

## Adición de un ARAII al tratamiento con dosis máximas de IECA en la insuficiencia cardíaca

Domingo A. Pascual Figal, Gonzalo de la Morena Valenzuela, Francisco Nicolás Ruiz<sup>a</sup>, Isabel Tovar Zapata<sup>b</sup>, Juan A. Ruipérez Abizanda y Mariano Valdés Chávarri

Servicios de Cardiología, <sup>a</sup>Medicina Nuclear y <sup>b</sup>Análisis Clínicos. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

En la insuficiencia cardíaca, el beneficio de la combinación ARAII e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) ha sido estudiado sólo con dosis submáximas del IECA. Incluimos a 20 pacientes (FEVI  $24 \pm 7\%$ , NYHA II-III), sin cambios clínicos ni terapéuticos en los 3 meses previos, que recibían dosis máximas del IECA, y asociamos 50 mg/día de losartán. A los 6 meses, la presión arterial sistólica descendió ( $115 \pm 8$  frente a  $106 \pm 9$  mmHg;  $p = 0,001$ ), la FEVI aumentó ( $24,4 \pm 7$  frente a  $34,1 \pm 7\%$ ;  $p < 0,001$ ), los volúmenes diastólicos ( $220 \pm 58$  frente a  $190 \pm 46$  ml;  $p = 0,007$ ) y sistólicos ( $164 \pm 49$  frente a  $125 \pm 38$  ml;  $p = 0,001$ ) disminuyeron y la PSAP descendió ( $43 \pm 8$  frente a  $35 \pm 7$  mmHg;  $p < 0,001$ ). Siete pacientes mejoraron un grado NYHA ( $p = 0,008$ ), sin mejoría significativa del  $VO_{2\text{máx}}$  ( $20,8 \pm 5,2$  frente a  $21,8 \pm 5,0$  ml/kg/min;  $p = 0,120$ ). Las concentraciones de noradrenalina en reposo y en el momento de máximo esfuerzo, así como del péptido natriurético cerebral y de la renina, fueron similares. Con dosis máximas del IECA, la adición del ARAII fue segura, asociándose a una mejora de la función ventricular y la clase funcional, pero sin cambios en el estado neurohormonal.

**Palabras clave:** *Insuficiencia cardíaca. Inhibidores de la angiotensina. Inhibidores de la enzima convertidora.*

### Addition of an Angiotensin II Receptor Blocker to Maximal Dose of ACE Inhibitors in Heart Failure

In heart failure, the benefits of adding angiotensin-receptor blockade to ACE inhibitors have been studied only with submaximal doses of ACE inhibitors. We included 20 patients (LVEF  $24 \pm 7\%$ , NYHA II-III), with no clinical or therapeutic variations in the previous three months, who were receiving maximal doses of ACE inhibitors. We added losartan 50 mg once a day. At six months, SBP decreased ( $115 \pm 8$  vs.  $106 \pm 9$  mmHg;  $p = 0.001$ ), LVEF increased ( $24.4 \pm 7$  vs.  $34.1 \pm 7\%$ ;  $p < 0.001$ ), ventricular end-diastolic volumes decreased ( $220 \pm 58$  vs  $190 \pm 46$  ml;  $p = 0.007$ ), and SPAP decreased ( $43 \pm 8$  vs.  $35 \pm 7$  mmHg;  $p < 0.001$ ). Seven patients improved one degree on the NYHA scale ( $p = 0.004$ ), but  $VO_{2\text{max}}$  did not change ( $20.8 \pm 5.2$  vs.  $21.8 \pm 5.0$  ml/kg/min,  $p = 0.120$ ). Plasma levels of norepinephrine, at rest and maximal exercise, brain natriuretic peptide, and renin were similar. After maximum ACE inhibitor doses, the addition of losartan is safe and associated with an improvement in ventricular function and NYHA functional class, but with no change in neurohormonal status.

