

REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

BLOQUEO DUAL DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA FRENTE A LA MONOTERAPIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS ACUMULATIVO DE ENSAYOS CLÍNICOS Y ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Ferrán Catalá-López, Diego Macías Saint-Gerons, César de la Fuente Honrubia y Gloria Martín-Serrano.

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid. España.

Financiación: ninguna.

Las opiniones expresadas en este trabajo son responsabilidad de los autores, por lo que no reflejan necesariamente el punto de vista de los organismos en los que trabajan.

RESUMEN

Fundamentos: Trabajos previos han sugerido que el bloqueo dual con inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA) estaría asociado a un incremento de efectos adversos comparado con la monoterapia. Se re-examina la seguridad del doble bloqueo del SRA, especialmente en pacientes de riesgo y se explora la estabilidad de la evidencia acumulada a lo largo de los años.

Método: Revisión sistemática con metaanálisis de efectos aleatorios. Se revisaron 15 metaanálisis publicados anteriormente como punto de partida. Se realizó una búsqueda en PubMed/Medline de estudios observacionales y de ensayos clínicos controlados recientes. Las variables dependientes estudiadas fueron: mortalidad (general y cardiovascular), hipotensión, insuficiencia renal, accidente cerebrovascular y la retirada del tratamiento por efectos adversos. Se calcularon los riesgos relativos (RR) y su intervalo de confianza (IC95%)

Resultados: El bloqueo dual del SRA no se asoció con una reducción del RR de la mortalidad general (RR:1.00; IC95%: 0.96-1.05; 21 estudios), ni de la mortalidad cardiovascular (RR:1.01; 0.94-1.09; 13 estudios) ni del riesgo de accidente cerebrovascular (RR:1.02; 0.94-1.11; 11 estudios) en comparación con la monoterapia. El bloqueo dual se asoció a un riesgo aumentado de hiperpotasemia (RR:1.58; 1.37-1.81; 34 estudios), hipotensión (RR:1.66; 1.41-1.95; 25 estudios), daño renal (1.52; 1.28-1.81; 29 estudios) y retirada del tratamiento por efectos adversos (RR:1.26; 1.22-1.30; 37 estudios). Los resultados fueron consistentes en las cohortes de pacientes con diabetes mellitus, enfermedad renal o insuficiencia cardíaca.

Conclusiones: El bloqueo dual del SRA vs monoterapia incrementa los riesgos de hiperpotasemia, hipotensión, insuficiencia renal e interrupción del tratamiento por efectos adversos. Además no ofrece beneficios adicionales por reducción de la mortalidad general, mortalidad cardiovascular o accidente cerebrovascular. Estos hallazgos son consistentes a lo largo del tiempo.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Enfermedad renal crónica. Efectos adversos. Sistema renina-angiotensina. Medicina basada en la evidencia. Metaanálisis. Revisión. Terapia farmacológica, combinación.

Correspondencia

Ferrán Catalá-López

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Parque Empresarial "Las Mercedes"

C/ Campezo, 1 - Edificio 8, 1ª planta 28022 Madrid

Correo electrónico: ferran_catala@hotmail.com

ABSTRACT

Risks of Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System Compared with Monotherapy: A Systematic Review and Cumulative Meta-analysis of Randomized Trials and Observational Studies

Background: Previous work has suggested that dual blockade using inhibitors of the renin-angiotensin system (RAS) would be associated with an increase in side effects compared to monotherapy. We reexamined the safety of dual RAS blockade, especially in patients at risk, and explored the stability of the evidence accumulated over the years.

Method: Systematic review with random-effects meta-analyses. We reviewed 15 previously published meta-analyses as the starting point. PubMed/Medline was searched for recent evidence from both observational and randomized controlled trials. Outcomes measures were: mortality (overall and cardiovascular), hyperkalemia, hypotension, renal failure, stroke, and treatment withdrawal due to adverse effects. We calculated relative risks (RR) and confidence intervals (95% CI)

Results: Dual RAS blockade was not associated with reduced relative risk (RR) overall mortality (RR:1.00, 0.96-1.05; 21 studies), cardiovascular mortality (RR:1.01, 0.94-1.09; 13 studies) or stroke (RR:1.02; 0.94-1.11; 11 studies) compared to monotherapy. Dual blockade was associated with an increased risk of hyperkalemia (RR:1.58, 1.37-1.81; 34 studies), hypotension (RR:1.66; 1.41-1.95; 25 studies), renal failure (RR:1.52; 1.28-1.81; 29 studies) and treatment discontinuation due to adverse events (RR:1.26; 1.22-1.30; 37 studies). These results were consistent in cohorts of patients with diabetes mellitus, kidney disease or heart failure.

Conclusions: Dual RAS blockade increased (vs monotherapy) the risks of hyperkalemia, hypotension, renal failure and treatment discontinuation. Dual RAS blockade did not offer additional benefit in reducing overall mortality, cardiovascular mortality or stroke. These findings are consistent over time.

Key words: Hypertension. Kidney failure, chronic. Adverse effects. Renin-angiotensin system. Evidence-Based Medicine. Meta-analysis. Review. Drug therapy. Drug Therapy, Combination.

INTRODUCCIÓN

En la última década se han llevado a cabo importantes ensayos clínicos aleatorizados y controlados con el objetivo de determinar los efectos de las diversas estrategias antihipertensivas, más allá de controlar o reducir las cifras de presión arterial¹. Una de las opciones terapéuticas que ha suscitado especial interés es el bloqueo dual (o doble bloqueo) del sistema renina-angiotensina (SRA) en el abordaje clínico de la hipertensión y de otras enfermedades cardiovasculares. El bloqueo dual del SRA consiste en interferir simultáneamente con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) o inhibidores directos de la renina.

Se ha propuesto como hipótesis que la acción combinada de medicamentos para el bloqueo dual del SRA pudiese mejorar los resultados obtenidos con cada uno de los medicamentos por separado (monoterapia) en la prevención cardiovascular y/o renal de los pacientes con un perfil de riesgo cardiometabólico elevado². Sin embargo, ya en el ensayo *The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) se observó que el tratamiento mediante bloqueo dual con IECA y ARA-II no parecía ofrecer ningún beneficio adicional en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes con elevado riesgo cardiovascular respecto a la monoterapia³. Del mismo modo, el ensayo *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* (ALTITUDE) se interrumpió prematuramente debido a que la terapia dual tampoco mostró un claro beneficio clínico en las personas diabéticas que recibían un inhibidor directo de la renina (aliskireno) además del tratamiento con IECA o ARA-II, mientras que se produjeron mayores complicaciones y efectos adversos⁴. En enero de 2013 se publicó una revisión sistemática y metaanálisis de ensa-

yos clínicos sobre el efecto del bloqueo dual del SRA en pacientes con diverso perfil de riesgo cardiovascular⁵. Los autores indicaban que representaba el estudio más completo de la literatura que evaluaba la seguridad del bloqueo dual del SRA. Sin embargo, no fue el primer metaanálisis en examinar el efecto de la terapia dual⁶⁻⁹. Otras revisiones también han evaluado los efectos del bloqueo dual del SRA en grupos de pacientes más específicos, como son aquellos que tienen insuficiencia cardíaca¹⁰, enfermedad renal crónica¹¹ o diabetes mellitus¹². Por otro lado, recientemente se han seguido publicando nuevos ensayos clínicos (incluyendo reanálisis de estudios previos)¹³⁻¹⁶ o estudios observacionales que, en ocasiones, presentaban resultados contradictorios^{17,18}.

El objetivo de este trabajo es examinar la seguridad del doble bloqueo del SRA en comparación con la monoterapia, especialmente en personas con diabetes mellitus, enfermedad renal o insuficiencia cardíaca, y explorar la estabilidad de la evidencia acumulada a lo largo de los años considerando la procedente de ensayos clínicos y estudios observacionales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño. Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos y estudios observacionales

Búsqueda de la literatura. En una primera fase, como punto de partida de este trabajo, se buscaron y revisaron los metaanálisis publicados hasta noviembre de 2013. En una segunda fase, también se realizó una búsqueda en PubMed/Medline para actualizar los trabajos identificados con nuevos ensayos clínicos, pero incorporando además la evidencia de origen observacional. Para la búsqueda específica se utilizaron los siguientes términos distribuidos en 3 bloques:

a) tratamiento farmacológico (“renin-angiotensin system”, renin-angiotensin-aldosterone system”, “angiotensin-converting enzyme inhibitor,” “angiotensin receptor blocker,” “renin inhibitor,” or “direct renin inhibitor,” “benazepril”, “captopril”, “enalapril”, “cilazapril”, “delapril”, “fosinopril”, “imidapril”, “lisinopril”, “moexipril”, “perindopril”, “quinapril”, “ramipril”, “spirapril”, “temocapril”, “trandolapril”, “zofenopril”, “candesartan”, “irbesartan”, “losartan”, “telmisartan”, “valsartan”, “olmesartan”, “eprosartan”, “azilsartan”, “aliskiren”).

b) diseño de los estudios (“systematic review and meta-analysis” OR “randomized controlled trial”, “cohort”, “case-control”).

c) combinación del tratamiento (“dual blockade”, “dual therapy”, “combination therapy”, “combined”, “addition”, “added”). La lista completa de términos utilizados se presenta en los anexos 1 y 2.

