

Palabras clave

Inhibidores de la enzima de conversión, mecanismo de acción, efectos farmacológicos, farmacología, efectos adversos, interacciones farmacológicas.

Abreviaturas utilizadas

AI: angiotensina I
AII: angiotensina II
AINE: antiinflamatorios no esteroideos
ALA: alacepril
Ang (1-7): angiotensina 1-7
AT1: receptor de tipo 1 de la angiotensina II
AT2: receptor de tipo 2 de la angiotensina II
AT4: receptor de tipo 4 de la angiotensina II
BK: bradiquinina
BZ: benazepril
CTP: captopril
ECA: enzima de conversión
EN: enalapril
FOS: fosinopril
HTA: hipertensión arterial
IAM: infarto agudo de miocardio
ICC: insuficiencia cardíaca congestiva

IECA: inhibidor de la enzima de conversión
LIS: lisinopril
MXP: moexipril
NA: noradrenalina
ON: óxido nítrico
PA: presión arterial
PAI-1: inhibidor del activador tisular del plasminógeno
PC: prostaciclina
PE: perindopril
QNP: quinapril
R: renina
RA: ramipril
SPL: spirapril
SRA: sistema renina-angiotensina
TRA: trandolapril
ZFP: zofenopril

Síntesis Inicial

El sistema renina-angiotensina juega un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasia circulatoria y en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular (factores de riesgo, hipertensión arterial, y aún más en las complicaciones tardías, como la insuficiencia cardíaca congestiva). El sistema renina-angiotensina regula la presión arterial en el corto y en el largo plazo.

Los inhibidores de la enzima de conversión son un grupo de fármacos que se utilizan para el tratamiento de la hipertensión arterial por sus propiedades vasodepresoras, pero que también han mostrado efectos beneficiosos en el retardo de la progresión de la enfermedad renal, cardíaca y vascular, por lo que son utilizados también para el tratamiento de patologías como la insuficiencia cardíaca, el posinfarto de miocardio y la nefropatía diabética.

Los inhibidores de la enzima de conversión se diferencian entre sí por sus características farmacocinéticas más que por sus características farmacodinámicas.

FISIOLOGÍA DEL SRA

En el esquema clásico, el angiotensinógeno liberado desde el hígado a la circulación sanguínea es degradado enzimáticamente por la R, sintetizada por las células yuxtglomerula-

res del riñón y liberada al torrente sanguíneo, para generar el péptido inactivo AI. Los primeros reportes de la R datan del año 1940 por 2 grupos simultáneamente, el de Eduardo Braun Menéndez, en Argentina, y el de Page y Helmer, en los Estados Unidos. Este decapeptido (AI), al entrar en contacto

con la ECA en la superficie endotelial, pierde 2 aminoácidos del extremo carboxílico, transformándose en AII, la principal molécula efectora del SRA. La AII a través, principalmente, de sus AT1 genera señales intracelulares en distintos órganos, como el corazón, el riñón, el cerebro y los vasos sanguíneos. Estas inician la mayor parte de los efectos fisiológicos y fisiopatológicos que se atribuyen al SRA, primordialmente vasoconstricción y retención hidrosalina mediada en gran parte por la liberación de aldosterona de la capa glomerular de la corteza adrenal. La AII es responsable también del remodelamiento cardíaco observado tanto en la ICC como en el IAM. Muchas células son capaces de generar distintos componentes del SRA, lo que implica la generación tisular de AII en diferentes órganos. Esta generación local de AII es la que está principalmente relacionada con los fenómenos de remodelamiento. La activación cardíaca del SRA es fundamental en este proceso, donde también está aumentada la expresión local del AT1.

FUNCIONES DEL SRA

El SRA regula la PA en el corto y en el largo plazo. La AII es 40 veces más potente que la NA en cuanto a su efecto de elevar la PA en forma aguda. El efecto presor agudo de la AII se debe a una rápida vasoconstricción con aumento de la resistencia periférica total.

