candesartan aislados (n = 327) durante un período de seguimiento de menos de un año. La combinación no fue superior a los fármacos aislados respecto a mortalidad pero sí ofreció una mejoría significativa en el objetivo combinado de mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Los pacientes tratados con la combinación presentaban también una mejoría de los volúmenes telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo respecto a los otros grupos. Estos cambios se asociaban con un descenso de los niveles plasmáticos de aldosterona, péptido natriurético cerebral y angiotensina II que no ocurrían en los grupos tratados solamente con enalapril o solamente con candesartan.

Sin embargo, el primer ensayo clínico de tamaño y duración suficiente diseñado para demostrar que la asociación de IECA y ARA era superior a la administración de IECA aislados en insuficiencia cardíaca congestiva fue el estudio ValHeFT (Valsartan in Heart Failure Trial)³⁹. Este estudio incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clases II a IV de la NYHA, con una FE < 40% en ecocardiograma y un volumen telediastólico de VI > 2,9 cm³/m², todos tratados con IECA, que fueron tratados además con valsartán (n = 2.511) o placebo (n = 2.499). La duración del seguimiento fue superior a 2 años. No hubo diferencias significativas en la mortalidad entre los grupos, pero sí en el objetivo combinado de mortalidad y morbilidad (RR = 0,87, p = 0,099), con una reducción del 27,7% en la incidencia de hospitalización. También mejoró la sintomatología de los enfermos y la fracción de eyección en el grupo tratado con valsartán (e IECA). Asimismo, se detectó una reducción de los niveles plasmáticos de epinefrina y aldosterona en los pacientes tratados con ARA frente a placebo.

Aunque los resultados del ValHeFT no demostraron definitivamente la superioridad de la terapia combinada sobre el uso aislado de IECA en pacien-

tes con insuficiencia cardíaca congestiva, sí que ofreció perspectivas interesantes en cuanto a la utilidad de asociar ARA a IECA en pacientes con sintomatología importante u hospitalizaciones reiteradas. Los efectos favorables desde el punto de vista humoral y ecocardiográfico permitirían esperar que, en un seguimiento más largo, estos efectos analíticos pudieran transformarse en realidades clínicas. Sin embargo, esta hipótesis no se ha demostrado todavía.

BLOQUEO COMBINADO Y ENFERMEDAD RENAL NO DIABÉTICA

La primera evaluación clínica de la asociación IECA y ARA fue publicada en 2000 por Ruilope y cols.⁴⁰ El objetivo principal de este estudio, de sólo cinco semanas de duración, fue comprobar la seguridad de la combinación en pacientes con insuficiencia renal, con o sin proteinuria. El estudio incluyó 98 pacientes divididos en tres grupos tratados con valsartán (160 mg), valsartán (80 mg) más benazepril, o, por último, valsartán (160 mg) más benazepril. Tanto la creatinina sérica como la kalie-mia se elevaron levemente en los tres grupos, sin diferencias significativas entre ellos. Dos pacientes, uno en cada grupo de tratamiento combinado, debieron suspender el tratamiento por hiperpotasemia. La proteinuria se redujo significativamente en los pacientes tratados con doble terapia en comparación con el grupo con valsartán sólo (tabla 1).

Posteriormente, se han publicado cuatro evaluaciones del efecto antiproteinúrico del tratamiento combinado sobre el eje renina-angiotensina. Por su diseño, el estudio más demostrativo fue realizado con la combinación de enalapril y losartán en pacientes que padecían nefropatía mesangial IgA,

Tabla 1. Efectos del eje bloqueo combinado del eje renina-angiotensina sobre la proteinuria. Valores expresados en %