**Key words:** *Heart failure. Angiotensin inhibitors. Angiotensin-converting enzyme inhibitors.*

Full English text available at: [www.revvespcardiol.org](http://www.revvespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

En pacientes con disfunción ventricular sistólica, sintomática o asintomática, el bloqueo del sistema renina-angiotensina mediante el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) resulta en un beneficio clínico y pronóstico significativo<sup>1</sup>. Más allá

de la ECA, el receptor tipo 1 parece mediar los principales efectos nocivos de la angiotensina II, lo que ha llevado al desarrollo de fármacos antagonistas de dicho receptor (ARAII)<sup>2</sup>. De esta forma, los ARAII consiguen un bloqueo más selectivo y potente que los IECA, al interferir con la angiotensina II generada tanto por ECA como por las vías alternativas de escape<sup>2</sup>. Por otro lado, el bloqueo de la degradación de las bradicininas y su acumulación consiguiente es un efecto exclusivo de los IECA que, si bien conlleva efectos secundarios, también justifica algunos de sus beneficios<sup>2,3</sup>.

En la insuficiencia cardíaca, los ARAII no han demostrado ser superiores a los IECA, pero sí equivalentes, y estaría justificado su uso sustitutivo<sup>4</sup>. Debido a

Correspondencia: Dr. M. Valdés Chavarri. Portillo San Antonio, 8, 5.º D. 30005 Murcia. Correo electrónico: [mvaldesch@terra.es](mailto:mvaldesch@terra.es)

Financiado en parte por "Fundación de Investigación Cardiológica Murciana".

Recibido el 27 de julio de 2001.

Aceptado para su publicación el 4 de enero de 2002.

**ABREVIATURAS**

IECA: inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina.

ARAI: antagonista del receptor tipo 1 de la angiotensina II.

NYHA: clase funcional de la New York Heart Association.

VO<sub>2máx</sub>: consumo máximo de oxígeno.

PAS: presión arterial sistólica.

PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar.

la complementariedad de sus mecanismos farmacológicos, la combinación de ambos fármacos es la que más interés ha despertado. Estudios experimentales y clínicos han encontrado un beneficio en los parámetros de ejercicio, de la función cardíaca, hemodinámicos y neurohormonales con la combinación de ambos frente al uso de uno solo de ellos<sup>5-12</sup>. Sin embargo, en todos estos estudios, la dosis media administrada del IECA fue claramente inferior a la dosis máxima terapéutica para el principio activo, que es la que se asocia con el mayor beneficio clínico, funcional y neurohormonal<sup>13,14</sup>. Por tanto, cualquier conclusión sobre la existencia de un beneficio adicional con el uso de ARAII en pacientes que reciben IECA debe ser examinado ante dosis máximas del IECA.

El objetivo de este trabajo fue estudiar la posible relación de la adición del ARAII losartán con la mejora de parámetros ecocardiográficos, neurohormonales y de capacidad de ejercicio, en pacientes con insuficiencia cardíaca estable que están recibiendo la dosis máxima de un IECA.

**PACIENTES Y MÉTODO**

Se incluyeron pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) (fracción de eyección [FE] < 40%), sintomática (NYHA II-III), estables (sin ingresos hospitalarios, descompensaciones congestivas ni cambios terapéuticos en los 3 meses previos) y que estuvieran recibiendo dosis máximas de un IECA (definida como dosis máxima terapéutica para el principio activo). Todos los pacientes fueron informados y dieron su consentimiento para dicha intervención. Se excluyó la etiología valvular, en espera para trasplante cardíaco, con una creatinina plasmática > 1,5 mg/dl, o limitación funcional por enfermedad no cardíaca. Los pacientes recibieron 50 mg/día de losartán en dosis única desde el inicio. La aparición de K<sup>+</sup> > 6 mEq/dl, creatinina > 2 mg/dl o hipotensión sintomática (presión arterial sistólica [PAS] < 90 mmHg con síntomas atribuibles) fueron criterios para la suspensión del fármaco.

