

Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Diferencias farmacológicas

Servicio de Nefrología, Hospital General Regional 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Antonio Méndez-Durán.
Correo electrónico: amd740521@hotmail.com

Resumen

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona es un mecanismo en cascada que genera hipertensión arterial, cuya estructura ha sido identificada y que actualmente puede ser bloqueada a través de rutas enzimáticas o receptores específicos. La gran diversidad de medicamentos disponibles que actúan en este sistema obliga a seleccionar una sola sustancia. Los inhibidores del sistema renina-angiotensina comparten numerosas características farmacológicas y farmacocinéticas pero no todos son iguales. El conocimiento basado en la evidencia científica permite al clínico elegir el fármaco ideal en cada paciente.

Palabras clave

sistema renina-angiotensina
bloqueadores del receptor tipo 1 de angiotensina II
nefropatías diabéticas
proteinuria
hipertensión

Summary

The activation of the renin-angiotensin-aldosterone cascade is a mechanism that generates high blood pressure. The structure has been identified and can be blocked through specific enzymatic pathways or receptors. We have a diversity of medications that participate on this system. It is useful to develop a skill in clinical practice for selecting a drug from a wide variety. Renin-angiotensin system inhibitors share many pharmacological and pharmacokinetic characteristics but not all them are equivalents. Knowledge based on scientific evidence allows the clinician to choose the ideal drug for each patient.

Key words

renin-angiotensin system
angiotensin II type 1 receptor blockers
diabetic nephropathies
proteinuria
hypertension

Introducción

Actualmente se reconoce a la hipertensión arterial sistémica (HTA) como una enfermedad de afectación multiorgánica que se presenta con mayor frecuencia en adultos y ancianos, con altas tasas de morbilidad y mortalidad. Existen en el mundo alrededor de 200 guías relativas al tratamiento antihipertensivo, tanto dietético como farmacológico, con particular énfasis en el cambio del estilo de vida; México está influido básicamente por tres de ellas, las guías norteamericanas, las europeas y las mexicanas, las tres convergen en tratar oportunamente la enfermedad hipertensiva con el medicamento más adecuado para contribuir a la disminución de la morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular.¹⁻³

Diversas publicaciones nacionales permiten tener una visión más amplia de lo que representa un paciente hipertenso. A 10

años de que se dio a conocer, la Encuesta Mexicana Nacional de Salud demostró que uno de cada tres adultos mexicanos padecen hipertensión arterial y solo alrededor de 10 % de los encuestados presentó cifras tensionales adecuadas; cinco años más tarde, la Reencuesta Nacional de Hipertensión Arterial ubicó a la HTA con una prevalencia general de 30.5 %, 32 % para la zona norte del país y 28 % para la zona sur, específicamente el Distrito Federal con 27 %; casi 16 millones de mexicanos son afectados en los grupos de 20 a 69 años de edad.⁴ La encuesta también permitió identificar los antihipertensivos más utilizados, entre los que destacaron los diuréticos (43 %), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (42 %), los calcio-antagonistas (23 %), los betabloqueadores (13 %) y los antagonistas de receptores de angiotensina (ARA) en 7.5 %.⁵ En 2008, la Secretaría de Salud en México dio a conocer un panorama comparativo de la prevalencia de HTA en 2004, 2005 y 2006, en

el que se observaba 26.6, 30.7 y 30.8 %, respectivamente, mientras que las principales causas de mortalidad fueron la diabetes y la cardiopatía isquémica.⁶

El cuadro I presenta las reacciones secundarias con las diversas clases de medicamentos.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Hacia principios del siglo XIX, Richard Bright describió una sustancia presora relacionada con la microalbuminuria, el crecimiento ventricular y las alteraciones renales histopatológicas que presentaban los pacientes hipertensos. Cien años después esta sustancia se denominó hipertensina o angiotonina y varios años después fue llamada angiotensina.⁷ El conocimiento del sistema renina-angiotensina-aldosterona ha logrado identificar diversos fármacos que inhiben específicamente algunas rutas que desencadenan esta cascada generadora de hipertensión arterial. En el afán por superar los efectos indeseables de los fármacos existentes se experimenta con nuevos, los más recientes son precisamente los ARA, antagonistas de renina y antagonistas de endotelina.

