

Estudio ONTARGET. Diseño y objetivos. Sus resultados. ¿Qué cuestiones pendientes resolverán?

Josep Redon, Maria Jose Forner y Fernando Martinez

Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico. Universidad de Valencia. Valencia. España.

En los últimos años, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) ha centrado gran parte de la investigación en la fisiopatología cardiovascular. Se han alcanzado profundos conocimientos sobre su regulación, su papel en la homeostasis de los sistemas cardiovascular y renal y su participación en gran parte de los procesos patológicos que acontecen en el sistema cardiovascular y en el riñón. La utilización de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) y de bloqueadores selectivos del receptor AT1 de la angiotensina II (ARA-II) reduce la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares más allá de su impacto en los valores de presión arterial. Pese a ello, la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con hipertensión arterial, arteriosclerosis, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca siguen siendo elevadas, por lo que se plantean nuevas estrategias para su reducción. La posibilidad de que el bloqueo simultáneo del SRAA con IECA y ARA-II pueda mejorar los resultados obtenidos con cada uno de ellos por separado es una hipótesis atractiva y avalada por estudios piloto que han explorado los mecanismos de posible sinergia. El estudio ONTARGET, que explora los posibles beneficios del bloqueo dual, nos ha ofrecido la importante información de que el telmisartán es tan efectivo como el ramipril en la reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Combinar telmisartán y ramipril no parece ofrecer ningún beneficio adicional.

Palabras clave: *Riesgo cardiovascular. Hipertensión. Diabetes mellitus. Ramipril. Telmisartán. Sistema renina-angiotensina.*

The ONTARGET Study. Design and Objectives. Findings. Which Questions Remain Unanswered?

In recent years, the renin-angiotensin-aldosterone system has been the focus of most research into cardiovascular physiology. Considerable knowledge has been gained about its regulation, its role in cardiovascular and renal homeostasis, and its involvement in the majority of pathological processes taking place in the cardiovascular system and the kidneys. The use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and selective angiotensin-II type-1 receptor blockers can reduce cardiovascular morbidity and mortality beyond that expected from their effect on blood pressure. Nevertheless, morbidity and mortality in patients with arterial hypertension, atherosclerosis, diabetes, chronic kidney disease, ischemic heart disease and heart failure are still high and new therapeutic strategies have been proposed to reduce them. The possibility that simultaneous blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system using ACE inhibitors and angiotensin-II receptor antagonists could improve the results obtained with either drug alone is an attractive hypothesis whose validity has been supported by pilot studies that have explored possible synergistic mechanisms. The ONTARGET study, which investigated the possible benefits of dual blockade, has provided us with the important information that telmisartan is as effective as ramipril in reducing cardiovascular morbidity and mortality in patients at a high cardiovascular risk. The addition of telmisartan to ramipril does not appear to offer any additional benefit.

Key words: *Cardiovascular risk. Hypertension. Diabetes. Ramipril. Telmisartan. Renin-angiotensin system.*

Correspondencia: Dr. J. Redon.
Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico.
Universidad de Valencia.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: josep.redon@uv.es

ABREVIATURAS

ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II.

IECA: inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina.

PA: presión arterial.

PPAR γ : receptor activado por el proliferador de los peroxisomas gamma.

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Más de 25 años tras la introducción en la clínica de los primeros fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), se han alcanzado profundos conocimientos sobre su regulación, su papel en la homeostasis de los sistemas cardiovascular y renal y su participación en gran parte de los procesos patológicos que acontecen en el sistema cardiovascular y en el riñón¹. En paralelo a estos conocimientos, se han ido desarrollando fármacos que en diferentes puntos del sistema son capaces de reducir su actividad, y se ha profundizado en las posibilidades terapéuticas de bloquear el sistema más allá de la mera reducción de los valores de presión arterial, indicación inicial para la que fueron desarrollados².