Antes de iniciar el ARAII se realizó de forma ciega un estudio ecocardiográfico (Sonos 5500, Hewlett Packard, Massachusetts, EE.UU.), una prueba de esfuerzo con medida de intercambio gaseoso (CPX Express, MedGraphics, St. Paul, MN, EE.UU.) y determinaciones plasmáticas de neurohormonas, cuyas muestras basales fueron extraídas con anterioridad a la prueba de esfuerzo, en ayunas, tras 30 min de reposo con una vena cateterizada, y adicionalmente al máximo esfuerzo para la noradrenalina. Las muestras de noradrenalina fueron almacenadas a -80 °C y procesadas en conjunto por cromatografía líquida de alta resolución y detección electroquímica (ESA inc, Bedford, EE.UU.); las muestras de renina total (Nichols Institute Diagnostics, California, EE.UU.) y de péptido natriurético cerebral (Shionogi and Co Ltd, Osaka, Japón) fueron almacenadas a -20 °C y procesadas por radioinmunoanálisis.

A los 6 meses del tratamiento combinado, se repitieron las mismas pruebas y determinaciones, que fueron interpretadas con carácter ciego para el paciente, así como los resultados basales. Además, cada semana durante el primer mes y cada mes hasta los 6 meses se programó una visita ambulatoria que incluyó anamnesis, examen físico, electrocardiograma y bioquímica elemental.

La comparación entre los valores basales y tras 6 meses de tratamiento fue realizada mediante el test de la t de Student para datos apareados en el caso de las variables cuantitativas, y mediante el test no paramétrico de Wilcoxon para la variable cualitativa clase funcional NYHA. Se aceptó como significación estadística un valor de p < 0,05. El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático SPSS (versión 7.5, SPSS Inc.).

**RESULTADOS**

Los 20 pacientes recibían dosis máximas de IECA, casi la mitad bloqueadores beta y una gran mayoría digital y furosemida (tabla 1). Todos ellos toleraron la introducción de 50 mg de losartán, sin efectos secundarios significativos. La PAS descendió de forma significativa (115 ± 8 frente a 106 ± 9 mmHg; p = 0,001), sin el desarrollo de síntomas que motivasen la suspensión del fármaco. No hubo elevaciones significativas del potasio sérico (4,2 ± 0,34 frente a 4,4 ± 0,3 mEq/dl; p = NS) ni la creatinina plasmática (1,12 ± 0,16 frente a 1,15 ± 0,15 mg/dl; p = NS).

Se evidenció una mejora significativa de los parámetros ecocardiográficos de la función sistólica ventricular izquierda (tabla 2), con un aumento de la FE (9,7 puntos porcentuales de media) y una reducción de las dimensiones ventriculares. Asimismo, se apreció una disminución significativa de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), sin que la mejora en el grado de insuficiencia mitral alcanzara significación estadística (tabla 2).

**TABLA 1. Características basales**

Pacientes	20
Edad (años)	52 ± 9 (39-67)
Sexo masculino	15 (75)
Etiología	
Idiopática	15 (75)
Isquémica	5 (15)
NYHA	
II	12 (60)
III	8 (40)
Tratamiento	
IECA	20 (100)
Ramipril (5 mg/12 h)	11 (55)
Enalapril (20 mg/12 h)	5 (25)
Fosinopril (20 mg/12 h)	4 (20)
Bloqueadores beta	9 (45)
Digital	15 (75)
Furosemida	19 (95)
FEVI (%)	24,4 ± 7,3
VO <sub>2máx</sub> (ml/kg/min)	20,8 ± 5,2
Ritmo sinusal/fibrilación auricular	16 (80)/4 (20)
PAS (mmHg)	116 ± 8

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; PAS: presión arterial sistólica; VO<sub>2máx</sub>: consumo máximo de oxígeno. Los datos son expresados en número (%). Edad, FEVI, VO<sub>2máx</sub> y PA como media ± desviación estándar.

Un total de 7 pacientes refirió mejoría de un grado en su clase funcional NYHA (p = 0,008), tres pasaron de grado II a grado I y cuatro de grado III a grado II (tabla 3). Sin embargo, en la prueba de esfuerzo, el aumento del VO<sub>2máx</sub> (1 ml/kg/min) no alcanzó significación estadística, siendo el umbral anaeróbico, la capacidad funcional y el doble producto alcanzado similares a los 6 meses (tabla 3). Los valores de neurohormonas en reposo no experimentaron cambios significativos y tampoco se modificó la respuesta de la noradrenalina al máximo esfuerzo (tabla 3).