Son aspectos fisiológicos en el mecanismo del sistema renina-angiotensina-aldosterona la transformación del angiotensinógeno en el decapeptido angiotensina I, catalizado por la renina con un mecanismo propiamente intrarrenal y la transformación de ésta en un octapéptido, la angiotensina II, a través de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y diversas aminopeptidasas. La angiotensina II mantiene la presión arterial a través de la vasoconstricción y mediante el mecanismo de inhibición de la excre-

ción de agua y sodio, lo cual favorece el incremento de la osmolaridad sérica, el incremento del tono arterial y la hipervolemia, que de manera simultánea a la vasoconstricción constituyen el mecanismo perfecto para incrementar la turbulencia del flujo sanguíneo, generar estrés endotelial, liberar sustancias pro inflamatorias y contribuir al fenómeno de la aterosclerosis. La angiotensina II puede incrementar el tono simpático de manera directa así como la liberación de noradrenalina al estimular terminaciones nerviosas simpáticas que contribuyen a una mayor vasoconstricción.

Hasta ahora se han identificado dos tipos de receptores de angiotensina denominados tipo I y II; los efectos farmacológicos encontrados solo están determinados por el bloqueo de los receptores tipo I en por lo menos más de 80%, los mediados por los receptores de angiotensina II no han sido bien definidos pero pueden disminuir la presión arterial a través de la liberación del óxido nítrico e inhibir el crecimiento e inducir diferenciación celular, y están involucrados en la apoptosis y estudios recientes demuestran su participación en la activación del factor de necrosis tumoral beta, importante factor transcriptor pro inflamatorio.⁸

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Los IECA basan su mecanismo de acción al inhibir la función de la ECA, enzima que cataliza la conversión de angiotensina I a II. Existen otros sitios productores de angiotensina como el hígado, el bazo, el tejido bronquial. Los IECA son

Cuadro I | Efectos secundarios de distintas clases de antihipertensivos

Efecto adverso	INHEND	ARA	INHREN	IECA	Diurético	Betabloqueador	Antagonista del calcio
Cefalea	-	-	-	-	-	-	+
Rubefacción	-	-	-	-	-	-	+
Edema	+	-	-	-	-	-	+
Disnea	-	-	-	-	-	+	-
Bradicardia-arritmia	-	-	-	-	+	+	-
Fatiga	-	-	-	-	-	+	-
Extremidades inferiores frías	-	-	-	-	-	+	-
Disfunción eréctil	-	-	-	-	+	+	-
Gota	-	-	-	-	+	-	-
Tos	-	-	-	+	-	-	-
Dislipidemia	-	-	-	-	-	+	-
Hipotensión ortostática	-	-	-	-	+	-	+
Edema angioneurótico	+	-	-	+	-	-	-
Transaminasemia	+	-	-	-	+	-	+

INHEND = inhibidor de endotelina, ARA = antagonista de receptores de angiotensina, INHREN = inhibidor de renina, IECA = inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

nefroprotectores y reducen la morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular. Actualmente existen diversas sustancias útiles en la práctica clínica, con características farmacocinéticas específicas en cada grupo⁸ (cuadro II). Con el afán de brindar mayor efecto antihipertensivo al bloquear intensivamente la angiotensina se han empleado dosis máximas de IECA, sin embargo, los resultados no precisamente son el efecto antihipertensivo: las reacciones adversas como la hipercalemia, la tos y el edema angioneurótico incrementan su frecuencia (cuadro III). A diferencia de los ARA, estas sustancias requieren ajustes individualizados de las dosis (cuadro IV).