El bloqueo de la generación de angiotensina II con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), que además inhiben la degradación de la bradicinina, o el bloqueo selectivo del receptor AT1 con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) reducen los efectos de la angiotensina II en los diferentes tejidos. Sin embargo, se sabe que con el uso de los IECA se produce un fenómeno de escape de la angiotensina II debido a su generación por vías alternativas que están activadas en los tejidos en que hay daño o inflamación³. Con este escape, la angiotensina II vuelve a los valores iniciales tras varios meses de tratamiento⁴. Sin embargo, en el estudio HOPE⁵, el ramipril (un IECA) fue capaz de reducir la morbilidad y la mortalidad cardíacas en pacientes de alto riesgo cardiovascular con y sin diabetes mellitus, aunque los beneficios obtenidos dejan un elevado número de pacientes con accidentes cardiovasculares. Por contra, con el bloqueo selectivo del receptor mediante los ARA-II, la inhibición del sistema es más precisa y persistente, aunque un fenómeno de escape de aldosterona también se observa en pacientes con afección cardíaca, especialmente insuficiencia cardíaca congestiva. Diversos estudios también han demostrado la capacidad de los ARA-II para reducir morbilidad y mortalidad cardiovasculares en colectivos con alto riesgo y el daño

orgánico establecido en los sistemas cardíaco y renal^{6,7}.

Pese a los éxitos obtenidos con el bloqueo del SRAA en reducir la morbilidad y la mortalidad en pacientes con hipertensión arterial, arteriosclerosis, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca, quedaba mucho camino por andar. Los pacientes con estas enfermedades siguen presentando una elevada morbimortalidad y, por lo tanto, esta observación, junto con el hecho de que hay escapes a la acción del bloqueo, ha llevado a explorar nuevas estrategias. La posibilidad de que el bloqueo del SRAA con IECA y ARA-II simultáneos pueda mejorar los resultados obtenidos con cada uno de ellos por separado es una hipótesis atractiva y avallada por estudios piloto que han explorado los mecanismos de posible sinergia⁸. Se conoce que el doble bloqueo es capaz, en comparación con el uso de IECA o ARA-II por separado, de: *a*) mejorar la supervivencia y reducir las tasas de rehospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva; *b*) aumentar la reducción de la excreción urinaria de albúmina en pacientes con nefropatía diabética y no diabética, y *c*) aumentar la supervivencia de pacientes con nefropatía no diabética. Estos beneficios en eventos clínicos y en mecanismos intermedios se han acompañado también de mayor impacto en la reducción de conocidos factores patogénicos en estos procesos como el factor de crecimiento tumoral beta (TGF β).

FUNDAMENTOS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO ONTARGET

Sin embargo, la prueba que realmente nos ha ofrecido la verdadera dimensión de este bloqueo ha venido de los resultados de un estudio específico dirigido a aclarar si el bloqueo dual es superior a cualquiera de los bloqueos individuales, con IECA o ARA-II, en sus diferentes facetas. Este estudio específico ha sido el ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)⁹, que se complementa con el TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease). El estudio ONTARGET, que explora la estrategia del bloqueo dual frente a los bloqueos individuales, además aprovecha los beneficios que ofrecen fármacos como ramipril y telmisartán que, aun dentro de sus grupos terapéuticos (IECA y ARA-II), ofrecen características diferenciales que permiten prever beneficios adicionales. Ramipril ha mostrado su beneficio en el estudio HOPE⁴ y telmisartán es un ARA-II con una potente y prolongada actividad antihipertensiva que permite un control adecuado de la presión arterial en las primeras horas de la mañana, momento en que el riesgo de accidentes cardiovasculares es mayor. Además, el telmisartán tiene un efecto parcialmente agonista del PPAR γ , lo que im-

TABLA 1. Características basales de los pacientes incluidos en cada una de las tres ramas¹¹

	Ramipril	Telmisartán	Combinación
Pacientes, n	8.576	8.542	8.502
Edad (años)	66,4	66,4	66,5
Mujeres, %	27,2	26,3	26,5
Enfermedad coronaria, %	74,4	74,5	74,7
Ictus/accidente isquémico transitorio, %	21	20,6	20,9
Diabetes mellitus, %	36,7	38	37,9
PAS/PAD (mmHg)	141,8/82,1	141,7/82,1	141,9/82,1
Estatinas, %	61	62	61,8
Antiplaquetarios, %	80,5	81,1	81,1
Bloqueadores beta, %	56,5	56,9	57,4

plicaría mayor protección contra las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y lipídico¹⁰.