Selección de estudios. De los metaanálisis identificados se seleccionaron los ensayos clínicos aleatorizados y controlados (con un diseño que incluyera grupos paralelos) con al menos comparaciones de la terapia dual del SRA [(IECA, ARA-II, o inhibidores directos de la renina (aliskireno)] respecto a monoterapia, con datos disponibles sobre la seguridad y que presentaran un tamaño muestral de al menos 30 pacientes. A partir de una búsqueda actualizada, se incluyeron nuevos ensayos clínicos o reanálisis de estos (no disponibles en los metaanálisis previos), además de incorporar también publicaciones de estudios observacionales epidemiológicos (cohorte o caso-control anidado) que incluyeran alguna de las variables de interés. Las variables de seguridad consideradas fueron: mortalidad, mortalidad cardiovascular, hiperpotasemia, hipotensión, daño renal, accidente cerebrovascular y la retirada del tratamiento (por efectos adversos). Se utilizaron las definiciones propuestas en cada uno de los estudios identificados.

Extracción de la información. Dos investigadores identificaron los estudios potencialmente elegibles que cumplieran con los criterios de inclusión. Un tercer investigador realizó la extracción de la información de los documentos fuente en hojas de recogida de datos diseñadas *ad hoc* (disponibles mediante solicitud a los autores). Se extrajeron las características de los estudios individuales y se representaron en tablas de evidencia.

Síntesis de la evidencia y análisis estadístico. En la síntesis cuantitativa de la evidencia se utilizó un enfoque en dos etapas: en la primera se utilizaron conjuntamente los datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios observacionales. En la segunda se incluyeron solamente datos de ensayos clínicos, lo que permitió una evaluación de la contribución adicional de la evidencia de los estudios observacionales.

Para cada una de las variables de seguridad (mortalidad, mortalidad cardiovascular, hiperpotasemia, hipotensión, daño renal, accidente cerebrovascular, retirada del tratamiento) se calcularon los riesgos relativos (RR) junto con los intervalos de confianza del 95% (IC95%). Para ello, se llevaron a cabo metaanálisis utilizando modelos de efectos aleatorios ponderando por el inverso de la varianza (DerSimonian y Laird)¹⁹. El estadístico I^2 se utilizó para analizar heterogeneidad²⁰. Para explorar fuentes de heterogeneidad se definieron subgrupos a partir del tipo de terapia dual (por ejemplo que entre los medicamentos inhibidores del SRA se incluyera o no aliskireno) y poblaciones de alto riesgo (por ejemplo personas con diabetes mellitus, enfermedad renal e insuficiencia cardiaca). Se llevaron a cabo metaanálisis acumulativos para explorar cambios en el cuerpo de evidencia a lo largo del tiempo²¹.

Todos los análisis se realizaron con el programa Stata 12 (StataCorp LP, College Station, TX, EE UU).

RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica permitió identificar 15 metaanálisis previos (anexo 3), de los cuales se extrajeron 39 estudios individuales. Tras actualizar las búsquedas con el objetivo de identificar nuevos estudios publicados, un total de 50 trabajos se incluyeron en los análisis (figura 1, tabla 1). Las características de los estudios y de los pacientes se presentan en la tabla 2.

En las tablas 3 y 4 se presentan los principales resultados de los metaanálisis.

a) Mortalidad. Se identificaron 21 estudios (104.538 pacientes) que presentaron datos de mortalidad. El bloqueo dual del SRA no se asoció con una reducción de la mortalidad total en comparación con la monoterapia (RR=1,00; IC95%: 0,96-1,05) (tabla 3), con independencia de la estrategia de combinación utilizada (con o sin aliskireno). Los análisis de subgrupos no identifica-

Figura 1
Algoritmo de selección de artículos

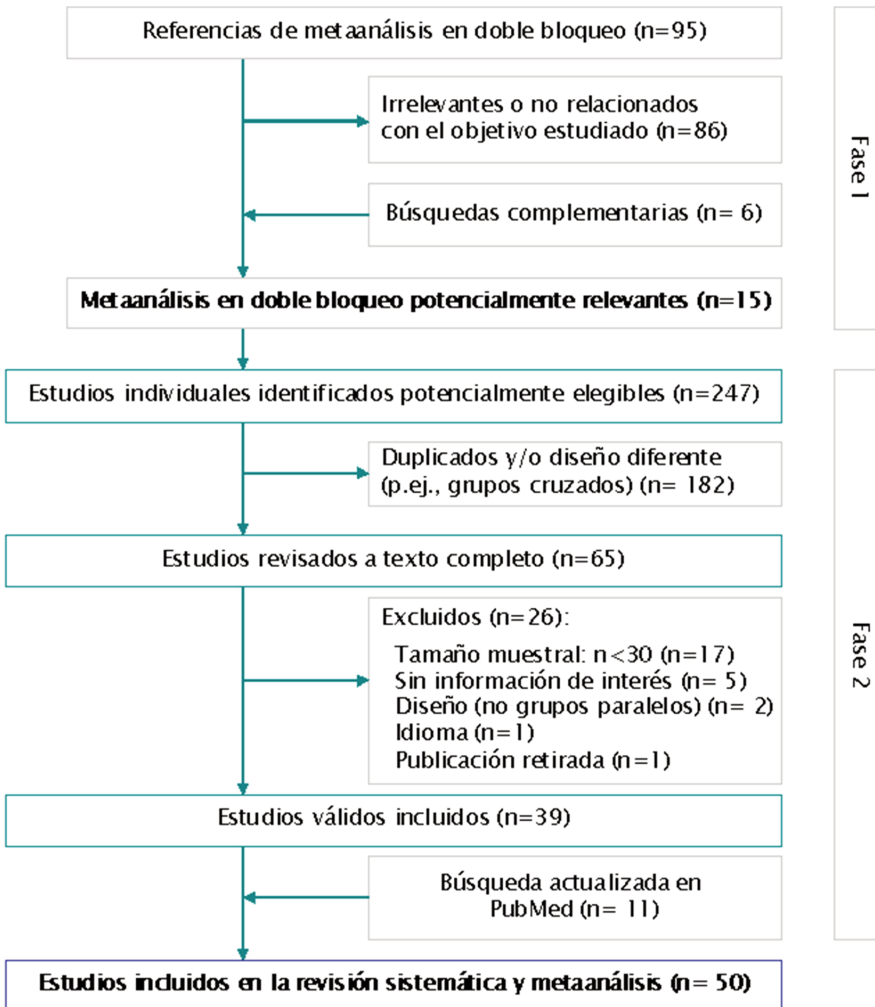


Tabla 1
Evidencia incluida en el metaanálisis,
por variable de resultado

Variable de resultado por tipo de diseño	Número de pacientes (número de estudios)
1. Mortalidad	104.538 (21)
Ensayos clínicos	75.910 (20)
Estudios observacionales	28.628 (1)
2. Mortalidad cardiovascular	97.717 (13)
Ensayos clínicos	69.042 (12)
Estudios observacionales	28.628 (1)
3. Hiperpotasemia	140.094 (34)
Ensayos clínicos	74.342 (30)
Estudios observacionales	65.752 (4)
4. Hipotensión	100.268 (25)
Ensayos clínicos	71.640 (24)
Estudios observacionales	28.628 (1)
5. Daño renal	128.929 (29)
Ensayos clínicos	78.386 (27)
Estudios observacionales	50.543 (2)
6. Accidente cerebrovascular	57.317 (11)
Ensayos clínicos	49.034 (10)
Estudios observacionales	8.238 (1)
7. Retirada del tratamiento (por efectos adversos)	68.606 (37)
Ensayos clínicos	68.606 (37)
Estudios observacionales	-

ron diferencias significativas en el riesgo de mortalidad en pacientes con diabetes, enfermedad renal o insuficiencia cardiaca (tabla 4).

b) Mortalidad cardiovascular. Se identificaron 13 trabajos (97.717 pacientes). No se observó una reducción de la mortalidad cardiovascular con la terapia dual en comparación con la monoterapia (RR=1,01; IC95%: 0,94-1,09) (tabla 3), si bien se observó una tendencia a un incremento de riesgo del 17% cuando se incluía tratamiento con aliskireno (RR=1,17; IC95%: 0,98-1,39; P=0,07). No se identificaron cambios entre los diferentes subgrupos de pacientes de riesgo (tabla 4).

c) Hiperpotasemia. Se identificaron 34 estudios (140.094 pacientes). El bloqueo dual se asoció a un incremento de riesgo de hiperpotasemia (RR=1,58; IC95%: 1,37-1,81), con independencia de la estrategia de combinación utilizada (con o sin aliskireno). Los resultados fueron consistentes en los diferentes subgrupos de pacientes en riesgo (tabla 4).

d) Hipotensión. Veinticinco estudios (100.268 pacientes) permitieron observar un incremento del riesgo de hipotensión asociado a la terapia dual en comparación con la monoterapia (RR=1,66; IC95%: 1,41-1,95). Estos hallazgos fueron consistentes en los diferentes análisis de subgrupos (tablas 3 y 4).

e) Daño renal. Veintinueve trabajos (128.929 pacientes) presentaron información sobre el riesgo de daño renal. El doble bloqueo se asoció a un aumento del riesgo de daño renal en comparación con la monoterapia (RR=1,52; IC95%: 1,28-1,81) (Tabla 3). Los resultados fueron consistentes en los diferentes subgrupos de pacientes de riesgo (tabla 4).

f) Accidente cerebrovascular. Se identificaron 11 estudios (57.317 pacientes). El bloqueo dual no se asoció con una reducción del riesgo de accidente cerebrovascular (RR=1,02; IC95%: 0,94-1,11) (tabla 3). Sin embargo, la terapia dual con aliskireno se asoció a un incremento potencial del riesgo de accidente cerebrovascular en comparación con la monoterapia (RR=1,21; IC95%: 1,00-1,46). No se identificaron diferencias significativas en los subgrupos de pacientes con diabetes, enfermedad renal o insuficiencia cardiaca (tabla 4).

g) Retirada del tratamiento (por efectos adversos). En 37 estudios (68.606 pacientes) la terapia dual se asoció a un incremento en la retirada del tratamiento por efectos adversos (RR=1,26; IC95%: 1,22-1,30).