A pesar de que también aumenta en forma directa la contractilidad cardíaca (a través de la apertura de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje de los cardiomiocitos) e indirectamente aumenta la frecuencia cardíaca (por facilitación del tono simpático, aumento de la neurotransmisión adrenérgica y la liberación adrenal de catecolaminas), el rápido aumento de la PA activa el reflejo barorreceptor con la disminución consecuente del tono simpático y aumento del tono vagal; por lo tanto, el efecto neto sobre la contractilidad cardíaca, la frecuencia cardíaca y el volumen minuto pueden ser de aumento, de disminución o de no cambio de acuerdo al estado fisiológico.

Es definitiva, el efecto presor agudo se debe a lo siguiente:

1. vasoconstricción directa
2. aumento de la neurotransmisión adrenérgica periférica (por aumento de la liberación de NA, disminución de la recaptación de NA y aumento de la respuesta vascular)

El efecto presor a largo plazo de la AII es mediado por el desvío a la derecha de la curva renal de presión-natriuresis. Estimula también la actividad de la endotelina-1 y la producción de anión superóxido.

Por lo tanto, el efecto presor crónico, se debe a lo siguiente:

1. alteración de la función renal
2. cambios en la estructura vascular

La alteración de la función renal consiste en:

- a. aumento directo de la reabsorción de Na^+ en el tubo contorneado proximal

- b. liberación de aldosterona de la corteza suprarrenal
- c. alteración de la hemodinamia renal (vasoconstricción renal directa, aumento de la neurotransmisión adrenérgica renal y aumento del tono simpático renal)

Los cambios de la estructura vascular pueden darse por causas:

No hemodinámicas:

- a. aumento de la expresión de proto-oncogenes
- b. aumento de la producción de factores de crecimiento
- c. aumento en la síntesis de matriz extracelular

Hemodinámicas:

- a. aumento de la poscarga (hipertrofia cardíaca)
- b. aumento de la tensión parietal (vascular)

AII produce hipertrofia de las células musculares lisas vasculares y cardíacas.

Recientemente se ha descubierto un homólogo de la ECA, denominado ECA2. Ambas son ectoenzimas de tipo 1, que están ancladas a las membranas plasmáticas celulares con el dominio enzimático, y residen en el exterior a la superficie celular. El sustrato preferido de ECA2 es la AII para formar Ang (1-7), la que actúa sobre un receptor acoplado a proteína G, con 7 unidades transmembrana, denominado receptor MAS. A través de este receptor, la Ang (1-7) presenta efectos anti-hipertroficados, atenúa el remodelamiento cardíaco inducido por la AII y mejora la función cardíaca en el pos IAM. De esta manera, los efectos mediados por el receptor MAS se oponen a los generados a partir de la activación del receptor AT1.

El AT2 de la AII media acciones farmacológicas similares al del receptor MAS: vasodilatación, disminución de la hipertrofia y el crecimiento celular, efecto proapoptótico y antiproliferativo, aumento de los niveles intrarenales de ON y PC, dilatación de la arteriola eferente, reducción de la liberación renal de R, diferenciación celular, angiogénesis (papel en la fase tardía del crecimiento fetal e injuria celular).

El AT4, tiene un papel importante como antifibrinolítico y aumenta el PAI-1 y el fibrinógeno (fig. 117-1).

INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN

Mecanismo de Acción

Estos fármacos alteran el funcionamiento del SRA, al disminuir la producción de AII por inhibición de la ECA. La ECA cataliza la producción de la AII a partir de la AI y la degradación del péptido vasodilatador BK; de esta forma, la inhibición de la ECA produce disminución de los niveles plasmáticos y tisulares de AII y aumento de los de BK. De todos modos, los IECA no interfieren con la producción de AII por vías independientes de ECA, como ser la vía de las quimasas y otras proteasas, por lo que, con el uso continuo, aumentan los niveles de AII a pesar de la inhibición de la