	IECA	ARA	Combinación
Ruilope y cols., 2000 ⁴⁰	-5,1	-	-46,3
Russo y cols., 2002 ⁴¹	-16,4	-14,6	-55,1
Russo y cols., 2002 ⁴¹	-34,2	-39,2	-69,1
Kincaid-Smith y cols., 2002 ⁴⁵	-	-44,3	-75,6
Luño y cols., 2002 ⁴²	-29,4	-41,4	-59,2
Ferrari y cols., 2002 ⁴⁶	-33	-37	-58
Berger y cols., 2002 ⁴⁴	-	-	-35
Laverman y cols., 2002 ⁴³	-75	-46	-85
Nakao y cols., 2003 ⁴⁷	-42,1	-44,3	-75,6

aunque el número de pacientes incluido era pequeño ($n = 10$)⁴¹. Los pacientes fueron tratados inicialmente con enalapril (10 mg/día), dosis que luego se incrementó a 20 mg/día, con esta última dosis la proteinuria se redujo en un 36%. El IECA fue suspendido y se realizó un período de lavado con vuelta de la proteinuria a niveles basales. Se inició tratamiento con losartán (50 mg/día), incrementado posteriormente a 100 mg/día. La proteinuria se redujo un 39% como media con esta última dosis (la diferencia no es significativa). El fármaco fue suspendido de nuevo y la proteinuria recuperó sus niveles basales. Luego, se introdujo la combinación de enalapril y losartán a dosis bajas (10 y 50 mg respectivamente) con lo cual se redujo la proteinuria en un 58% ($p < 0,05$) y disminuyó aún más (74%, $p < 0,05$) cuando se elevaron las dosis de los fármacos combinados (20 y 100 mg respectivamente).

Luño y cols.,⁴² obtuvieron un resultado similar con la asociación de lisinopril (20 mg) y candesartán (16 mg) frente a lisinopril (40 mg/día) o candesartán (hasta 32 mg/día) en un grupo de 42 pacientes con nefropatías primarias. Resultados parecidos ofrecieron los otros estudios realizados con la adición de losartán⁴³, candesartán^{44,45} o irbesartán⁴⁶ al tratamiento previo con IECA (tabla I).

El ensayo más ambicioso realizado hasta ahora ha sido el estudio COOPERATE⁴⁷, recientemente publicado, con el objetivo de comprobar si el tratamiento con la asociación losartán (100 mg/día) más trandolapril (3 mg/día) era superior al tratamiento con un solo de estos dos fármacos a las dosis óptimas antiproteinúricas de cada paciente. Cada grupo incluía 85 pacientes con nefropatías no diabéticas. El objetivo combinado de evaluación era la duplicación de creatinina sérica o la insuficiencia renal crónica terminal. Tras un seguimiento medio de 40 semanas, diez pacientes del grupo con tratamiento combinado habían alcanzado el objetivo final, frente a 20 en el grupo tratado con trandolapril ($p = 0,018$) y otro 20 en el grupo tratado con losartán ($p = 0,016$). También se produjo un descenso significativo de la proteinuria en el grupo de tratamiento combinado frente a los otros grupos (tabla I).

En este momento el tratamiento combinado con IECA y ARA debería ser indicado en todos los pacientes renales de nefropatías sin relación con la diabetes en los que persista proteinuria significativa después de utilizar alguna de las dos drogas por separado, especialmente cuando no exista tratamiento etiológico para la enfermedad o este no pueda ser utilizado. El uso de la asociación estaría aún más indicado cuando se compruebe la evolución hacia la insuficiencia renal progresiva.

NEFROPATÍA DIABÉTICA

En el momento actual los antagonistas de receptores de la angiotensina se consideran el tratamiento de elección en la nefropatía diabética, aunque existen indicios de que los IECA podrían ser efectivos esta posibilidad no se ha acreditado suficientemente. Por el contrario, en los diabéticos tipo I que presentan proteinuria o microalbuminuria se recomienda el uso de IECA⁴⁸. Al igual que en las nefropatías sin relación con la diabetes mellitus, el bloqueo combinado del eje renina-angiotensina ha sido ensayado en la nefropatía diabética.