Antagonistas de receptores de angiotensina

Los ARA, a diferencia de los inhibidores de la ECA, no inhiben la conversión de angiotensina I a II sino que bloquean la unión a receptores de angiotensina tipo I, los cuales se encuentran en tejido muscular liso, glándula adrenal, miocardio y con mayor intensidad en el glomérulo.⁹ Existe un mecanismo adicional de liberación mediado por aldosterona, donde los medicamentos bloqueadores de ésta pudieran ser útiles en la práctica clínica. Los ARA son fundamentales en el tratamiento de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, intolerancia al IECA, enfermedad renal crónica proteinúrica, nefropatía diabética, posinfarto miocárdico y proteinuria del paciente postrasplantado de riñón.¹⁰ Diversos metaanálisis demuestran eficacia antihipertensiva y efecto antiproteinúrico específico de algunas sustancias, independientes del efecto hipotensor tanto en pacientes diabéticos como hipertensos¹¹ (cuadro V).

Otros estudios han evaluado la eficacia de los ARA una vez establecido el daño renal en pacientes diabéticos tipo 2 e hipertensos, tomando a la proteinuria glomerular como un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad renal crónica; el losartán fue el primer ARA empleado en España, está disponible desde hace 14 años y es la molécula con la que se tiene más experiencia en la práctica clínica y en investigación.¹² Una comparación con amlodipino demostró la eficacia de las dos sustancias para reducir las cifras de presión arterial en un periodo de 24 horas, sin embargo, solamente losartán disminuyó de manera significativa la excreción de albúmina urinaria.¹³

Los ARA tienen características farmacocinéticas diferentes, lo cual les confiere algunas ventajas (cuadro VI) entre las que sobresalen la capacidad para inhibir la degradación de cininas y la estimulación de la producción de prostaciclina y óxido nítrico, que les confiere efecto vasodilatador sin afectar el gasto cardíaco, así como para evitar la remodelación ventricular, bloquear la producción de citocinas pro inflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-6, proteína quimiotáctica, resistina, activador del plasminógeno tisular) y brindar efectos pleiotrópicos que otro tipo de medicamentos como los calcioantagonistas, diuréticos y betabloqueadores no han demostrado.^{12,13} La adiponectina se asocia positivamente con resistencia a la insulina en sujetos diabéticos tipo 2 con nefropatía, tal condición ha sido revertida en un periodo de seis meses con el empleo de losartán.¹⁴ La información reciente sobre los ARA demuestra ventajas específicas de algunas sustancias sobre otras, diversos estudios multicéntricos y metaanálisis reafirman el contexto general de los beneficios de los ARA y otros solo describen la eficacia antihipertensiva. Destaca el efecto antihipertensivo de telmisartán sobre otros ARA,¹⁵ por ejemplo, y el beneficio cardioprotector de valsartán en cardiopatía isquémica.¹⁶

Cuadro II | Diferencias farmacocinéticas de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Característica	Prodroga	% de fijación a proteínas	Vida media plasmática (horas)	Dosis promedio (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)
Benazepril	Sí	97	0.6	20	40
Captopril	–	25	2.0	150	450
Enalapril	Sí*	55	1.3	20	40
Fosinopril	Sí	95	4.0	40	80
Trandolapril	Sí	80	20.0	2	4
Lisinopril	–	Baja	12.0	40	80
Moexipril	Sí	60	6.0	20	60
Perindopril	Sí	60	25.0	8	16
Quinapril	Sí	97	25.0	40	80
Ramipril	Sí	73	15.0	10	20

Tomado y modificado de Oparil S, Weber MA. *Hypertension. A Companion to Brenner and Rector's. The Kidney. Second edition. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005. Referencia 25*