Tabla 2
Características de los estudios seleccionados

Estudio (año)	Diseño	Características de los pacientes	N pacientes	Edad	Varones (%)	meses	Doble bloqueo	Monoterapia	Otros tratamientos (junto doble bloqueo)	Datos disponibles
Doble bloqueo con aliskireno										
Uresin et al 2007	ECA, DC, multicéntrico	Hipertensión y diabetes mellitus	837	60	56-61	2	Ramipril +aliskireno	Ramipril o aliskireno	No disponible	Hiperpotasemia, daño renal, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Oparil et al 2007	ECA, DC, multicéntrico	Hipertensión	1797	52-53	58-62	2	Valsartán +aliskireno	Valsartán	No disponible	Mortalidad (total), hiperpotasemia, daño renal, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Pool et al 2007	ECA, DC, multicéntrico	Hipertensión	1123	55-57	56	2	Valsartán +aliskireno	Valsartán	No disponible	Hiperpotasemia, daño renal, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
McMurray et al 2008	ECA, DC, multicéntrico	Hipertensión e insuficiencia cardíaca	302	68	76-80	3	IECA o ARA-II +aliskireno	IECA o ARA-II	Beta-bloqueantes (94%), Antagonistas de la aldosterona (33%)	Mortalidad (cardiovascular), hiperpotasemia, hipotensión, accidente cerebrovascular, daño renal, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Parving et al 2008	ECA, DC, multicéntrico	Hipertensión y nefropatía diabética	599	60-62	68-74	6	Losartán +aliskireno	Losartán	Diuréticos (63%), Antagonistas del calcio (51%), Beta-bloqueantes (35%)	Mortalidad (total), hiperpotasemia, hipotensión, daño renal, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Solomon et al 2009	ECA, DC, multicéntrico	Hipertensión y hipertrofia ventricular izquierda	465	59	58-65	9	Losartán +aliskireno	Losartán o aliskireno	Diuréticos (40%), Antagonistas del calcio (39%), Beta-bloqueantes (35%), Antagonistas de la aldosterona (0%)	Hiperpotasemia, hipotensión, daño renal, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Scirica et al 2010	ECA, DC, multicéntrico	Síndrome coronario agudo sin insuficiencia cardíaca, péptido natriurético aumentado	1101	63	69-73	2	Valsartán +aliskireno	Valsartán o aliskireno	Diuréticos (18%), Antagonistas del calcio (27%), Beta-bloqueantes (90%), Antagonistas de la aldosterona (3%)	Mortalidad (total y cardiovascular), hiperpotasemia, hipotensión, daño renal, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Solomon et al 2011	ECA, DC, multicéntrico	Infarto de miocardio con difunción sistólica	820	59-61	81-85	9	IECA o ARA-II +aliskireno	IECA o ARA-II	Beta-bloqueantes (96%), Antagonistas de la aldosterona (29%)	Mortalidad (total y cardiovascular), hiperpotasemia, hipotensión, daño renal
Drummond et al 2011	ECA, DC, multicéntrico	Hipertensión y diabetes mellitus	363	57	54	3	Valsartán +aliskireno	Valsartán	No disponible	Hiperpotasemia, daño renal, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Flack et al 2012	ECA, DC, multicéntrico	Hipertensión	451	57	47-54	2	Valsartán +aliskireno	Valsartán	No disponible	Retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Parving et al 2012	ECA, DC, multicéntrico	Diabetes mellitus y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular e hipertensión (controlada)	8561	65	67	32	IECA o ARA-II +aliskireno	Aliskireno	No disponible	Mortalidad (total y cardiovascular), hiperpotasemia, hipotensión, accidente cerebrovascular, daño renal, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Bakris et al 2013	ECA, DC, multicéntrico	Hipertensión y diabetes mellitus	1143	55	57-59	2	Valsartán +aliskireno	Valsartán	No disponible	Mortalidad (total), hiperpotasemia, daño renal, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Gilbert et al 2013	Observacional	Insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus y/o enfermedad renal crónica	30749	81	45-50	28	IECA o ARA-II +aliskireno	IECA o ARA-II	Diuréticos (45-76%), Beta-bloqueantes (38-44%)	Hiperpotasemia, accidente cerebrovascular, daño renal

Tabla 2
Características de los estudios seleccionados (continuación)

Estudio (año)	Diseño	Características de los pacientes	N pacientes	Edad	Varones (%)	meses	Doble bloqueo	Monoterapia	Otros tratamientos (junto doble bloqueo)	Datos disponibles
Doble bloqueo sin aliskireno										
McKelvie et al 1999	ECA, DC, multicéntrico	Insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida	768	63	80-90	10	Enalapril + candesartán	Enalapril o candesartán	Diuréticos (84%), Antagonistas del calcio (15%), Beta-bloqueantes (13%)	Mortalidad (total), hipotensión, daño renal
Baruch et al 1999	ECA, DC, multicéntrico	Insuficiencia cardiaca sintomática	83	62-65	100	1	Valsartán +IECA	IECA	No disponible	Hipertensión, hipotensión, daño renal, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Hamroff et al 1999	ECA, DC, multicéntrico	Insuficiencia cardiaca	33	60-62	31-65	6	Losartán + IECA	IECA	Diuréticos (100%), Antagonistas del calcio (6%), Beta-bloqueantes (6%)	Mortalidad (total), retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Azizi et al 2000	ECA, DC, multicéntrico	Hipertensión esencial	177	ND	64	1,2	Enalapril +losartán	Enalapril o losartán	No disponible	Retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Mogensen et al 2000	ECA, DC, multicéntrico	Hipertensión, diabetes mellitus y microalbuminuria	197	60	37-48	6	Candesartán + lisinopril	Candesartán o lisinopril	No disponible	Hipotensión
Ruilope et al 2000	ECA, A, multicéntrico	Hipertensión, enfermedad renal crónica con/sin proteinuria	108	57	66-73	1	Benazepril + valsartán	Valsartán	No disponible	Hipertensión, hipotensión, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Tonkon et al 2000	ECA, DC, multicéntrico	Insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida	109	63	73-79	2	Irbesartán + IECA	IECA	Diuréticos (84%), Antagonistas del calcio (15%), Beta-bloqueantes (13%)	Hipotensión, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Cohn et al 2001 - Val-HeFT	ECA, DC, multicéntrico	Insuficiencia cardiaca sintomática estable	5010	62	80	25	Valsartán + IECA	IECA	Diuréticos (86%), Beta-bloqueantes (34%)	Mortalidad (total), hipotensión, daño renal, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Murdoch et al 2001	ECA, DC, unicéntrico	Insuficiencia cardiaca	36	61-66	83	2	Eprosartán + IECA	IECA	Diuréticos (44%), Antagonistas del calcio (17%), Beta-bloqueantes (50%)	Hipotensión, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Tylicki et al 2002	ECA, A, unicéntrico	Glomerulonefritis primaria	51	37-44	41-73	3	Enalapril + losartán	Enalapril o losartán	No disponible	Retirada del tratamiento (por efectos adversos)
McMurray et al 2003	ECA, DC, multicéntrico	Insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida	2548	64	79	41	Candesartán +IECA	IECA	Diuréticos (90%), Antagonistas del calcio (11%), Beta-bloqueantes (56%), Antagonistas aldosterona (17%)	Mortalidad (total y cardiovascular), hipertensión, accidente cerebrovascular, daño renal, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Pfeffer et al 2003	ECA, DC, multicéntrico	Infarto agudo de miocardio complicado por insuficiencia cardiaca y/o fracción de eyección reducida	14703	65	69	24,7	Valsartán + captopril	Captopril o valsartán	Diuréticos (12%), Antagonistas del calcio (23%), Beta-bloqueantes (32%)	Mortalidad (total y cardiovascular), hipertensión, hipotensión, daño renal, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Izzo et al 2004	ECA, DC, multicéntrico	Hipertensión esencial	1096	54	58	2	Lisinopril + candesartán	Lisinopril	No disponible	Mortalidad (total), hipertensión, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Yasamura et al 2004	ECA, A, multicéntrico	Insuficiencia cardiaca	106	65	77-84	6	IECA+ARA-II	IECA+ARA-II	No disponible	Mortalidad (total), hipotensión, accidente cerebrovascular