En un grupo de 21 pacientes diabéticos tipo I con proteinuria se administró irbesartán (300 mg una vez al día) asociado al IECA que los pacientes estuvieran recibiendo previamente. Tras dos meses de tratamiento combinado la proteinuria se redujo en un 37% sin modificación del filtrado glomerular renal y con una ligera elevación del potasio sanguíneo (0,3 mmol/l), aunque dos enfermos debieron suspender el tratamiento por hiperpotasemia⁴⁹.

En diabéticos tipo II con proteinuria mayor de un gramo se ha estudiado la combinación de candesartán (8 mg/día) con el IECA que estuviera tomando anteriormente el enfermo. Después de dos meses de tratamiento la albuminuria se redujo en un 25% con una ligera disminución del filtrado glomerular (5%). El potasio sérico se elevó ligeramente, pero sin significación estadística⁵⁰.

También se han examinado los efectos del tratamiento combinado con lisinopril (20 mg/día) y candesartán (16 mg/día) sobre la microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo II. Se incluyeron 199 enfermos tratados durante 12 semanas con uno de los dos fármacos y luego randomizados a continuar con monoterapia o tratamiento combinado durante otras 12 semanas. El cociente albumina/creatinina se redujo un 50% en el grupo tratado con IECA más ARA, frente a un 24% en el grupo tratado con candesartán ($p < 0,001$) y al grupo tratado con lisinopril (39%, $p < 0,001$)⁵¹.

Al igual que en otras clases de nefropatía, la combinación de IECA y ARA parece tener un efecto añadido sobre la proteinuria y, aún más interesante en este caso, sobre la microalbuminuria de los pacientes diabéticos. Su uso debe ser recomendado en los enfermos no controlados con un solo fármaco. Por el momento, no disponemos de datos para avalar su efecto protector a largo plazo sobre la función renal, aunque este aspecto parece probable.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Queda un último aspecto por tratar de los usos terapéuticos del bloqueo combinado del eje renina-

angiotensina, y este es su uso en hipertensión arterial. Este efecto ha sido valorado en algunos trabajos con muestras pequeñas, sugiriendo que podría ser aditivo, pero en ambos casos la corta vida media de los IECA utilizados arroja dudas sobre la efectividad real de la combinación. En un pequeño grupo de 12 pacientes, después de ser depleccionados de sal, la combinación de 10 mg de enalapril y 50 mg de losartán logró una pequeña reducción de la presión arterial respecto a 10 y 20 mg de enalapril⁵². Resultados semejantes habían resultado de la combinación de captopril 50 mg en dosis única y 50 mg de losartán en una evaluación de apenas 24 horas⁵³. Hay que tener en cuenta que en ninguno de los experimentos se comparaban dosis equivalentes de medicación y que ambas muestras eran pequeñas. Por otra parte, la primera muestra corresponde a enfermos poco habituales en la práctica clínica y la segunda apenas realizó una evaluación durante 24 h de la respuesta hipotensora, de la cual es difícil extraer conclusiones sobre el tratamiento a largo plazo. En un estudio posterior con una muestra de 177 enfermos la asociación de enalapril y losartán en las mismas dosis durante doce semanas, pero comparada con cada una de los fármacos por separado en la misma dosificación, no mostró diferencias respecto a ambos tratamientos recibidos aisladamente cuando se evaluaba la presión media obtenida mediante registro ambulatorio de presión arterial⁵⁴.