*Metabolito con vida media de 11 horas

Cuadro III | Estudios que demuestran el efecto de incrementar la dosis de IECA

Investigación	Diseño	Medicamento (mg/día)	Puntos finales	Mejoría con dosis más alta respecto dosis convencional
Laverman <i>et al.</i> (n = 9) Proteinuria no diabéticos	Abierto	Lisinopril 10 a 40	Proteinuria % promedio	Sí
Ruggenti <i>et al.</i> (n = 22) Proteinuria no diabéticos	Abierto	Lisinopril 10 a 40	Proteinuria % promedio	No
Schjoedt <i>et al.</i> (n = 56) Diabéticos tipo 1	Doble ciego, randomizado, cruzado	Lisinopril 10, 40, 60	Proteinuria	40 mg mayor que 20 pero igual que 60 mg
Hou <i>et al.</i> (n = 171) Proteinuria no diabéticos	Prospectivo, randomizado, ciego	Benazepril 10 a 40	<ul style="list-style-type: none"> ■ Duplicación de creatinina sérica ■ Enfermedad renal crónica ■ Muerte 	La dosis máxima disminuyó 51 % de riesgo

IECA = inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

Cuadro IV | Ajuste de la dosis de IECA y ARA en pacientes con enfermedad renal crónica

Medicamento	Reducción de dosis (%)	Remoción con diálisis	
		Hemodiálisis	Diálisis peritoneal
Benazepril	25-50	Improbable	Improbable
Captopril	50	Sí	No
Enalapril	50	Sí	No
Fosinopril	No	No	No
Trandolapril	50	Desconocido	Desconocido
Moexipril	25-50	No	No
Lisinopril	25-50	Sí	Desconocido
Perindopril	50	Sí	Desconocido
Quinapril	75	No	Desconocido
Perindopril	50	Sí	Desconocido
Ramipril	25-50	Sí	No
Candesartán	No	Mínimo	Desconocido
Eprosartán	No	No	Desconocido
Irbesartán	No	No	Desconocido
Losartán potásico	No	No	Desconocido
Olmesartán medoxomil	No	Desconocido	Desconocido
Telmisartán	No	No	Desconocido
Valsartán	No	No	Desconocido

IECA = inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ARA = antagonista de receptores de angiotensina

Tomado y modificado de Oparil S, Weber MA. Hypertension. A Companion to Brenner and Rector's. The Kidney. Second edition. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005. Referencia 25

En desarrollo

Azilsartán:¹⁷ cada estudio debe ser evaluado detalladamente y la confianza para el empleo de determinada sustancia deberá ser la medicina basada en la evidencia científica.^{18,19-25}

Inhibidores de vasopeptidasa

Omapatrilat

Es un derivado dipeptídico inhibidor de metaloproteasas, específicamente de vasopeptidasas, inhibe simultáneamente la

vasopeptidasa neutra y la ECA. Al inhibir la vasopeptidasa neutra incrementa la concentración del péptido natriurético atrial, la bradicinina y adrenomedulina. El mecanismo bloqueador de esta sustancia es reducir la vasoconstricción mediante la disminución del tono vascular.²⁶ Los efectos clínicos no han sido demostrados plenamente, sin embargo, estudios experimentales revelan eficacia antihipertensiva en comparación con enalapril y fosinopril, si bien no los hay que demuestren mayor eficacia que los antagonistas de los receptores de angiotensina. Los efectos colaterales son graves, con una frecuencia incrementada de angioedema, hasta de 2.7 % comparado con 1 % de los IECA, efecto que ha limitado su uso clínico.²²