## DISCUSIÓN

Este estudio prospectivo pone de manifiesto que, en pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica y que se encuentran estables con un tratamiento optimizado con dosis máximas de IECA, la administración del ARAII losartán puede realizarse de forma segura, asociándose a una mejoría significativa de la función ventricular y de la clase funcional.

En nuestra población todos los pacientes recibían dosis máxima del IECA, a diferencia de los estudios publicados con anterioridad, en los cuales las dosis medias administradas fueron las intermedias para el fármaco o las máximas toleradas por el paciente, pero en todo caso inferiores a las máximas posibles para el IECA usado<sup>5-12</sup>. El presente trabajo extiende la seguridad de la asociación de IECA y ARAII a pacientes que están recibiendo dosis máximas del IECA. La admi-

**TABLA 2. Parámetros ecocardiográficos**

	Basal	6 meses	p
FEVI (%)	24,4 ± 7,3	34,1 ± 7,6	< 0,001
VTD (ml)	220 ± 58	190 ± 46	0,007
VTS (ml)	164 ± 49	125 ± 38	0,001
DTD (mm)	68,9 ± 9,9	65,7 ± 9,6	0,048
DTS (mm)	58,9 ± 10,1	54,9 ± 9,9	0,005
IM	1,2 ± 0,97	1,0 ± 0,86	0,163
PAPS (mmHg)*	42,9 ± 7,5	34,7 ± 7,4	< 0,001

\*Evaluada en 12 pacientes. DTD: diámetro telediastólico; DTS: diámetro telesistólico; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IM: insuficiencia mitral; PAPS: presión sistólica en arteria pulmonar; VTD: volumen telediastólico; VTS: volumen telesistólico. Los valores se expresan en media ± desviación estándar.

**TABLA 3. Parámetros funcionales y neurohormonales**

	Basal	6 meses	p
NYHA			0,008
I	0	3 (14)	
II	12 (60)	13 (66)	
III	8 (40)	4 (20)	
VO <sub>2máx</sub> (ml/kg/min)	20,8 ± 5,2	21,8 ± 5,0	0,120
UA (%)	43,7 ± 10	45,0 ± 8,5	0,621
CF (%)	64,0 ± 18	66,1 ± 16	0,415
FC <sub>máx</sub> × PA <sub>máx</sub>	25.293 ± 5.649	26.730 ± 6.231	0,716
NA <sub>0</sub> (pg/ml)	768 ± 484	709 ± 289	0,624
NA <sub>s</sub> (pg/ml)	1.775 ± 289	1.889 ± 320	0,828
ΔNA <sub>0-S</sub> (pg/ml)	945 ± 240	1.011 ± 274	0,888
PNC (pg/ml)	45,6 ± 16	40,5 ± 34	0,471
RT (μU/ml)	483 ± 394	565 ± 529	0,230

NYHA: clase funcional de la New York Heart Association y se expresa en número de pacientes (%), el resto de parámetros en media ± desviación estándar. CF: capacidad funcional; FC<sub>máx</sub> × PA<sub>máx</sub>: doble producto; UA: umbral anaeróbico; VO<sub>2máx</sub>: consumo máximo de oxígeno; PNC: péptido natriurético cerebral; NA<sub>0</sub>: noradrenalina plasmática en reposo; NA<sub>s</sub>: noradrenalina plasmática al máximo esfuerzo; RT: renina total.

nistración conjunta se sigue de un descenso de la presión arterial mayor del que se produciría con cada fármaco por separado<sup>15</sup>, que en nuestra población fue de 9 mmHg para la PAS, similar a la comunicada por otros trabajos<sup>8</sup>.