Tabla 2
Características de los estudios seleccionados (continuación)

Estudio (año)	Diseño	Características de los pacientes	N pacientes	Edad	Varones (%)	meses	Doble bloqueo	Monoterapia	Otros tratamientos (junto doble bloqueo)	Datos disponibles
Doble bloqueo sin aliskireno										
Andersen et al 2005	ECA, A, unicéntrico	Hipertensión y diabetes mellitus	75	54-56	89-92	12	Candesartán + lisinopril	Lisinopril	Diuréticos (20%), Antagonistas del calcio (9%), Beta-bloqueantes (6%)	Hiperpotasemia, accidente cerebrovascular, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Kanno et al 2006	ECA, A, multicéntrico	Hipertensión y enfermedad renal crónica	90	60	40	36	Candesartán + IECA	IECA	Diuréticos (15%), Antagonistas del calcio (67%), Beta-bloqueantes (7%)	Daño renal
Horita et al 2006	ECA, A, unicéntrico	Nefropatía con IgA y proteinuria	43	38-43	54-57	12	Temocapril + losartán	Temocapril o losartán	No disponible	Hipotensión, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Bakris et al 2007	ECA, DC, multicéntrico	Hipertensión, albuminuria y alto riesgo cardiovascular	405	66	60-64	5	Ramipril + irbesartán	Irbesartán	No disponible	Hiperpotasemia, daño renal, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Ogawa et al 2007	ECA, MC, -	Hipertensión y nefropatía diabética	164	61-64	48	22,1	Temocapril + candesartán	Temocapril o candesartán	No disponible	Retirada del tratamiento (por efectos adversos)
White et al 2007	ECA, DC, multicéntrico	Insuficiencia cardíaca sintomática y fracción de eyección reducida	80	63	87-93	6	Candesartán + IECA	IECA	Diuréticos (80%), Antagonistas del calcio (7%), Beta-bloqueantes (95%), Antagonistas de la aldosterona (40%)	Hiperpotasemia, hipotensión, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Kum et al 2008	ECA, A, unicéntrico	Insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida	50	66-69	72	12	Irbesartán + IECA	IECA	Diuréticos (88%), Beta-bloqueantes (64%)	Mortalidad (total y cardiovascular)
ONTARGET 2008	ECA, DC, multicéntrico	Alto riesgo cardiovascular	25.620	66	73	54	Ramipril + elmisartán	Ramipril o telmisartán	Diuréticos (28%), Antagonistas del calcio (34%), Beta-bloqueantes (57%)	Mortalidad (total y cardiovascular), hiperpotasemia, hipotensión, accidente cerebrovascular, daño renal, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Menne et al 2008	ECA, DC, multicéntrico	Hipertensión y microalbuminuria	133	57-59	67-77	7,5	Lisinopril + valsartán	Lisinopril o valsartán	Diuréticos (12%), Antagonistas del calcio (23%), Beta-bloqueantes (32%)	Hiperpotasemia, hipotensión, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Mori-Takeyama et al (2008)	ECA, A, unicéntrico	Glomerulonefritis crónica	86	37-38	56-63	36	Benazepril + candesartán	Candesartán	No disponible	Retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Medhi et al 2009	ECA, DC, unicéntrico	Hipertensión, diabetes mellitus y albuminuria	81	49-52	44-50	12	Lisinopril + losartán	Lisinopril	Diuréticos (92%), Beta-bloqueantes (85%)	Hiperpotasemia, daño renal, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Cice et al 2010	ECA, DC, multicéntrico	Insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (en hemodiálisis)	332	63	88-91	36	Telmisartán + IECA	IECA	Diuréticos (90%), Antagonistas del calcio (11%), Beta-bloqueantes (62%)	Mortalidad (total y cardiovascular), hiperpotasemia, hipotensión, accidente cerebrovascular, retirada del tratamiento (por efectos adversos)

Tabla 2
Características de los estudios seleccionados (continuación)

Estudio (año)	Diseño	Características de los pacientes	N pacientes	Edad	Varones (%)	meses	Doble bloqueo	Monoterapia	Otros tratamientos (junto doble bloqueo)	Datos disponibles
Doble bloqueo sin aliskireno										
Bianchi et al 2010	ECA, A, unicéntrico	Glomerulonefritis crónica	128	53	64	36	Ramipril+irbesartán	Ramipril	Diuréticos (52%), Antagonistas de la aldosterona (100%)	Hiperpotasemia, hipotensión, daño renal, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Titan et al 2011	ECA, A, unicéntrico	Nefropatía diabética con macroalbuminuria	56	58	54-71	4	Enalapril+losartán	Losartán	Diuréticos (75%), Antagonistas del calcio (61%), Beta-bloqueantes (71%)	Hiperpotasemia, daño renal, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
McAlister et al 2011	Observacional	Mayores de 65 años	32312	76	35-46	13	IECA+ARA-II	IECA+ARA-II	Diuréticos (6%), Antagonistas del calcio (23%), Beta-bloqueantes (32%)	Hiperpotasemia, daño renal
Chan et al 2011	Observacional	Alto riesgo cardiovascular en hemodiálisis	28628	61	48-52	15,1	IECA+ARA-II	IECA o ARA-II	No disponible	Mortalidad (total y cardiovascular), hiperpotasemia, hipotensión, accidente cerebrovascular
Kurmik et al 2011	Observacional	Hipertensión y alto riesgo cardiovascular	577	68	58	19	IECA+ARA-II	IECA	Diuréticos (41%), Antagonistas del calcio (63%), Beta-bloqueantes (55%)	Hiperpotasemia
Yano et al 2012	ECA, A, unicéntrico	Infarto agudo de miocardio	160	60-61	85-86	7	Captopril+valsartán	Valsartán	Beta-bloqueantes (35%)	Hiperpotasemia, hipotensión, daño renal, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Mann et al 2013 ONTARGET diabetes	ECA, DC, multicéntrico	Diabetes mellitus (con o sin enfermedad renal crónica)	9.628	66	68	54	Ramipril + telmisartán	Ramiprilo o telmisartán	Diuréticos (35%), Antagonistas del calcio (37%), Beta-bloqueantes (51%)	Mortalidad (total y cardiovascular), hiperpotasemia, hipotensión, accidente cerebrovascular, daño renal
Lesogor et al 2013	ECA, DC, multicéntrico	Insuficiencia cardiaca sintomática estable	5.010	63	80	25	Valsartán + IECA	IECA	Diuréticos (91%), Beta-bloqueantes (35%), Antagonistas de la aldosterona (5%)	Mortalidad (cardiovascular) (reanálisis - Val-HeFT)
Fernández-Juárez et al 2013	ECA, A, multicéntrico	Nefropatía diabética	133	63-69	70-78	32	Lisinopril + irbesartán	Irbesartán	No disponible	Mortalidad (total), hiperpotasemia, daño renal, retirada del tratamiento (por efectos adversos)
Imai et al 2013 ORIENT Hypertension	ECA, DC, multicéntrico	Nefropatía diabética e hipertensión	414	59	67-70	36	Olmesartán + IECA	IECA	Diuréticos (35-39%), Antagonistas del calcio (66-70%), Beta-bloqueantes (15-19%)	Mortalidad (total y cardiovascular), accidente cerebrovascular, daño renal, retirada del tratamiento (por efectos adversos) (reanálisis ORIENT)
Fried et al 2013 VA-NEPHRON-D	ECA, DC, multicéntrico	Nefropatía diabética	1.448	65	99	25	Losartán + lisinopril	Losartán	Diuréticos (71%), Antagonistas del calcio (57-59%), Beta-bloqueantes (69%)	Mortalidad (total), hiperpotasemia, accidente cerebrovascular, daño re

A: abierto; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; DC: doble-ciego; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ERC: enfermedad renal crónica; IECA: inhibidores enzima convertidora de angiotensina; MC: mono-ciego.

Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas en el subgrupo que consideraba la terapia dual con aliskireno (RR=1,16; IC95%: 0,91-1,49; p=0,24) (tabla 3). El riesgo de retirada del tratamiento fue consistente en las diferentes cohortes de pacientes con diabetes, enfermedad renal o insuficiencia cardiaca (tabla 4).