Cuadro V | Estudios que demuestran el efecto de incrementar la dosis del ARA

Investigación	Diseño	Medicamento (mg/día)	Puntos finales	Resultados dosis óptima
Andersen <i>et al.</i> (n = 50) Nefropatía diabética tipo 1	Dosis respuesta	Losartán 50, 100 y 150 mg/día	Albuminuria	100 mg/día
Rossing <i>et al.</i> (n = 23) Nefropatía diabética tipo 2 con hipertensión	Doble ciego aleatorizado, cruzado	Candesartán 8, 16 y 32 mg/día	Albuminuria	16 mg/día
Schmieder <i>et al.</i> (n = 32) Proteinuria de 1 a 10 g	Prospectivo, doble ciego, aleatorizado, cruzado	Candesartán 16, 32 y 64 mg/día	Albuminuria	64 mg/día
Burgess <i>et al.</i> (n = 346) Proteinuria > 1 g	Doble ciego aleatorizado, cruzado	Candesartán 16, 64 y 128 mg/día	Proteinuria	128 mg/día
Rossing <i>et al.</i> (n = 52) Diabéticos tipo 2 con microalbuminuria	Doble ciego, aleatorizado, cruzado	Irbesartán 300, 600 y 900 mg/día	Albuminuria	900 mg/día
Hollenberg <i>et al.</i> (n = 391) Diabéticos e hipertensos con proteinuria	Aleatorizado, doble ciego	Valsartán 160 mg, 320 mg y 640 mg/día	Albuminuria	320 a 640 mg/día
Aranda P <i>et al.</i> (n = 78) Proteinuria no diabéticos	Aleatorizado, abierto	Telmisartán 80 mg/día vs 80 mg 2 veces/día	<ul style="list-style-type: none"> ■ Proteinuria ■ % promedio de duplicación de creatinina sérica 	80 mg 2 veces/día
Hou <i>et al.</i> (n = 172) Proteinuria no diabéticos	Prospectivo, aleatorizado, ciego	Losartán 50 a 200 mg	<ul style="list-style-type: none"> ■ Duplicación de creatinina sérica ■ Enfermedad renal crónica ■ Muerte 	> 100 mg

En desarrollo

Samprilat, MDL 100,240, gemopatrilat, fasidotril, mixanpril, Z-13752A.²³⁻²⁵

- *Inhibidores de endotelina A y B*: TAK-044 (bosentán), PD145065, L-744,453, L-751-281, L-754,142, SB209670, SB217242 (enrasentán).^{23,24}

Inhibidores de endotelina

Aunque se conocen las funciones específicas de la endotelina en la génesis de la HTA, las sustancias desarrolladas para bloquearla no han sido eficaces debido a las reacciones adversas, entre las que destacan el incremento del volumen extracelular hasta de 20 % de los sujetos, que obliga a utilizar diuréticos, el incremento de transaminasas hasta de 10 % y la teratogenicidad. Bosentán y darusentán han sido estudiados ampliamente, sin que se observen ventajas sobre otras clases de antihipertensivos; actualmente el segundo se ha empleado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.^{23,24}

En desarrollo

- *Inhibidores de endotelina A*: BQ-123, BQ-610, FR-139317, IPI-725, A-127722.5, LU-135252 (darusentán), PD155080, PD156707, BMS-182874, TBC11251 (sitaxsentán).
- *Inhibidores de endotelina B*: BQ-788, RES-701-1, RO-468443.

Inhibidores de renina

Dado que la angiotensina II es el mayor agente vasoactivo con propiedades vasoconstrictoras y que tiene diversos efectos en diferentes niveles, se postuló inicialmente que las sustancias inhibidoras de renina resultarían en una mejoría clínica mayor comparada con la producida por los IECA y ARA, sin embargo, hasta el momento no existen evidencias de que sea así.

Son un grupo de sustancias prometedoras en el manejo de la HTA, se les ha identificado cualidades diferentes a las de los propios antagonistas de receptores de angiotensina, incluso algunos informes han demostrado reducción del tamaño de la lesión fibrosa renal en animales de experimentación.²⁷ Parving y colaboradores publicaron en 2008 el efecto de aliskirén combinado con losartán en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía, donde se identificó efecto nefroprotector de aliskirén adicionado con losartán, independientemente del efecto hipotensor, sin encontrar diferencia significativa al ser comparado con la monoterapia de losartán.²⁸ En 2009, Scott y colaboradores identificaron efectos similares al comparar aliskirén con losartán en la reducción de la masa ventricular en pacien-

Cuadro VI | Características farmacocinéticas de los antagonistas de receptores de angiotensina²⁵