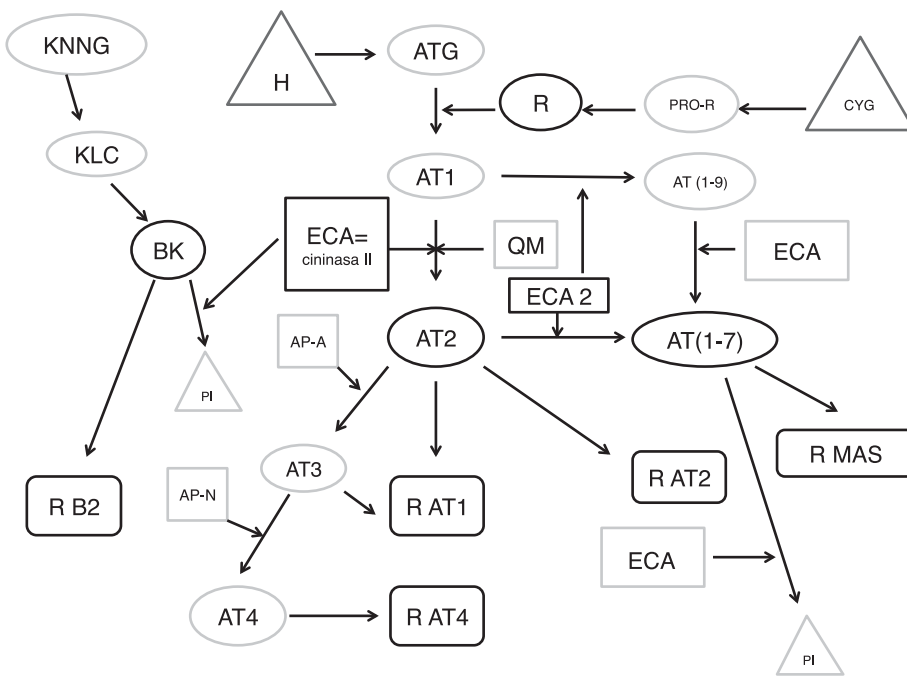


Figura 117-1. Esquema funcional del SRA: H: hígado; CYG: células yuxttaglomerulares; ATG: angiotensinógeno; AT: angiotensina; PRO-R: prorenina; R: renina; AT(1-9): angiotensina (1-9); AT(1-7): angiotensina (1-7); ECA: enzima de conversión; ECA 2: enzima de conversión 2; R AT1: receptor de tipo 1 de angiotensina II; R AT2: receptor de tipo 2 de angiotensina II; R AT4: receptor de tipo 4 de angiotensina II; R MAS: receptor MAS; QM: quimasas; AP: aminopeptidasa; KNNG: kininógeno; KLC: kalicreína; BK: bradiquinina; R B2: receptor B2 de BK; PI: productos inactivos

ECA, lo que se denomina fenómeno de “escape de angiotensina”. Por otro lado, la caída de los niveles de AII altera el mecanismo de retroalimentación negativa de la AII sobre la producción de R y subsecuentemente de AI, lo que lleva al aumento de los niveles plasmáticos y tisulares de estas últimas. A pesar del fenómeno de “escape de angiotensina” y del aumento compensatorio de R y AI, los efectos antihipertensivos de los IECA perduran en el tiempo, lo que permite suponer que debe haber otros mecanismos involucrados. Estos fármacos son eficaces independientemente de los niveles basales de R. La BK podría participar en este efecto, ya que una de las enzimas que la degrada (cininasa II) es idéntica a la ECA.

Los IECA aumentan los niveles circulantes y tisulares de BK, la que a su vez aumenta la liberación de ON y este, a su vez, la producción de PC de acción vasodilatadora. Los AINE, que inhiben la formación de PC, disminuyen el efecto antihipertensivo de los IECA.

Otros mecanismos antihipertensivos de los IECA involucran lo siguiente:

- la disminución del tono simpático tanto a nivel central como periférico, sin alterar los reflejos circulatorios y, por lo tanto, sin producir taquicardia refleja y sin producir hipotensión ortostática.
- la mejoría de la función endotelial y del remodelado vascular en el largo plazo.