Metaanálisis acumulativos. La figura 2 presenta diversos metaanálisis acumulativos por año de publicación del estudio. Los primeros efectos estadísticamente significativos se observaron en los años 2001 (hipotensión y retirada del tratamiento por efectos adversos), 2003 (daño renal) y 2007 (hiperpotasemia). Aunque los estudios posteriores han aumentado la precisión de la estimación puntual, no se

Tabla 3
Resumen de resultados del metaanálisis comparando el bloqueo dual del SRA respecto a la monoterapia

Variable de resultado	Riesgo relativo (IC95%)			
	Síntesis de ensayos clínicos y estudios observacionales		Síntesis de ensayos clínicos	
1. Mortalidad	1,00 (0,96-1,05)	0,88; 24,4%	1,00 (0,94-1,06)	0,99; 28,1%
Doble bloqueo con aliskireno	1,06 (0,93-1,21)	0,40; 0,0%	1,06 (0,93-1,21)	0,84; 0,0%
Doble bloqueo sin aliskireno	1,00 (0,94-1,05)	0,88; 36,4%	0,99 (0,92-1,06)	0,32; 40,7%
2. Mortalidad cardiovascular	1,01 (0,94-1,09)	0,81; 57,6%	0,98 (0,92-1,05)	0,65; 44,3%
Doble bloqueo con aliskireno	1,17 (0,98-1,39)	0,07; 0,0%	1,17 (0,98-1,39)	0,07; 0,0%
Doble bloqueo sin aliskireno	0,99 (0,91-1,07)	0,82; 66,1%	0,96 (0,90-1,03)	0,31; 50,9%
3. Hiperpotasemia	1,58 (1,37-1,81)	<0,001; 70,6%	1,62 (1,41-1,86)	<0,001; 53,7%
Doble bloqueo con aliskireno	1,43 (1,20-1,70)	<0,001; 18,7%	1,50 (1,22-1,85)	<0,001; 22,3%
Doble bloqueo sin aliskireno	1,69 (1,36-2,09)	<0,001; 78,7%	1,69 (1,39-2,06)	<0,001; 50,0%
4. Hipotensión	1,66 (1,41-1,95)	<0,001; 63,2%	1,71 (1,44-2,03)	<0,001; 63,5%
Doble bloqueo con aliskireno	1,46 (1,15-1,86)	0,002; 27,1%	1,46 (1,15-1,85)	0,002; 26,5%
Doble bloqueo sin aliskireno	1,75 (1,40-2,19)	<0,001; 68,8%	1,86 (1,45-2,38)	<0,001; 67,2%
5. Daño renal	1,52 (1,28-1,81)	<0,001; 74,1%	1,53 (1,26-1,85)	<0,001; 73,2%
Doble bloqueo con aliskireno	1,22 (1,00-1,49)	0,05; 18,1%	1,57 (1,04-2,38)	0,03; 23,0%
Doble bloqueo sin aliskireno	1,58 (1,26-1,98)	<0,001; 79,8%	1,52 (1,20-1,92)	<0,001; 80,0%
6. Accidente cerebrovascular	1,02 (0,94-1,11)	0,66; 0,0%	1,01 (0,92-1,10)	0,85; 0,0%
Doble bloqueo con aliskireno	1,21 (1,00-1,46)	0,06; 0,0%	1,22 (0,96-1,55)	0,10; 0,0%
Doble bloqueo sin aliskireno	0,98 (0,89-1,08)	0,64; 0,0%	0,98 (0,89-1,08)	0,64; 0,0%
7. Retirada del tratamiento (por efectos adversos)	1,26 (1,22-1,30)	<0,001; 0,0%	1,26 (1,22-1,30)	<0,001; 0,0%
Doble bloqueo con aliskireno	1,16 (0,91-1,49)	0,24; 43,9%	1,16 (0,91-1,49)	0,24; 43,9%
Doble bloqueo sin aliskireno	1,26 (1,22-1,31)	<0,001; 0,0%	1,26 (1,22-1,31)	<0,001; 0,0%

Doble bloqueo con aliskireno (IECA o ARA-II+aliskireno); Doble bloqueo sin aliskireno (IECA+ARA-II). ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IC95%: intervalo de confianza del 95%; SRA: sistema renina-angiotensina. Un riesgo relativo > 1 indica que existe asociación directa con el efecto adverso, es decir, que el bloqueo dual se asocia a una mayor frecuencia de suceder el acontecimiento.

ha producido ningún cambio sustancial en la dirección o la magnitud del efecto del tratamiento a lo largo del tiempo.

Citas a los metaanálisis previos. Se identificaron 15 metaanálisis publicados entre 2005 y

2013 sobre los efectos del doble bloqueo del SRA con IECA, ARA-II o aliskireno. En la tabla 5 se presenta un resumen de sus principales características y hallazgos.

Tabla 4
Resumen de resultados del metaanálisis comparando el bloqueo dual del SRA respecto a la monoterapia, por subgrupos o poblaciones específicas

Variable de resultado	Síntesis de ensayos clínicos y estudios observacionales		Síntesis de ensayos clínicos	
	Riesgo relativo (IC95%)	P (riesgo relativo); I ² (%)	Riesgo relativo (IC95%)	P (riesgo relativo); I ² (%)
Diabetes mellitus				
Mortalidad	1,04 (0,96-1,13)	0,30; 0,0%	1,04 (0,96-1,13)	0,30; 0,0%
Mortalidad cardiovascular	1,07 (0,88-1,30)	0,52; 60,5%	1,07 (0,88-1,30)	0,52; 60,5%
Hiperpotasemia	1,52 (1,28-1,82)	<0,001; 53,5%	1,57 (1,30-1,89)	<0,001; 56,5%
Hipotensión	1,88 (1,26-2,81)	<0,01; 70,1%	1,88 (1,26-2,81)	<0,01; 70,1%
Daño renal	1,30 (1,11-1,51)	<0,01; 31,8%	1,31 (1,09-1,59)	<0,01; 37,4%
Accidente cerebrovascular	1,01 (0,93-1,10)	0,83; 0,0%	1,01 (0,92-1,10)	0,85; 0,0%
Retirada del tratamiento (por efectos adversos)	1,27 (1,14-1,42)	<0,001; 0,0%	1,27 (1,14-1,42)	<0,001; 0,0%
Enfermedad renal				
Mortalidad	0,98 (0,88-1,09)	0,69; 50,7%	0,95 (0,80-1,12)	0,54; 57,4%
Mortalidad cardiovascular	1,05 (0,87-1,28)	0,58; 74,1%	1,00 (0,78-1,28)	0,98; 73,5%
Hiperpotasemia	1,39 (1,13-1,69)	<0,001; 77,1%	1,54 (1,18-2,01)	<0,001; 51,9%
Hipotensión	1,71 (1,26-2,31)	<0,01; 61,1%	2,01 (1,33-3,01)	<0,01; 60,5%
Daño renal	1,20 (1,04-1,40)	0,01; 27,3%	1,23 (1,03-1,49)	0,03; 33,1%
Accidente cerebrovascular	1,05 (0,92-1,20)	0,46; 0,0%	1,04 (0,91-1,19)	0,56; 0,0%
Retirada del tratamiento (por efectos adversos)	1,31 (1,17-1,46)	<0,001; 0,0%	1,31 (1,17-1,46)	<0,001; 0,0%
Insuficiencia cardiaca				
Mortalidad	0,95 (0,84-1,06)	0,36; 53,3%	0,95 (0,84-1,06)	0,36; 53,3%
Mortalidad cardiovascular	0,94 (0,84-1,05)	0,28; 49,7%	0,94 (0,84-1,05)	0,28; 49,7%
Hiperpotasemia	2,16 (1,23-3,80)	<0,01; 65,1%	2,40 (1,19-4,80)	0,01; 70,1%
Hipotensión	1,57 (1,29-1,92)	<0,001; 16,4%	1,57 (1,29-1,92)	<0,001; 16,4%
Daño renal	2,01 (1,53-2,66)	<0,001; 40,8%	2,24 (1,96-2,55)	<0,001; 1,3%
Accidente cerebrovascular	1,22 (0,65-2,27)	0,53; 2,8%	1,43 (0,68-3,01)	0,34; 3,9%
Retirada del tratamiento (por efectos adversos)	1,34 (1,23-1,45)	<0,001; 0,0%	1,34 (1,23-1,45)	<0,001; 0,0%

IC95%: intervalo de confianza del 95%. Un riesgo relativo > 1 indica que existe asociación directa del efecto adverso, es decir, que el bloqueo dual se asocia a una mayor frecuencia de suceder el acontecimiento.