El hallazgo más llamativo de este estudio fue la mejora de los parámetros ecocardiográficos de la función sistólica, a expensas sobre todo de un aumento en la FE, pero también de una reducción de dimensiones ventriculares. Otros trabajos han descrito hallazgos similares con dosis intermedias de captopril más losartán<sup>10</sup> y enalapril más candesartán<sup>11</sup>. El descenso en la PSAP apoyaría la existencia de una mejoría adicional en el perfil hemodinámico de estos pacientes. De hecho, se ha descrito una mejoría hemodinámica significativa tras la administración tanto aguda como crónica de un ARAII en pacientes que reciben un IECA, con una importante reducción de la poscarga ventricular<sup>5,7,8</sup>. Nuestro estudio apoyaría esta idea pero, si bien esta reducción de las condiciones de car-

ga podría explicar la mejora de la función sistólica ventricular, no podemos descartar que exista una acción en el remodelado y la función cardíacas, como se ha observado en estudios experimentales<sup>5,6</sup>.

Los pacientes también presentaron una mejora de su sintomatología en términos de clase funcional NYHA, hallazgo presente en otros estudios<sup>9</sup>. Sin embargo, el aumento del  $VO_{2\text{máx}}$  en la prueba de esfuerzo (1 ml/kg/min) no alcanzó significación estadística. Con anterioridad, Hamroff et al<sup>15</sup> habían encontrado un aumento significativo del  $VO_{2\text{máx}}$  (2,2 ml/kg/min) con losartán e IECA frente a placebo e IECA, pero en este estudio la mayoría de pacientes recibieron dosis submáximas del IECA. De manera similar, Guazzi et al<sup>12</sup> también hallaron un incremento significativo del  $VO_{2\text{máx}}$  al añadir losartán a dosis intermedias de enalapril. Por tanto, si bien la asociación de losartán conlleva una mejora de la capacidad de ejercicio según estos trabajos, puede que el grado de beneficio sea menor cuanto mayores dosis de IECA esté recibiendo el paciente, como demuestra nuestro trabajo.

Estudios previos con dosis intermedias del IECA han puesto de manifiesto que con la adición de un ARAII se produce una mayor supresión neurohormonal, con una reducción de las concentraciones de aldosterona, catecolaminas y péptidos natriuréticos, y un aumento de la renina plasmática<sup>7,11,12</sup>. En nuestro estudio, con dosis máximas del IECA, la asociación del ARAII no produjo un bloqueo adicional del estado neurohormonal. Apoyando nuestros hallazgos, Bertram et al<sup>16</sup> encontraron que la supresión conseguida del sistema renina-angiotensina-aldosterona era similar con la adición de 50 mg de losartán al tratamiento con 20 mg de enalapril que con el aumento de dosis de enalapril de 20 a 40 mg. En la insuficiencia cardíaca, en la que la respuesta simpática al pico de ejercicio se encuentra aumentada, los IECA han demostrado frenar dicha respuesta<sup>17</sup> y con anterioridad ningún trabajo había evaluado el efecto de los ARAII a este respecto. En nuestro estudio, la adición de losartán tampoco tuvo influencia sobre la respuesta simpática al máximo esfuerzo. La discordancia entre la mejora de la función ventricular y la ausencia de cambios en las concentraciones de neurohormonas puede implicar que el efecto del ARAII en estos pacientes fuera sólo hemodinámico, sin que su beneficio se debiera a un bloqueo neurohormonal más efectivo. Dado que el deterioro clínico en la insuficiencia cardíaca se correlaciona con el grado de activación neurohormonal<sup>18,19</sup>, la falta de un mayor bloqueo de ésta con la adición del ARAII puede indicar una ausencia de efecto sobre la evolución y el pronóstico de la cardiopatía.

De los hallazgos de nuestro estudio puede desprenderse que, cuando empleamos dosis máximas de IECA, la adición de un ARAII se asocia a una mejoría hemodinámica y sintomática significativas, pero su efecto sobre el pronóstico es dudoso, ya que los pará-

metros objetivos de capacidad funcional y activación neurohormonal no se vieron afectados. Esta discordancia estaría en línea con los resultados comunicados en el estudio Val-Heft<sup>20</sup>, en el que, si bien hubo una mejoría sintomática con reducción de hospitalizaciones, no se encontró una mayor supervivencia con la combinación de valsartán e IECA respecto a placebo e IECA.