El estudio ONTARGET es el mayor de los estudios que han analizado estrategias de tratamiento para la reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Los fundamentos, la hipótesis y los objetivos, el diseño, el elevado número de pacientes enrolados y los subestudios planificados hacen del estudio ONTARGET uno de los hitos de mayor trascendencia en la última década para saber cómo reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares.

Los objetivos específicos del estudio han sido: *a*) comparar la eficacia del telmisartán con la de ramipril en la prevención de acontecimientos cardiovasculares estimados por una variable combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus u hospitalización por insuficiencia cardiaca, y *b*) determinar el beneficio añadido que se derive de combinar telmisartán con un IECA, en comparación con ramipril o telmisartán solos.

El diseño del estudio ONTARGET es aleatorizado y a doble ciego, con tres brazos paralelos. Tras un tratamiento inicial (2,5 mg de ramipril durante 3 días, seguido de 40 mg de telmisartán y 2,5 mg de ramipril durante 7 días y después 5 mg de ramipril más 40 mg de telmisartán durante 11-18 días), se aleatorizó a los pacientes a recibir ramipril 10 mg/día, telmisartán 80 mg/día y la combinación de ambos hasta las dosis máximas de cada uno, ramipril hasta 10 mg/día y telmisartán hasta 80 mg/día. Con este diseño se calculó el número de pacientes necesario para identificar que telmisartán no es inferior a ramipril y que la combinación es superior a ramipril solo.

Las características de los pacientes incluidos, un total de 25.620, permiten un análisis pormenorizado en una serie de colectivos que representan a la mayoría de los pacientes con riesgo cardiovascular. Alrededor del 70% de los pacientes son hipertensos; el 36%, diabéticos; el 75%, pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica en prevención secundaria, y el 12% tiene antecedentes de ictus. Además, de los pacientes inclui-

dos, más de 13.000 son europeos y cerca de 600 son españoles, lo que nos acercará a la evaluación de un grupo representativo de los pacientes de nuestras consultas. Las principales características de los pacientes en cada una de las ramas del estudio se muestran en la tabla 1.

Las variables del estudio son: *a*) una variable principal compuesta de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o ictus no mortal y hospitalización por insuficiencia cardiaca; *b*) variables secundarias de valoración, como insuficiencia cardiaca de nuevo diagnóstico, revascularización coronaria, desarrollo de diabetes mellitus, deterioro cognitivo/demencia, nueva aparición de fibrilación auricular e insuficiencia renal, y *c*) otras variables como mortalidad total, angina de nueva aparición y accidente cerebrovascular transitorio.

Con todo ello, un gran número de preguntas clave han sido contestadas por los resultados de este estudio.

RESULTADOS PRINCIPALES DEL ESTUDIO ONTARGET

El resultado principal del estudio ONTARGET se muestra en la figura 1¹¹. En ella se observa que el desarrollo de accidentes cardiovasculares, la variable principal del estudio, fue similar con ramipril y con telmisartán. La rama de terapia combinada con ambos fármacos no demostró superioridad respecto a ninguna de las otras dos ramas del tratamiento por separado. El tratamiento con telmisartán resultó con más tolerabilidad y adherencia a la medicación.

Se podría agrupar los principales resultados en los que hacen referencia a la comparación entre ramipril y telmisartán y los que consideran la terapia combinada frente a la monoterapia.