Figura 2
Metaanálisis acumulativo comparando el bloqueo dual del SRA
respecto a la monoterapia

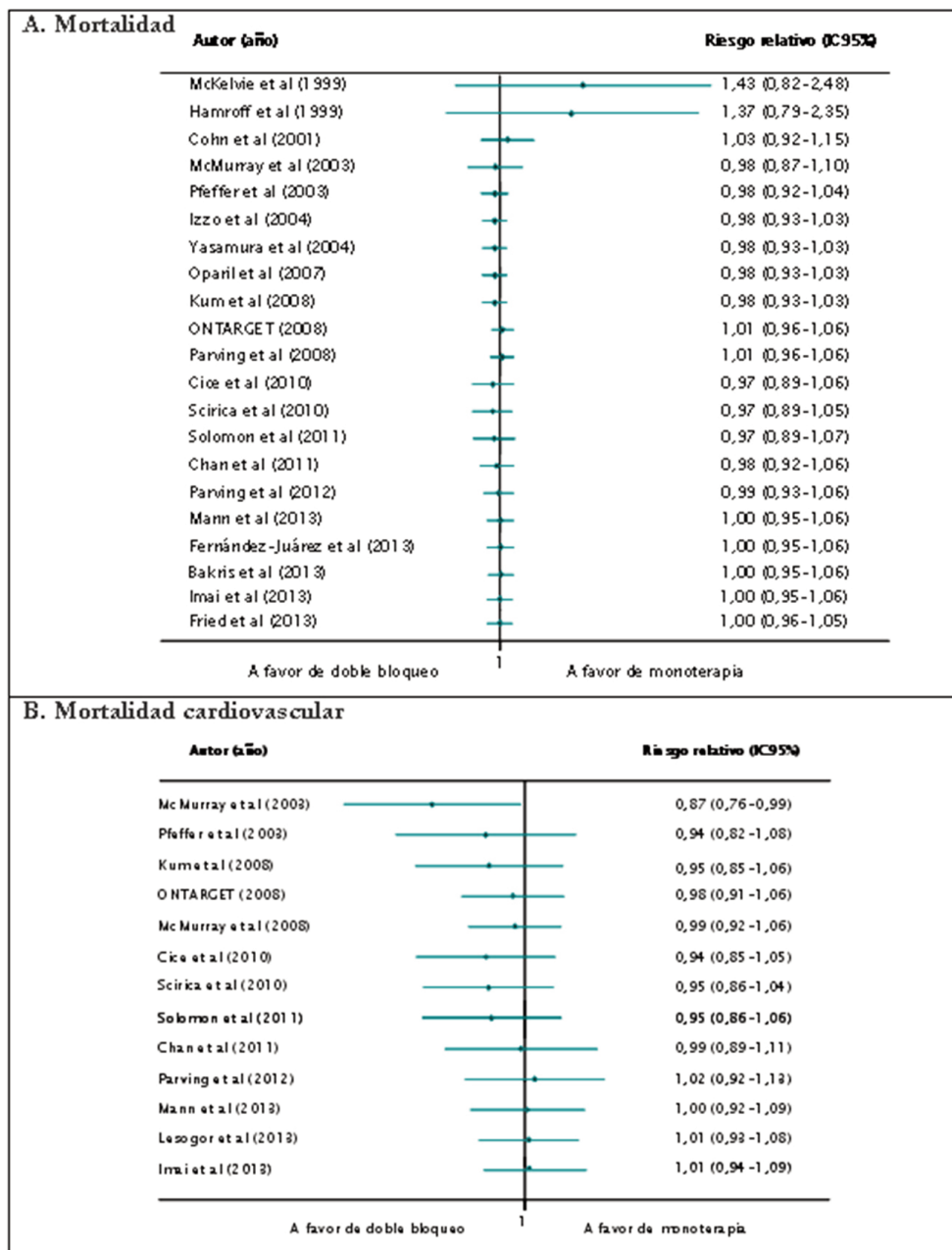


Figura 2
Metaanálisis acumulativo (continuación)

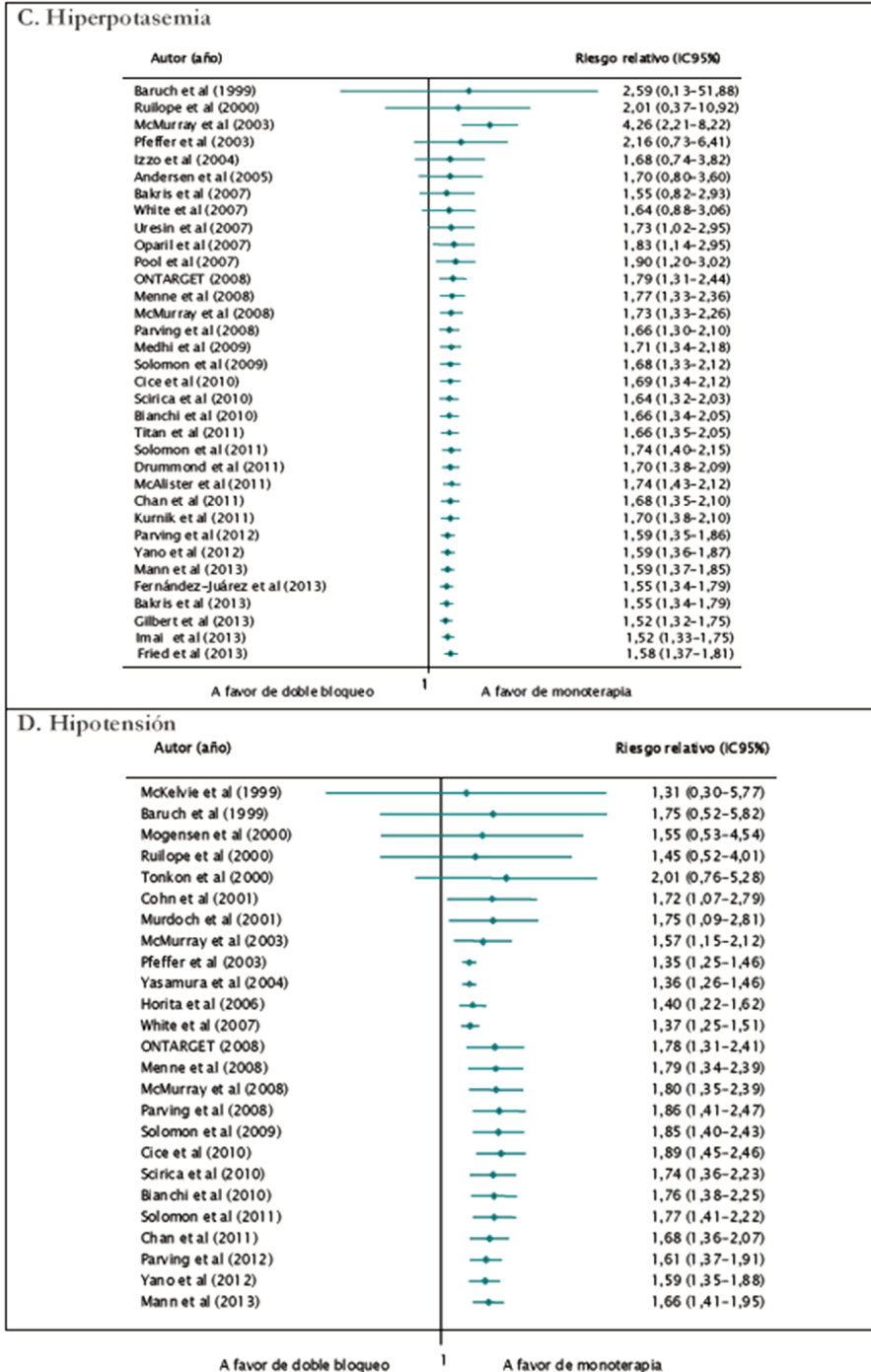


Figura 2
Metaanálisis acumulativo (continuación)