Efectos Farmacológicos

1. Efectos hemodinámicos cardiovasculares:

- Resistencia periférica: disminuyen
- Presión arterial media: disminuyen (este efecto es po-

tenciado por situaciones que incrementan la actividad del SRAA, como el tratamiento previo con diuréticos o la dieta hiposódica)

- Volumen minuto: no lo modifican, pero pueden aumentarlo si está disminuido, como en el caso de la ICC
- Volumen sistólico: aumentan
- Precarga: disminuyen
- Postcarga: disminuyen
- Presión arterial pulmonar: disminuyen
- Presión auricular derecha: disminuyen
- Disfunción diastólica: mejoran
- Flujo sanguíneo cerebral: no lo modifican
- Tono de los vasos de capacitancia: disminuyen (efecto que contribuye a la disminución del edema ocasionado por los bloqueantes de los canales de calcio)
- Frecuencia cardíaca máxima al esfuerzo: no la modifican
- Presión arterial máxima al esfuerzo: disminuyen

2. Efectos hemodinámicos renales:

- Flujo plasmático renal: aumentan
- Tasa de filtrado glomerular: no lo modifican o disminuyen
- Resistencia arteriolar eferente: disminuyen
- Fracción de filtración: disminuyen

Farmacología

Desde el primer IECA aprobado en 1981, se sintetizaron múltiples fármacos. Estos pueden ser clasificados de la siguiente manera:

1. IECA con un grupo sulfidrilo en su molécula: CTP, ZFP, ALA
2. IECA con un grupo dicarboxilo: LIS, BZ, QNP, MXP, RA, SPL, PE, EN
3. IECA con un grupo fosfonilo: FOS

El grupo sulfidrilo, si bien sería el responsable de la erupción cutánea y los trastornos del gusto que produce el CTP, también tendría propiedades antiateroscleróticas debido a la captación de radicales libres, efectos nefro-protectores, cardio-protectores y estimulación directa de la síntesis de PC.

El grupo fosfonilo del FO sería el responsable de la menor incidencia de tos y la mejor penetración cardíaca con efecto mayor sobre la función diastólica.

Algunos IECA son profármacos con menor actividad farmacológica que el metabolito activo, pero con mejor biodisponibilidad que este, y otros se administran como fármacos activos (LIS, CPT). Otras características que diferencian entre sí a los IECA son la penetración tisular y la vida media.

El primer IECA (CTP) es un medicamento de rápido inicio de efectos farmacológicos (25') y vida media corta (<2horas) que requiere ser administrado en tres dosis diarias.

El EN tiene efectos más prolongados, con una vida media de 11 horas, y requiere dos administraciones diarias. El RA (13-17 horas), el LIS (13 horas), el PE (>24 horas), el TRA (16-24 horas) y el BZ (>24 horas) son ejemplos de IECA de vida media más prolongada, lo que permite su administración en una toma diaria.

La mayor parte presenta eliminación renal, a excepción del FOS y del TRA que presentan eliminación balanceada

entre la vía renal y hepática, lo que impide la acumulación del fármaco tanto en la insuficiencia hepática como renal.

El RA, el QNP y el PE son los más lipofílicos y, por lo tanto, de mejor penetración tisular.

El PE se caracteriza por una eliminación bifásica con una vida media inicial de 3 a 10 horas y otra final de hasta 120 horas por la lenta disociación de los tejidos. Por igual motivo, la vida media final es de 25 horas para el QNP y 50 horas para el RA (tabla 117-1).

Utilidad en el Tratamiento de la HTA

Los IECA son sugeridos por las distintas guías internacionales para el manejo inicial de la HTA, y hay comorbilidades en las que los ensayos clínicos los avalan en forma preferencial: insuficiencia cardíaca,¹⁻⁴ pos IAM,⁵⁻⁷ pacientes con alto riesgo coronario, 8-10 diabetes, 11-15 enfermedad renal crónica^{12,16,17} y en la prevención de la recurrencia de accidente cerebrovascular.¹⁸

Si bien en líneas generales su eficacia antihipertensiva es similar a la de diuréticos y beta bloqueantes con un rango de respuesta de entre el 40 y el 70% en HTA estadios 1 y 2, presentan un mejor perfil en cuanto a efectos adversos y protección de órgano blanco.