Telmisartán frente a ramipril

1. Telmisartán no es inferior a ramipril en la prevención de la enfermedad cardiovascular. El diseño para la demostración de que no hay inferioridad ha sido modélico, como así se ha reconocido en un edito-

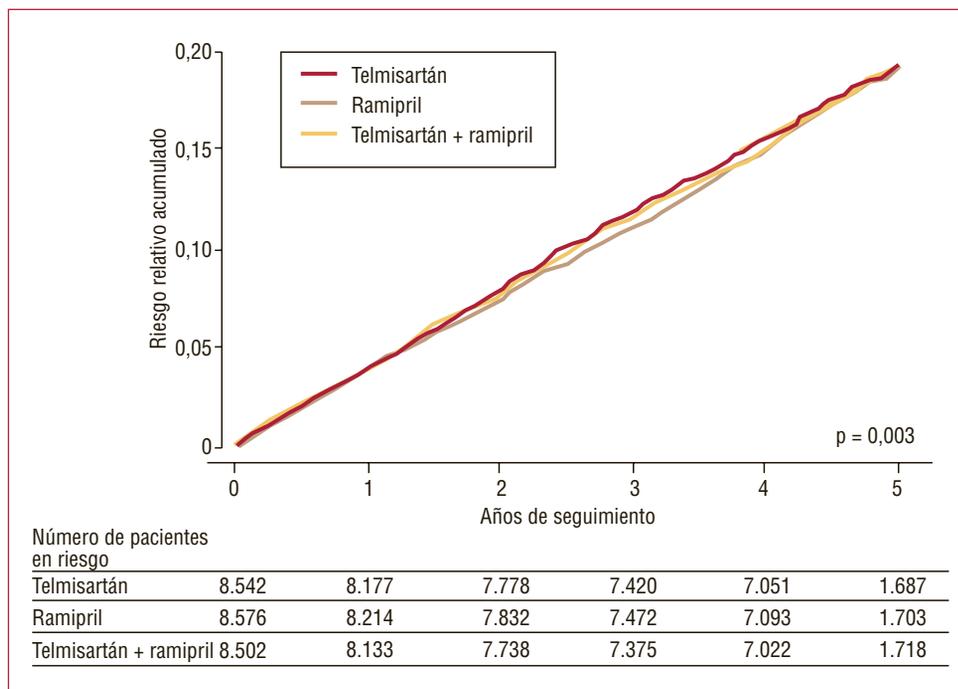


Fig. 1. Riesgo acumulado de la variable principal en cada una de las ramas del tratamiento¹¹.