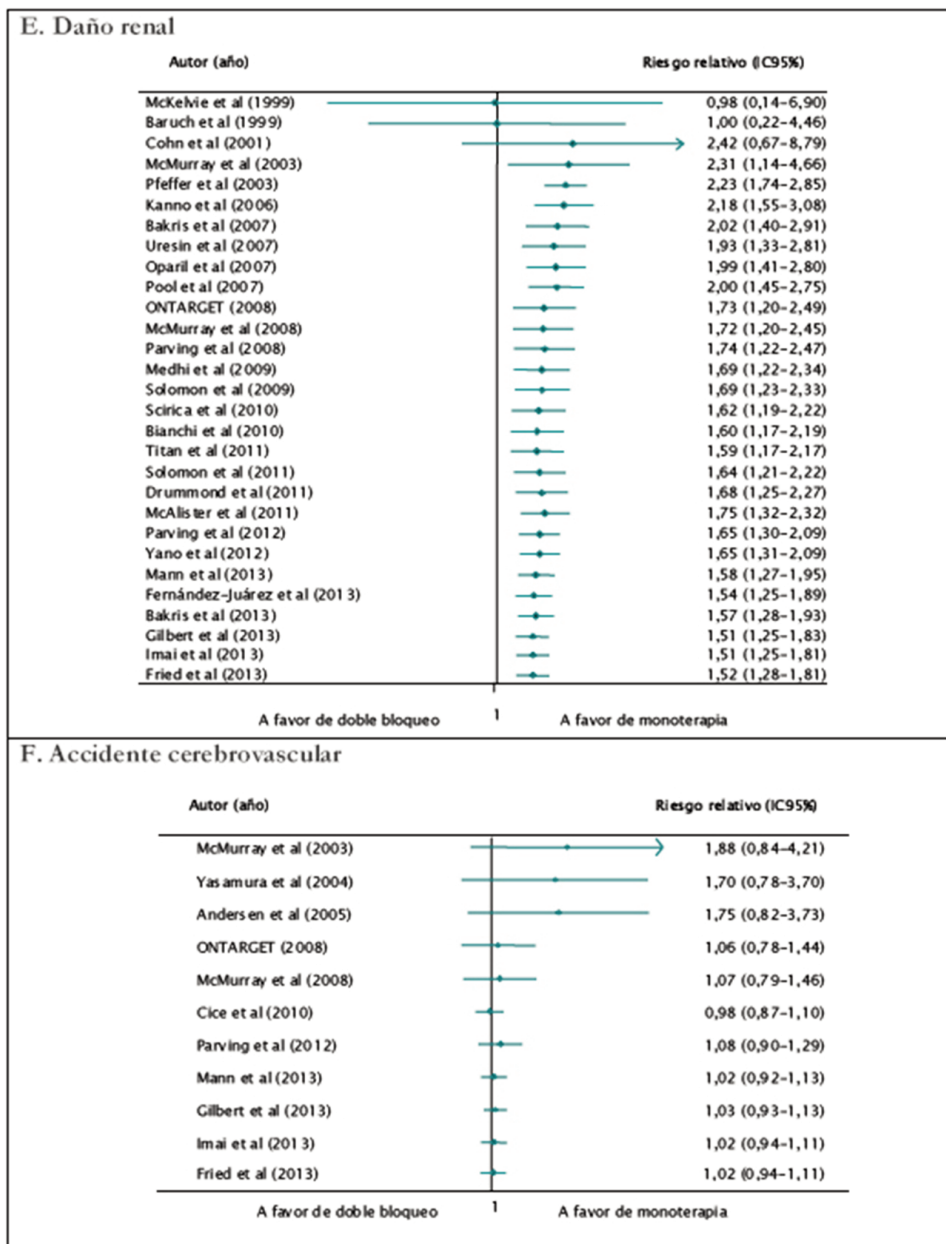


Figura 2
Metaanálisis acumulativo (continuación)

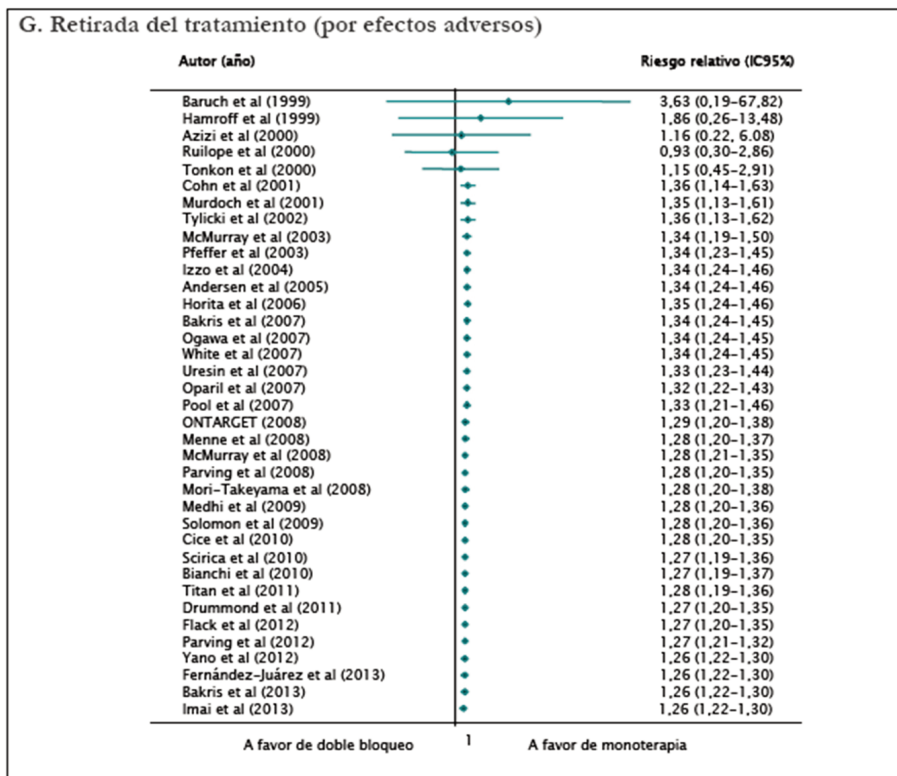


Tabla 5
Principales metaanálisis previos sobre el efecto del bloqueo dual del sistema renina-angiotensina

Autor y año	Estudios incluidos	Población estudiada	Intervenciones	Principales resultados de eficacia (para la combinación)	Principales resultados de seguridad (para la combinación)	Principales limitaciones
Doulton et al, 2005	14 ensayos clínicos (4 grupos paralelos, 10 grupos cruzados) 434 pacientes	Pacientes con hipertensión, diabetes mellitus, ERC	IECA + ARA-II frente a monoterapia	Reducción de la proteinuria y de la PAS	Hiperpotasemia	Ensayos de pequeño tamaño (solo 3 estudios con más de 30 pacientes tratados en combinación) y corta duración (solo 2 estudios tratamiento de ≥ 12 semanas)
MacKinnon et al, 2006	21 ensayos clínicos (5 grupos paralelos, 16 grupos cruzados) 654 pacientes	Pacientes con ERC y proteinuria	ECA + ARA-II frente a monoterapia	Reducción de la proteinuria	Hiperpotasemia, Reducción en TFG	Ensayos de pequeño tamaño (solo 4 estudios con más de 30 pacientes tratados en combinación) y corta duración (solo 7 estudios tratamiento de ≥ 12 semanas)
Phillips et al, 2007	4 ensayos clínicos (4 grupos paralelos) 17337 pacientes	Pacientes con IAM, insuficiencia cardíaca	ECA + ARA-II frente a monoterapia	-	Hiperpotasemia, Hipotensión, Insuficiencia renal, Retirada de tratamiento por efectos adversos	Reducido número de estudios
Jenning et al, 2007	10 ensayos clínicos (9 grupos cruzados, 1 grupo paralelos) 156 pacientes	Pacientes con nefropatía diabética	ECA + ARA-II frente a monoterapia	Reducción de la proteinuria	Hiperpotasemia Reducción en TFG Aumento CrS	Ensayos de pequeño tamaño (solo 2 estudios con más de 30 pacientes tratados en combinación) y corta duración (9 estudios de 8-12 semanas)
Lakhdar et al, 2008	9 ensayos clínicos (9 grupos paralelos) 18160 pacientes	Pacientes con insuficiencia cardíaca	ECA + ARA-II frente a monoterapia	-	Hiperpotasemia, Hipotensión, Insuficiencia renal, Aumento cualquier efecto adverso	Reducido número de acontecimientos adversos por estudio
Kunz et al, 2008	49 ensayos clínicos (23 compararon doble bloqueo frente a monoterapia) 6181 pacientes	Pacientes con o sin diabetes mellitus y microalbuminuria o proteinuria	ECA + ARA-II frente a monoterapia	Reducción de la proteinuria	Retirada de tratamiento por efectos adversos (no significativa)	La mayoría de estudios con reducido tamaño y no presentaban datos de seguridad
Catapano et al, 2008	13 ensayos clínicos (5 grupos paralelos y 8 grupos cruzados) 425 pacientes	Pacientes con glomerulonefritis	ECA + ARA-II frente a monoterapia	Reducción de la proteinuria y de la PAS	Hiperpotasemia	La mayoría de estudios con reducido tamaño

Tabla 5**Principales metaanálisis previos sobre el efecto del bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (continuación)**

Autor y año	Estudios incluidos	Población estudiada	Intervenciones	Principales resultados de eficacia (para la combinación)	Principales resultados de seguridad (para la combinación)	Principales limitaciones
Kuenzli et al, 2010	8 ensayos clínicos (8 con grupos paralelos) 18061 pacientes	Pacientes con insuficiencia cardíaca	IECA + ARA-II frente a monoterapia	Reducción hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, No reducción de la mortalidad, de hospitalizaciones por cualquier causa o IAM	Hiperpotasemia (no significativa), Hipotensión, Insuficiencia renal, Retirada de tratamiento por efectos adversos	Para la definición de doble bloqueo, existía variabilidad entre estudios ya que no se exigía que todos los pacientes estuvieran tratados con terapia combinada Reducido número de acontecimientos adversos por estudio
Maione et al, 2011	85 ensayos clínicos (12 compararon doble bloqueo frente a monoterapia) 21708 pacientes	Pacientes con micro- o macroalbuminuria y otros factores de riesgo cardiovascular	IECA + ARA-II frente a monoterapia	Reducción progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria	Hipotensión	La mayoría de estudios con reducido tamaño y no presentaban datos de seguridad para el doble bloqueo
Pham et al, 2012	16 ensayos clínicos (2 grupos paralelos y 14 grupos cruzados) 992 pacientes	Pacientes con nefropatía diabética	IECA + ARA-II o aliskireno o antagonista aldosterona frente a monoterapia	Reducción de la proteinuria Reducción de la PAS	Hiperpotasemia	La mayoría de estudios con reducido tamaño (n<30) y de corta duración
Cheng et al, 2012	6 ensayos clínicos (-) 109 pacientes	Nefropatía inmunológica (IgA)	IECA + ARA-II frente a monoterapia	Reducción de la proteinuria No reducción PAS	Hiperpotasemia (no significativa) No efecto en TFG	La mayoría de estudios con reducido tamaño y no presentaban datos de seguridad para el doble bloqueo
Harel et al, 2012	10 ensayos clínicos (10 grupos paralelos) 4814 pacientes	Pacientes con hipertensión, IAM, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus	Aliskireno + IECA o ARA-II frente a monoterapia	-	Hiperpotasemia Insuficiencia renal (no significativa)	Reducido número de acontecimientos adversos por estudio
Makani et al, 2013	33 ensayos clínicos (33 grupos paralelos) 68405 pacientes	Pacientes con insuficiencia cardíaca (o no), hipertensión, diabetes mellitus, ERC, IAM, etc.	Aliskireno + IECA o ARA-II, IECA + ARA-II frente a monoterapia	Reducción hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. No reducción de la mortalidad (cualquier causa o cardíaca)	Hiperpotasemia, Hipotensión, Insuficiencia renal, Retirada de tratamiento por efectos adversos	No incluye subgrupos para algunas subpoblaciones de interés (diabetes mellitus, ERC, etc.)