La comparación con otras asociaciones ha sido valorada en dos ocasiones. En una de ellas, un grupo de 88 pacientes afroamericanos tras iniciar tratamiento con valsartán (160 mg) fueron randomizados a recibir un diurético, un IECA-benazepril, 10 mg, o duplicar la dosis de valsartán. La primera de las alternativas obtuvo la mayor reducción de la PA y el bloqueo combinado fue el menos efectivo (reducción media 1,6 mmHg)⁵⁵. El estudio ACTION valoró el

efecto de candesartán a dosis de 16 a 32 mg tanto en monoterapia como en asociación en un grupo de 6.460 pacientes. El estudio comparó la asociación con diuréticos, alfa- o betabloqueantes, calcioantagonistas e IECA⁵⁶. Todas las asociaciones fueron efectivas de una manera similar aunque muy escasa respecto a la PAD (casi siempre la reducción media fue inferior a 5 mmHg) a pesar de la elevada dosis de candesartán utilizada. El diseño del estudio, en el que las dosis y el esquema temporal del tratamiento con IECA es desconocido dificulta valorar sus resultados.

En la tabla II los resultados sobre la tensión arterial de esta combinación en pacientes con proteinuria o nefropatía. Tomados en su conjunto estos resultados sugieren una escasa efectividad de la combinación IECA + ARA como estrategia antihipertensiva.

Con la experiencia de que disponemos no es posible en este momento recomendar el uso de la combinación de IECA y ARA en el tratamiento de la HTA resistente a cada uno de estos fármacos por separado.

CONCLUSIONES

El uso combinado de inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina parece útil en pacientes con insuficiencia cardíaca para reducir su tasa de hospitalización y mejorar su capacidad funcional. En pacientes nefropatas de cualquier clase ayuda a reducir la proteinuria y, en aquellos con nefropatías no diabéticas, parece reducir la rapidez de la progresión de la insuficiencia renal. Su utilidad como tratamiento antihipertensivo no ha sido sufi-

En el momento de publicar este artículo se acaba de confirmar que el bloqueo combinado reduce la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Tabla II. Efecto del bloqueo combinado del eje renina sobre la PA en pacientes con nefropatía no diabética

	IECA	ARA	PA	Medida
Ruilope y cols., 2000 ⁴⁰	Benazepril, 5-10	Valsartán, 160	-10,1/-6,95	Casual
Russo y cols., 2002 ⁴¹	Enalapril, 10	Losartán, 50	1,9/-2,4	MAPA
Russo y cols., 2002 ⁴¹	Enalapril, 20	Losartán, 100	-2,8/-2,5	MAPA
Kincaid-Smith y cols., 2002 ⁴⁵	Varios	Candesartán, 16	+4/+3	Casual
Luño y cols., 2002 ⁴²	Lisinopril, 20	Candesartán, 8	-6,4/-2,1	Casual
Ferrari y cols., 2002 ⁴⁶	Fosinopril, 20	Irbesartán, 150	-5/-3	Casual
Berger y cols., 2002 ⁴⁴	Varios	Candesartán, 8	-6/-3	Casual
Laverman y cols., 2002 ⁴³	Lisinopril, 40	Losartán, 100	0/0	PAM
Nakao y cols., 2003 ⁴⁷	Tandolapril, 3	Losartán, 100	-0,1/-0,1	Casual