Los pacientes con altos niveles de R plasmática basal (por ej., aquellos con estenosis de la arteria renal) experimentan mayor respuesta antihipertensiva que los que presentan bajos niveles basales de (HTA sal sensible, afroamericanos, diabéticos). Los pacientes ancianos, aunque habitualmente tienen valores bajos de R, responden favorablemente al tratamiento con IECA.

El efecto antihipertensivo máximo se obtiene a las 3-4 semanas de iniciado el tratamiento, hecho que hay que tener en cuenta al momento de decidir aumentar la dosis o agregar otro medicamento para el mejor control de la TA.

Tabla 117-1. Características de los Inhibidores de la Enzima de Conversión

Fármaco	Cadena	Prodroga	Vida 1/2 (h)	Eliminación	Dosis (mg)	Ingesta
Captopril	sulfidrilo	no	<2	renal	50-450	2-3 /día
Benazepril	carboxilo	si	10-11	renal	20-40	1-2 /día
Enalapril	carboxilo	si	11	renal	10-40	2 /día
Lisinopril	carboxilo	no	12	renal	20-40	1-2 /día
Fosinopril	fosforilo	si	11.5	renal=hepática	20-40	1-2 /día
Quinapril	carboxilo	si	2 (25) *	renal	20-80	1-2 /día
Ramipril	carboxilo	si	9-18 (>25) *	renal	2.5-20	1-2 /día
Trandolapril	carboxilo	si	10	renal>hepática	7.5-30	1-2 /día
Moexipril	carboxilo	si	2-12	renal>hepática	7.5-30	1-2 /día
Perindopril	carboxilo	si	3-10 (30-120) *	renal	2.5-10	1 /día
Zofenopril	sulfidrilo	si	5.5 (>24) *	renal>hepática	15-60	1-2 /día

* La vida media que aparece entre paréntesis corresponde a la que resulta de su fijación tisular y es mayor que la vida media plasmática, lo que permite alargar los intervalos de administración.

Son fármacos que han demostrado regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, la que además de ser una expresión del daño de órgano blanco, es un marcador de riesgo de padecer un evento cardiovascular (muerte súbita o infarto agudo de miocardio).

Si bien no son vasodilatadores coronarios estrictos, pueden ser utilizados en pacientes con enfermedad coronaria, dado que mejoran los factores hemodinámicos que regulan la relación oferta-demanda de oxígeno miocárdico y no producen taquicardia refleja. Son también de utilidad en pacientes con enfermedad vascular periférica.

Pueden asimismo utilizarse en el tratamiento de la HTA sistólica predominante o aislada, como es el caso de los pacientes ancianos.

También están indicados en pacientes hipertensos diabéticos a pesar de la menor respuesta clínica que muchas veces se observa en ellos, debido a los bajos niveles de renina plasmática basal que presentan y a la necesidad de adicionar otros medicamentos para el adecuado control de la presión arterial. No alteran el perfil lipídico y mejoran la insulino-resistencia.

Las distintas guías internacionales recomiendan los IECA para el tratamiento de la HTA asociada a enfermedad renal crónica, no solo para el control de la TA, sino para retrasar la progresión de la enfermedad renal aunque, como en el caso de los pacientes diabéticos, muchas veces hay que agregar otros medicamentos al tratamiento, debido a que estos pacientes presentan volumen dependencia de su HTA y son difíciles de controlar con monoterapia. Los estudios clínicos demostraron su eficacia en el tratamiento de la nefropatía asociada a diabetes 1 y de tipo 2, en pacientes normotensos diabéticos de tipo 1 con microalbuminuria, de tipo 2 normotensos con microalbuminuria y función renal normal y en enfermedades renales no diabéticas, especialmente si coexiste con proteinuria.