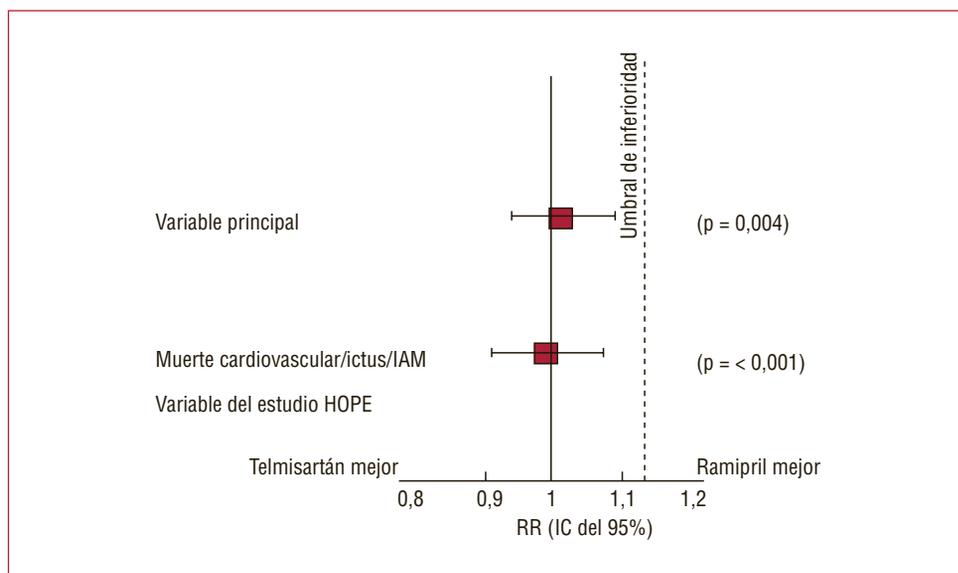


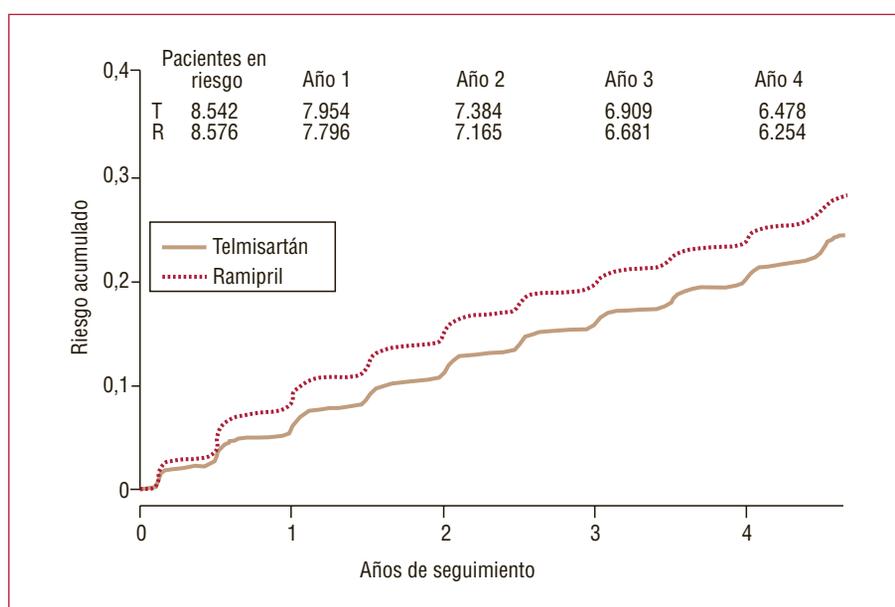
Fig. 2. No inferioridad de telmisartán frente a ramipril en la variable principal del estudio ONTARGET y en la variable principal del estudio HOPE, que no incluía la insuficiencia cardíaca congestiva¹¹.

rial¹² que acompañaba al estudio. Como se observa en la figura 2, el valor medio y el intervalo de confianza de las diferencias entre ramipril y telmisartán se encuentra dentro de los límites predefinidos de no inferioridad. Esta no inferioridad es un hecho de gran trascendencia clínica debido a que la gran mayoría de los pacientes tenían una cardiopatía isquémica, afección en la que había controversia sobre que los IECA serían superiores a los ARA-II en esta patología. El estudio ONTARGET ha despejado esta duda. Junto a la no inferioridad, telmisartán resultó mejor tolerado que ramipril.

2. *La mejor tolerabilidad de telmisartán frente a ramipril en pacientes de alto riesgo cardiovascular.* En la rama del ramipril hubo un mayor porcentaje de abandonos del tratamiento que fue estadísticamente significativo. Esta mejor tolerabilidad de telmisartán se obtuvo fundamentalmente por menor incidencia de tos o angiedema. Si bien en la rama a telmisartán se produjo un mayor porcentaje de hipotensiones, no se produjo una mayor incidencia de síncope (tabla 2). Esta mejor tolerabilidad del telmisartán se tradujo en una mayor tasa de adherencia al tratamiento (fig. 3). Es de resaltar el hecho de que esta mejor tolerabilidad

TABLA 2. Interrupción de la medicación en estudio en las ramas de ramipril o la combinación ramipril + telmisartán¹¹

	Ramipril (n = 8.576)	Ramipril + telmisartán (n = 8.502)	Ramipril + telmisartán frente a ramipril	
			RR	p
Hipotensión	149	406	2,75	< 0,0001
Síncope	15	29	1,95	0,032
Tos	360	392	1,10	0,1885
Diarrea	12	39	3,28	0,0001
Angiedema	25	18	0,73	0,30
Deterioro renal	60	94	1,58	0,005
Interrupción por cualquier causa	2.099	2.495	1,20	< 0,0001

**Fig. 3.** Tiempo hasta el abandono de la medicación en estudio.

se obtuvo en una población en la que los pacientes que no toleraban los IECA ya habían sido excluidos de antemano y aleatorizados en el estudio TRASCEND. Además, en el periodo inicial del estudio los pacientes que presentaron intolerancia a ramipril también fueron excluidos del estudio, con lo que la magnitud de la mejor tolerabilidad es muy superior a la que se puede observar en los datos del estudio.