cientemente demostrado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tigerstedt A, Bergman PG: Niere und Kreislauf. *Skand Arch Physiol* 8: 223-271, 1898.
2. Pickering GW, Prinzmetal M: Some observations of renin, a pressor substance contained in normal kidney together with a method for its biological assay. *Clin Sci* 3: 211-227, 1938.
3. Kohlstadt KG, Helmer OM, Page IH: Activation of renin by blood colloids. *Proc Soc Exp Med Biol* 39: 214-215, 1938.
4. Page IH, Helmer QM: A crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from the action between renin and renin-activator. *J Exp Med* 71: 29-42, 1940.
5. Elliott DF, Peart WS: Amino acid sequence in a hypertension. *Nature* 177: 527-528, 1956.
6. Schwyzer A, Sieber P: New synthesis in the peptide field. *Chimia* 10: 265, 1956.
7. Brown JJ, Chapuis G, Robertson JIS: The effect of prolonged intravenous infusion of angiotensin in the rabbit. *Clin Sci* 26: 165-175, 1964.
8. Dickinson CJ, Yu A: The progressive pressor response to angiotensin in the rabbit. *J Physiol* 190: 91-99, 1967.
9. Bean BL, Brown JJ, Casals-Stenzel F, Fraser A y cols.: Relation of arterial pressure and plasma angiotensin II concentration: a change produced by prolonged infusion of angiotensin II in the conscious dog. *Circ Res* 44: 452-458, 1979.
10. Mendelsohn FAO: Acciones de la angiotensina II. En: Robertson JIS (ed.): El sistema renina-angiotensina. Madrid. Ediciones Ergon. pp. 100-112, 1987.
11. Laragh JH: Vasoconstrictor-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. *Am J Med* 55: 261-274, 1973.
12. Dzau VJ: Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension* 8: 553-559, 1986.
13. Schelling P, Fischer H, Ganten D: Angiotensin and cell growth: a link to cardiovascular hypertrophy. *J Hypertension* 9: 3-15, 1991.
14. Volhard F, Fahr KT: Die Brightsche Nierenkrankheit. Berlin. Springer Verlag. pp. 247-280, 1914.
15. Türker RK, Page IH, Bumpus FM: Antagonist of angiotensin II. En: Angiotensin. Page IH, Bumpus FM (eds.). Berlin: Springer Verlag. pp. 607-642, 1974.
16. Pals DL, Masucci FE, Sipos F, Dennings GS: A specific competitive antagonist of the vascular action of angiotensin I. *Circ Res* 29: 664-671, 1971.
17. Ondetti MA, Williams NJ, Sabo EF, Pluscec J, Weaver ER, Kocy O: Angiotensin-converting enzyme inhibitors from the venom of Bothrops Jararaca. Isolation, elucidation of structure and synthesis. *Biochemistry* 10: 163-169, 1971.
18. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW: Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme. New class of orally active antihypertensive agents. *Science* 196: 441-443, 1977.
19. Hodsmán GP, Robertson JIS: Captopril: 5 years on. *Br Med J* 287: 851-852, 1983.
20. Cushman DW, Cheung HS, Sabo EF, Ondetti MA: Development and design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme. *Am J Cardiol* 40: 1390-1394, 1982.
21. Veterans Administration Cooperative Study Group: Captopril: evaluation of low doses, twice-daily doses and the addition of diuretic for the treatment of mild to moderate hypertension. *Clin Sci* 63 (Supl. 8): 443-445, 1982.
22. Israili ZH, Hall WD: Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Ann Intern Med* 117: 234-242, 1992.
23. Ellis ML, Patterson JA: A new class of antihypertensive therapy: angiotensin II receptors antagonists. *Pharmacotherapy* 16: 849-860, 1996.
24. Balcells E, Meng QC, Johnson WH Jr, Oparil S, Dell'Italia LJ: Angiotensin formation from ACE and chymase in human and animal heart: methods and species considerations. *Am J Physiol* 273: H1769-H1774, 1997.
25. Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA: Pathways for angiotensin II generation in human in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 32: 387-392, 1998.
26. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH: Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 324: 1098-1104, 1991.
27. Smith RD, Chiu AT, Wong PC, Herblin WF, Timmermans PB: Pharmacology of nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 32: 135-165, 1992.
28. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AI, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, Lee RJ, Wexler RR, Saye JA, Smith RD: Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 45: 206-251, 1993.
29. Eberhardt RI, Kewak RM, Kang PM, Frishman WH: Angiotensin II receptor An Innovative approach to cardiovascular pharmacotherapy. *J Clin Pharmacol* 33: 1023-1028, 1993.
30. Tamargo J: Diferencias entre inhibidores de la enzima de conversión y antagonistas de los receptores de la angiotensina II. *Rev Lat Cardiol* 17 (Supl.): 97-104, 1996.
31. Siragy h: Angiotensin II receptor blockers: review of the binding characteristics. *Am J Cardiol* 84 (10A): 3S-8S, 1999.
32. DeGasparo M, Bottari S, Levens NR: Characteristics of angiotensin II receptors and their role in cell and organ physiology. En: Laragh JH, Brenner BM (eds.): Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2.^a ed. New York. Raven Press. pp. 1695-1720, 1995.
33. The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 316: 1429-1435, 1987.
34. SOLVD Investigators: effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 259: 293-302, 1991.
35. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F y cols.: A comparison of enalapril with hydralazine-isorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 325: 303-310, 1991.
36. Pitt B, Segal R, Martínez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I y cols.: Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (evaluation of losartan in the elderly study, ELITE). *Lancet* 349: 747-752, 1997.
37. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ y cols.: 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* 355: 1582-1588, 2000.
38. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J y cols.: Comparison of candesartan, enalapril and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 100: 1056-1064, 1999.
39. Cohn JN, Tognoni G: The effect of the angiotensin receptor blocker valsartan on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 345: 1667-1675, 2001.
40. Ruilope LM, Aldigier JC, Ponticelli C, Oddou-Stock P, 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* 18: 89-95, 2000.
41. Russo D, Minutolo R, Pisani A, Esposito R, Signorello G, An-