## Limitaciones

El tamaño de la muestra y la variabilidad de algunos parámetros neurohormonales han podido limitar el poder estadístico para ser concluyentes. Además, la ausencia de grupo control no permite establecer relaciones causa-efecto. Nuestro estudio usó como dosis máximas las establecidas para cada principio activo, pero es posible que las verdaderas por dosis máximas sean las que permitan un bloqueo efectivo de la ECA, aspecto que no hemos valorado por no haber sido medida la actividad de la ECA plasmática. Este trabajo estudió los resultados a 6 meses y con 50 mg de losartán, por lo que no podemos extraer conclusiones a más largo plazo o con dosis más elevadas del ARAII.

## Conclusión

En pacientes con insuficiencia cardíaca estable que reciben dosis máximas de IECA, la adición del ARAII losartán fue bien tolerada y se asoció a una mejoría de la función ventricular y de la clase funcional; sin embargo, no hubo cambios en el grado de activación neurohormonal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450-6.
2. Brunner-La Rocca HP, Vaddadi G, Esler MD. Recent insight into therapy of congestive heart failure: focus on ACE inhibition and angiotensin-II antagonism. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1163-73.
3. Linz W, Wiemer G, Gohlke P, Unger T, Scholkens BA. Contribution of Kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev* 1995;47:25-49.
4. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effects 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.
5. Spinale FG, de Gasparo M, Whitebread S, Hebban 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, I: effects on left ventricular performance and neurohormonal systems. *Circulation* 1997;96:2385-96.
6. Kim S, Yoshiyama M, Izumi Y, Kawano H, Kimoto M, Zhan Y, et al. Effects of combination of ACE inhibitor and angiotensin re-

- ceptor blocker on cardiac remodeling, cardiac function, and survival in rat heart failure. *Circulation* 2001;103:148-54.
7. Baruch L, Anand I, Cohen IS, Ziesche S, Judd D, Cohn JN, et al. Augmented short- and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. *Circulation* 1999;99:2658-64.
  8. Hamroff G, Blaufarb I, Mancini D, Katz SD, Bijou R, Jondeau 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;30:533-6.
  9. Hamroff G, Katz SD, 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;99:990-2.
  10. Tocchi M, Rosanio S, Anzuini A, Sposi A, Mattioli D, Grassi GB. Angiotensin II receptor blockade combined to ACE-inhibition improves left ventricular dilation and exercise ejection fraction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:188A.
  11. Mckelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al. Comparison of Candesartan, Enalapril, and their combination in congestive heart failure. Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999;100:1056-64.
  12. Guazzi M, Palermo P, Pontone G, Susini F, Agostoni P. Synergistic efficacy of enalapril and losartan on exercise performance and oxygen consumption at peak exercise in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84:1038-43.
  13. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312-8.
  14. Brunner-La Rocca HP, Weilenmann D, Kiowski W, Maly FE, Candinas R, Follati L. Within-patient comparison of effects of different dosages of enalapril on functional capacity and neurohormonal levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1999;138:654-62.
  15. Azizi M, Chatellier G, Guyene 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;92:825-34.
  16. Bertram P, Dickstein K, Benedict CR, Pacher R, Willenheimer R, Murali S, et al. The randomized angiotensin receptor antagonist - ACE inhibitor study (RAAS) - pilot study. *Circulation* 1996;94:1428.
  17. Patten RD, Kronenberg MW, Benedict CR, Udelson JE, Kinan D, Stewart D, et al. Acute and long-term effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril, on adrenergic activity and sensitivity during exercise in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 1997;134:37-43.
  18. Francis GS, Benedict P, Johnstone DE, Kirlin PC, Niclas J, Liang CS, for de SOLVD investigators. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. *Circulation* 1990;82:1724-9.
  19. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L, for the CONSENSUS trial group. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82:1730-6.
  20. Alonso F, P Villacastin JP, Bosch X. Ensayos clínicos presentados en el 73º congreso anual de la American Heart Association (New Orleans, 12-15 de noviembre del 2000). *Rev Esp Cardiol* 2001;54:83-8.