3. Telmisartán frente a ramipril en la prevención de componentes de la enfermedad cardiovascular. Analizando pormenorizadamente los resultados en la reducción de enfermedades cardiovasculares específicas, se observó que los pacientes en la rama de telmisartán mostraban una tendencia a reducir más el riesgo de ic-tus (9%) que con ramipril. Por el contrario, hubo mayor tendencia a reducir la incidencia de infarto de miocardio (7%) e insuficiencia cardíaca congestiva (12%) —ninguna de ellas significativa— con ramipril.

4. Telmisartán frente a ramipril en la prevención de la diabetes mellitus. No hubo diferencias en el riesgo de diabetes mellitus, con una tendencia no significativa a la superioridad para ramipril (12%).

Terapia combinada (ramipril más telmisartán) frente a ramipril

1. Escaso efecto antihipertensivo adicional con la combinación. La reducción de los valores de PA obtenidos en cada una de las ramas del estudio fue muy similar en cada rama de tratamiento: ramipril, $-6/-4,6$ mmHg; telmisartán, $-6,9/-5,2$ mmHg para sistólica y diastólica respectivamente. La rama de tratamiento combinado alcanzó una reducción media de $-8,4/-6$ mmHg. Como se ve, el efecto aditivo en la reducción de PA es escaso, si bien hay que considerar que estos pacientes al inicio del tratamiento partían de valores de PA relativamente bajos (aproximada-

TABLA 3. Interrupción de la medicación en estudio en las ramas de ramipril y telmisartán¹¹

	Ramipril (n = 8.576)	Telmisartán (n = 8.542)	Telmisartán frente a ramipril RR	p
Hipotensión	149	224	1,51	0,0001
Síncope	15	18	1,20	0,593
Tos	359	93	0,26	< 0,0001
Diarrea	12	19	1,59	0,20
Angiedema	25	10	0,40	0,0115
Daño renal	59	68	1,16	0,41
Cualquier causa	2.098	1.962	0,94	0,02

mente 136/82 mmHg al momento de aleatorizarlos) de los que cabe esperar una reducción pequeña.

2. *No hay ventaja en combinar telmisartán y ramipril respecto a ramipril solo en la prevención de la enfermedad cardiovascular.* La terapia dual no ha ofrecido beneficios en cuanto a una mayor reducción del riesgo cardiovascular, como se observa en la figura 1. Las curvas de incidencia acumulada del objetivo principal son superponibles a la de ramipril y también a la de telmisartán.

3. *La peor tolerabilidad de la combinación de telmisartán y ramipril respecto a ramipril solo en pacientes con alto riesgo cardiovascular.* La peor tolerabilidad del bloqueo dual se produjo a expensas de una mayor tasa de hipotensiones, síncope, diarrea y deterioro de la función renal. En general, el riesgo de abandono por cualquier efecto secundario fue un 20% mayor en la rama combinada que en la monoterapia (tabla 3).

4. *Telmisartán y ramipril frente a ramipril solo en la prevención de componentes de la enfermedad cardiovascular.* Analizando pormenorizadamente los resultados en la reducción de enfermedades cardiovasculares específicas, se observó que en la rama combinada había una tendencia a mayor reducción de accidentes cerebrovasculares (7%).

5. *Telmisartán y ramipril frente a ramipril solo en la prevención de la diabetes mellitus.* No hubo diferencias en el riesgo de diabetes mellitus, con una tendencia no significativa a la superioridad para la combinación (9%).