- dreucci M y cols.: Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 38: 18-25, 2001.
42. Luño J, Barrio V, Goicoechea MA, González C, García de Vinuesa S, Gómez F y cols.: Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system in primary proteinuric nephropathies. *Kidney Int* 62 (Supl. 82): S47-S52, 2002.
 43. Laverman GD, Navis G, Henning RH, De Jong PE, De Zeeuw D: Dual renin-angiotensin system blockade at optimal doses for proteinuria. *Kidney Int* 62: 1020-1025, 2002.
 44. Berger ED, Bader BD, Ebert C, Risler T, Erley CM: Reduction of proteinuria; combined effects of receptor blockade and low dose angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 20: 739-743, 2002.
 45. Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D: Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal failure and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 17: 597-601, 2002.
 46. Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ: Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor Blockade. *J Hypertens* 20: 125-131, 2002.
 47. Nakao N, Yoshimura A, Morita M, Kayano T, Ideura T: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in nondiabetic renal disease (COOPERATE): a randoixed controlled trial. *Lancet* 361: 117-124, 2003.
 48. Robles NR: Nuevas evidencias en nefropatía diabética. *Rev Clin Esp* 202: 599-601, 2002.
 49. Jacobsen P, Andersen S, Roosing K, Hansen BV, Parving HH: Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1019-1024, 2002.
 50. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH: Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System in Diabetic Nephropathy. A randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care* 25: 95-100, 2002.
 51. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME for the CALM Study group. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 321: 1440-1444, 2000.
 52. Azizi M, Chatellier G, Guyene TT, Murieta-Geoffroy D, Ménard J: Additive effects of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism on blood pressure and renin release in sodium-depleted normotensives. *Circulation* 92: 825-834, 1995.
 53. Azizi M, Guyene TT, Chatellier G, Wargon M, Menard J: Additive effects of losartan and enalapril on blood pressure and plasma active renin. *Hypertension* 29: 634-640, 1997.
 54. Azizi M, Linhart A, Alexander J, Goldberg A, Menten J, Sweet C, Menard J: Pilot study of combined blockade of the renin-angiotensin system in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 18: 1139-1147, 2000.
 55. Weir MR, Smith DHG, Neutel JM, Bedigianc MP: Valsartan alone or with a diuretic or ACE inhibitor as treatment for African American hypertensives: relation to salt intake. *Am J Hypertens* 14: 665-671, 2001.
 56. Weir MR, Weber MA, Neutel JM, Vendetti J, Michelson EL, Wang RY for the ACTION Study Investigators. Efficacy of candesartan cilexetil as add-on therapy in hypertensive patients uncontrolled on background therapy: a clinical experience trial. *Am J Hypertens* 14: 567-572, 2001.
 57. McMurray JIV, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA for the 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* 362: 767-771, 2003.