Característica	Candesartán	Eprosartán	Irbesartán	Losartán	Olmesartán	Telmisartán	Valsartán
Prodroga	Sí	No	No	Sí	Sí	No	No
Biodisponibilidad (%)	15	13	60-80	33	26	42-58	25
Efecto máximo (horas)	3-4	3	1.5-2	3-4	1-2	0.5-1	2-4
Altera su absorción en presencia de alimentos	No	Sí	No	Mínimo	No	Mínimo	Sí
Vida media (horas)	9	5-9	11-15	2	12-18	24	6
Pico promedio (%)	80	67	> 60	58-78	52-79	> 97	69-76
Afinidad por receptores ATI/ATII	> 10 000	1000	8500	1000	12 500	> 3000	20 000
Fijación a proteínas (%)	> 99	98	90	99	99	> 99.5	< 95
Eliminación urinaria (%)	33	7	20	35	35-50	<1	13
Metabolismo CYP 450	No	No	2c9	2c9, 3A4	No	No	No
Interacciones	No	No	No	Rifampicina, fluconazol	No	Digoxina	No

tes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda; concluyeron que aliskirén fue tan efectivo como el losartán en promover la reducción de la masa ventricular y la combinación de las dos sustancias no produjo diferencias significativas al compararla con la monoterapia de losartán.²⁹

En desarrollo

Aliskirén, BW- CGP 38-560175, YM 21085, ES 8891, RO 42-5892 (remikirén), A-64662 (enalkirén), FK-906, A-72517 (zankirén), A-74273.²⁷⁻²⁹

Combinación de bloqueadores

En el uso combinado de diversas clases de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona se ha evaluado la reducción de los niveles de excreción de albuminuria y proteinuria, la duplicación de creatinina sérica, la aparición de enfermedad renal

crónica y el desarrollo de los desenlaces fatales. Actualmente son aceptadas las combinaciones ARA + IECA, IECA + AR, ARA + AR y ARA + AR + IECA.³⁰ El estudio ALTITUDE demostró que aliskirén en combinación con un IECA o un ARA produce una mejor respuesta terapéutica antihipertensiva, con una reducción de la morbilidad y la mortalidad en pacientes diabéticos tipo 2 de alto riesgo.³¹

Conclusiones

Los inhibidores del sistema renina-angiotensina son un grupo de medicamentos con efectos adicionales sobre otras clases terapéuticas. Los ARA en el momento actual son la línea terapéutica ideal en el paciente hipertenso con factores de riesgo cardiovascular y renal, superan en eficacia y seguridad a los IECA, mientras que los inhibidores de renina y endotelina hasta ahora no ofrecen ventajas para la práctica clínica sobre los ARA.

Referencias

1. Department of Health and Human Services. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 2003
2. European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension J. *Hypertens* 2003;21(6):1011-1053.
3. Rosas M, Pastelín G, Martínez J, Herrera-Acosta, Attié F. Hipertensión arterial en México. Guías y recomendaciones para su detección, control y tratamiento. *Arch Cardiol Mex* 2004;74(2):134-157.
4. Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shamah T, Aguilar C, Cravioto P, et al. Encuesta Nacional de Salud 2000. Tomo 2. La salud de los adultos. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2003.
5. Rosas PM, Lara EA, Pastelín HG, Velázquez MO, Martínez RJ, Méndez OA, et al. Re-encuesta Nacional de Hipertensión Arterial (RENAHTA): consolidación mexicana de los factores de riesgo cardiovascular. Cohorte nacional de seguimiento. *Arch Cardiol Mex* 2005;75(1):96-111.
6. Unidad de Especialidades Médicas. Estrategia Integral para combatir el sobrepeso, riesgo cardiovascular y diabetes mellitus (SoRiD), en la población mexicana. En: Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica, y Control de Enfermedades, SSa. UNEMEs EC Sobrepeso, RCV y Db M: Un nuevo modelo de atención, Acapulco, México, 3 de abril de 2008. Disponible en <http://www.dgepi.salud.gob.mx/eventos/RNE08/MRNE08/5.%20Panel%20Metabolicas.pdf>
7. Pérez-Olea J. Historia de la hipertensión arterial. *Hipertensión. Boletín Oficial de la Sociedad Chilena de Hipertensión* 1997;6(2).
8. Ruster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2985-2991.
9. Weber M. Emerging treatments for hypertension: potential role for vasopeptidase inhibition. *Am J Hypertens* 1999;12(11 Pt 2):139S-147S.
10. Formica RN Jr, Friedman AL, Lorber MI, Smith JD, Eisen T, Bia MJ. A randomized trial comparing losartan with amlodipine as initial therapy for hypertension in the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(5):1389-1394.
11. Rump LC. Secondary rise of albuminuria under AT1-receptor blockade- what is the potential role of aldosterone escape? *Nephrol Dial Traspl* 2007;22(1):5-8.
12. Yasuda G, Ando D, Hirawa N, Umemura S, Tochikubo O. Effects of losartan and amlodipine on urinary albumin excretion and ambulatory blood pressure in hypertensive type 2 diabetic patients with overt nephropathy. *Diab Care* 2005;28(8):1862-1868.
13. Galle Jan, Schwedhelm Ed, Pinnetti S, Böger RH, Wanner C. On behalf of the VIVALDI investigators. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(10):3174-3183.
14. Guo LL, Pan Y, Jin HM. Adiponectin is positively associated with insulin resistance in subjects with type 2 diabetic nephropathy and effects of angiotensin II type 1 receptor