6. *Telmisartán y ramipril frente a ramipril solo y deterioro de función renal.* Sin duda alguna, el efecto no deseado de mayores magnitud e importancia con la terapia combinada es el mayor riesgo de insuficiencia renal y, por consiguiente, el riesgo de diálisis (el 33 y el 37% respectivamente). Esto, junto con la ausencia de beneficio adicional en la reducción de la enfermedad cardiovascular, lleva a desaconsejar el bloqueo dual en estos pacientes.

Preguntas pendientes de analizar

El estudio posee una enorme cantidad de datos que se está analizando de forma progresiva y aportarán información relevante en los próximos meses. Como ejemplo de ello tenemos: ¿los beneficios obtenidos con ramipril y telmisartán son independientes de la reducción de la PA en pacientes con alto riesgo?, ¿cuál es la PA óptima que alcanzar en estos pacientes en alto riesgo?, ¿existe un lugar para el bloqueo dual en pacientes con nefropatía en presencia o ausencia de hipertensión arterial o en presencia o ausencia de diabetes?

Igualmente, los subestudios ofrecerán información adicional. Éstos abarcan el análisis del valor de una serie de parámetros y su modificación con el tratamiento en el riesgo cardiovascular: *a)* marcadores de inflamación; *b)* alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono; *c)* disfunción eréctil; *d)* rigidez arterial, y *e)* evaluación del ventrículo izquierdo por resonancia magnética. De estos estudios, destaca por su importancia la evaluación de los pacientes mediante monitorización ambulatoria de la PA durante 24 h, que no sólo permitirá analizar el valor pronóstico de la monitorización ambulatoria, sino zanjar la polémica de si la mayor o menor reducción de riesgo se debe a diferencias de presión arterial entre los grupos o no.

CONCLUSIONES MÁS RELEVANTES

- La no inferioridad de telmisartán frente a ramipril en la prevención de la enfermedad cardiovascular.
- La mejor tolerabilidad de telmisartán frente a ramipril en pacientes de alto riesgo cardiovascular.
- Telmisartán no es superior a ramipril en la prevención de la diabetes mellitus.
- Escaso efecto antihipertensivo adicional de la combinación de telmisartán y ramipril frente a las monoterapias de ambos compuestos.
- No hay ventaja en la combinación de telmisartán y ramipril frente a ramipril solo en la prevención de la enfermedad cardiovascular.
- La peor tolerabilidad de la combinación de telmisartán y ramipril frente a ramipril solo en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

- No se demostró ventaja en la prevención de la diabetes mellitus con telmisartán + ramipril frente a ramipril solo.
- Telmisartán + ramipril frente a ramipril solo incrementó el riesgo del deterioro de función renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease therapeutic implications of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006;7:3-14.
2. Dendorfer A, Dominiak P, Schunkert H. ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol.* 2005;170:407-42.
3. Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension.* 1998;32:387-92.
4. Kramkowski K, Mogielnicki A, Buczko W. The physiological significance of the alternative pathways of angiotensin II production. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57:529-39.
5. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.
6. Tocci G, Sciarretta S, Facciolo C, Volpe M. Antihypertensive strategy based on angiotensin II receptor blockers: a new gateway to reduce risk in hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007;5:767-76.
7. Ruilope LM, Redon J, Schmieder R. Cardiovascular risk reduction by reversing endothelial dysfunction: ARBs, ACE inhibitors, or both? Expectations from the ONTARGET Trial Programme. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3:1-9.
8. Weber MA. New opportunities in cardiovascular patient management: a survey of clinical data on the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Am J Cardiol.* 2007;100:J45-52.
9. Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, et al; ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease. (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J.* 2004;148:52-61.
10. Battershill AJ, Scott LJ. Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs.* 2006;66:51-83.
11. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
12. McMurray JJ. ACE Inhibitors in Cardiovascular Disease — Unbeatable? *N Engl J Med.* 2008;358:1615-6.