Los efectos reno-protectores de los IECA se deben en parte a la disminución de la presión glomerular, de la excreción proteica y del antagonismo de los factores de crecimiento tisular, aumentados en la enfermedad renal, aunque se acompañen de disminución transitoria del filtrado glomerular. El efecto reno-protector es mayor en pacientes con proteinuria >3 g/diarios.

Si bien excede al tratamiento de la HTA, cabe mencionar el beneficio de los IECA (EN, CPT, RAM, QNP, LIS) en pacientes con insuficiencia cardíaca, ya que interfieren con el deterioro neurohumoral característico de esta patología. También se observa disminución de la morbimortalidad en pacientes con IAM y un amplio rango de función ventricular (ENL, LIS, TRA, CTP).

Efectos Adversos

- Insuficiencia renal: habitualmente reversible con la suspensión del medicamento, en aquellas situaciones en que el filtrado glomerular es dependiente de la vasoconstricción de la arteriola eferente, como ser en la estenosis renal bilateral o unilateral con riñón único, en la ICC, en la deshidrata-

ción y en la enfermedad renal microvascular. En todos los casos se debe a la vasodilatación de la arteriola eferente y caída en consecuencia del filtrado glomerular.

- Hiperkalemia: se observa sobre todo en pacientes con insuficiencia renal o que reciben suplementos de potasio.
- Tos seca: se observa en alrededor de 20% de los pacientes, especialmente en mujeres, y sería mediada por BK o algún otro péptido vasoactivo (sustancia P). Es reversible luego de 1 o 2 semanas de la suspensión del fármaco.
- En el caso del CTR, por su grupo sulfidrido pueden observarse alteraciones del gusto, leucopenia y erupción cutánea.
- Angioedema con una incidencia <1%.
- Neutropenia : raro.
- Hepatotoxicidad: raro.
- Durante el embarazo, a pesar de que no son teratogénicos en el primer trimestre, pueden causar oligohidramnios con la administración continua en el segundo y tercer trimestre y otros defectos fetales, como hipoplasia de la calota, hipoplasia pulmonar, insuficiencia renal, alteraciones del desarrollo y muerte fetal. Por lo tanto, si bien en no están contraindicados en la mujer durante la etapa reproductiva, deben suspenderse lo antes posible una vez diagnosticado el embarazo.

Interacciones farmacológicas

- Los antiácidos disminuyen la biodisponibilidad de los IECA.
- Con suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio: hiperkalemia.
- Con AINE: disminución del efecto farmacológico, especialmente en pacientes con R disminuida.
- Con litio: puede ocurrir intoxicación con litio. Lo mismo sucede con la digoxina.
- Con allopurinol: mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad.
- El QNP disminuye la absorción de tetraciclinas por el alto contenido de magnesio de las tabletas del fármaco.

Bibliografía sugerida

1. Hunt, S.A.; Baker, D.W., Chin MH y col; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure); International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Failure Society of America. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001;104: 2996-3007

2. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
3. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-828.
4. Køber, L.; Torp-Pedersen, C., Carlsen JE y col. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitortrandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med* 1995;333:1670-1676.
5. Gibbons, R.J.; Abrams, J. Chatterjee K y col; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:159-168.
6. Pfeffer, M.A.; Braunwald, E. y col. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:669-677.
7. Ambrosione, E.; Borghi, C. y Magnani, B. for the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-85.
8. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
9. The European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of Cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782-788.
10. Wing, L.M.; Reid, C.M., Ryan P y col. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348:583-592.
11. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:S80-S82.
12. National Kidney Foundation Guideline. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1-S246.
13. UKPDS 39. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 713-720.
14. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981-2997.
15. Patel, A. ADVANCE Collaboration Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B y col. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-840.
16. Lewis, E.J.; Hunsicker, L.G.; Bain, R.P y Rohde, R.D. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-1462.
17. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349:1857-1863.
18. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6,105 individual with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-1041.