- blocker losartan. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(6): 1876-1883.
15. Mann JF, Schmieder RE, Dyal L, McQueen MJ, Schumacher H, Pogue J, et al. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151(1):1-10.
 16. Galle Jan, Schwedhelm E, Pinnetti S, Böger RH, Wanner C, VIVALDI investigators. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(10): 3174-3183.
 17. Weber MA, White WB, Sica D, Bakris GL, Pérez A, Cao C, et al. Antihypertensive efficacy of the novel angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil in combination with amlodipine. *J Hypertens* 2010;28:e279-e280.
 18. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Int Med* 2008;148(1):38-40.
 19. Hirohata A, Yamamoto K, Miyoshi T, Hatanaka K, Hirohata S, Yamawaki H, et al. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(10):976-982.
 20. Sreebhushan R, Rammohan P. Endothelial dysfunctions in patients with essential hypertension: effect of olmesartan vs. telmisartan a randomized, comparative, open label parallel group study. *Nephrol Dial Trasplant Plus* 2009;2 (Suppl 2):514-521.
 21. Punzi H, Neutel JM, Kereiakes DJ, Shojaee A, Wawerczak WF, Dubiel R, Maa JF. Efficacy of amlodipine and olmesartan medoxomil in patients with hypertension: the AZOR Trial Evaluating Blood Pressure Reductions and Control (AZTEC) study. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2010. [Epub ahead of print].
 22. Burnett JC. Vasopeptidase inhibition: a new concept in blood pressure management. *J Hypertens Suppl* 1999;17(1):S37-S43.
 23. Weber MA, Black H, Bakris G, Krum H, Linas S, Weiss R, et al. A selective endothelin receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment resistant hypertension: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374(9699):1423-1431.
 24. Taal MW, Nenov VD, Wong W, Satyal SR, Sakharova O, Choi JH, et al. Vasopeptidase inhibition affords greater renoprotection than angiotensin converting enzyme inhibition alone. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(10):2051-2059.
 25. Oparil S, Weber MA. Hypertension: a companion to Brenner and Rector's. *The Kidney*. 2th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders;2005.
 26. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: Three randomized trials. *Ann Intern Med* 2009;151(1):11-20.
 27. Luft FC. Renin inhibition and atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(8):2474-2476.
 28. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *J Engl J Med* 2008;358(23):2433-2446.
 29. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009;119(4):530-537.
 30. Berl T. Maximizing inhibition of the renin-angiotensin system with high doses of converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(8):2443-2447.
 31. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Aliskiren trial in type 2 diabetes using cardio-renal endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(5):1663-1671.