Tabla 5
Principales metaanálisis previos sobre el efecto del bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (continuación)

Autor y año	Estudios incluidos	Población estudiada	Intervenciones	Principales resultados de eficacia (para la combinación)	Principales resultados de seguridad (para la combinación)	Principales limitaciones
Catalá-López y Macías-Saint Gerons, 2013	9 ensayos clínicos (9 grupos paralelos) 11.543 pacientes	Pacientes con diabetes mellitus	Aliskireno + IECA o ARA-II, IECA + ARA-II, frente a monoterapia	No efecto en la reducción de la mortalidad (cualquier causa)	Hiperpotasemia Hipotensión Insuficiencia renal (no significativa)	Reducido número de acontecimientos adversos por estudio No incluye reanálisis de estudios publicados recientemente y no diferencia entre opciones de bloqueo dual
Susantitaphong et al, 2013	59 ensayos clínicos (34 grupos paralelos y 25 grupos cruzados) 4.975 pacientes	Pacientes con ERC	Aliskireno + IECA o ARA-II, IECA + ARA-II frente a monoterapia	Reducción de la proteinuria y albuminuria. No efecto en la reducción de la mortalidad (cualquier causa), CrS u hospitalizaciones	Hiperpotasemia Hipotensión	La mayoría de estudios con reducido tamaño

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CrS: creatinina sérica; ERC: enfermedad renal crónica; IECA: inhibidores enzima convertidora de angiotensina; TFG: tasa filtración glomerular; IAM: infarto agudo de miocardio; PAS: presión arterial sistólica

DISCUSIÓN

En este trabajo se ha revisado la evidencia publicada sobre la seguridad de la terapia dual con inhibidores del SRA, procedente tanto de ensayos clínicos como de estudios observacionales. Los resultados obtenidos a partir de la síntesis cuantitativa con metaanálisis sugieren que el bloqueo dual del SRA no ofreció ningún beneficio adicional (respecto a la monoterapia) en la reducción de la mortalidad general, la mortalidad cardiovascular o el accidente cerebrovascular. En cambio, la terapia dual incrementó los riesgos de hiperpotasemia, hipotensión, insuficiencia renal y la interrupción del tratamiento por efectos adversos. En términos generales, se observó que estos hallazgos son consistentes en las cohortes de pacientes con diabetes mellitus, enfermedad renal o insuficiencia cardiaca y en la mayoría de casos los efectos se mantienen de forma estable durante más de una década. Cabría mencionar que los resultados del incremento de riesgos asociado a la terapia dual estarían en consonancia con los obtenidos en trabajos previos utilizando criterios de análisis más restrictivos^{5,10-13}, así como con los resultados de estudios que no fueron incluidos en la revisión por no cumplir los criterios de inclusión²². En concreto, los resultados del ensayo *The Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT)*²² mostraron que el inhibidor directo de la renina, aliskireno, añadido a la terapia antihipertensiva estándar (por ejemplo aproximadamente el 85% de los 1.639 pacientes recibía bloqueantes del SRA como IECA o ARA-II) no mejoró la mortalidad cardiovascular después del alta ni los reingresos en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca, mientras que se asoció con un incremento del 37% en el riesgo de insuficiencia renal, un aumento del 36% en el riesgo de hipotensión y un aumento del 19% en el riesgo de hiperpotasemia. Por otro lado, recientemente se han publicado los resultados del ensayo *The Combination Angiotensin Receptor Blocker and Angio-*

*tensin-Converting Enzyme Inhibitor for Treatment of Diabetic Nephropathy (VA NEPHRON-D)*¹⁶ en el que se estudiaba en 1.448 pacientes diabéticos el efecto sobre la progresión de la enfermedad renal de la combinación de ARA-II e IECA (losartán y lisinopril) en comparación con ARA-II en monoterapia. Este ensayo tuvo que finalizar prematuramente debido a un mayor número de lesiones renales e hiperpotasemia en los pacientes con nefropatía diabética tratados con terapia dual¹⁶. Existen al menos 3 estudios²³⁻²⁵ que están actualmente en curso y que se espera que generen datos adicionales: *Long-term Impact of RAS Inhibition on Cardiorenal Outcomes (LIRICO)*²³, *Preventing ESRD in Overt Nephropathy of Type 2 Diabetes (VALID)*²⁴ y *Efficacy and Safety of Aliskiren and Aliskiren/Enalapril Combination on Morbi-mortality in Patients With Chronic Heart Failure (ATMOSPHERE)*²⁵. LIRICO es un ensayo pragmático que evalúa el efecto cardiovascular y renal de la terapia dual con IECA y ARA-II respecto a la monoterapia en pacientes con albuminuria y al menos un factor de riesgo cardiovascular. El ensayo VALID tiene como objetivo evaluar el efecto del bloqueo dual con IECA (benazepril) y ARA-II (valsartán) sobre la progresión de enfermedad renal terminal en pacientes de alto riesgo con nefropatía diabética. ATMOSPHERE es un ensayo clínico que evalúa el efecto del bloqueo dual con aliskireno e IECA (enalapril) sobre la mortalidad cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardiaca.

Algunos estudios y metaanálisis previos en pacientes con insuficiencia cardiaca han mostrado que la combinación de dos bloqueadores del SRA puede reducir el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, pero no se han observado beneficios consistentes en la reducción de la mortalidad general, cardiovascular o en el riesgo de hospitalizaciones por otras causas^{5,9}. Concretamente, los principales datos sobre el bloqueo dual del SRA en pacientes con insuficiencia cardiaca proviene de diversos

ensayos clínicos entre los que destacan: *Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity – Added* (CHARM-Added)²⁶, *Valsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT)^{27,28} y *Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial* (VALIANT)²⁹. CHARM-Added ha sido el único ensayo en el que se ha observado una disminución de la mortalidad cardiovascular (reducción absoluta del riesgo del 3,6%) y de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (reducción absoluta del riesgo del 3,8%) con la terapia dual (candesartán junto a IECA) respecto a la monoterapia. Sin embargo, la mortalidad general no fue diferente entre los distintos grupos. Igualmente, en el ensayo Val-HeFT^{27,28} se observó una disminución de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (reducción absoluta del riesgo del 4,4%), aunque la mortalidad general y la mortalidad cardiovascular fueron similares en los grupos de bloqueo dual (93% pacientes con valsartán e IECA) y monoterapia. Mientras que en el ensayo VALIANT²⁹ la combinación de ARA-II (valsartán) e IECA (captopril) aumentó la ocurrencia de efectos adversos sin mejorar la supervivencia.

Por otro lado, un estudio reciente¹¹ ha sugerido que la terapia dual podría tener efectos beneficiosos a corto plazo, como la reducción de la proteinuria en pacientes con enfermedad renal. Sin embargo, este hallazgo sería contrario a los resultados obtenidos en grandes estudios que valoran acontecimientos renales^{3,4,21,30}. Algunas guías de práctica clínica (como es el caso de las guías europeas 2013 sobre el manejo de la hipertensión arterial y diabetes^{31,32}) desaconsejan el uso de la combinación de dos inhibidores del RAS. La ficha técnica de algunos medicamentos no recomienda el uso concomitante de IECA y ARA-II y en los casos individualmente definidos se recomienda seguir estrechamente la función renal y las concentraciones sanguíneas de potasio^{33,34}. En 2012, como consecuencia de los resultados del ensayo ALTITUDE, se contraindicó el

bloqueo dual del SRA conjuntamente con aliskireno e IECA/ARA-II en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal moderada-grave y se desaconsejó su uso en el resto de pacientes³⁵. Más recientemente, teniendo en cuenta la información que se ha generado en los últimos años, la Agencia Europea de Medicamentos ha anunciado el inicio de una revisión de los riesgos del bloqueo dual del SRA en el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva³⁶.

El SRA es importante en la regulación de la presión arterial. La inhibición del SRA produciría incrementos en la secreción de renina y, por lo tanto, de la actividad de la renina plasmática. Algunos estudios han sugerido que valores altos de actividad de renina plasmática se han asociado con mayor incidencia de infarto de miocardio, peor pronóstico de la insuficiencia cardíaca y aumento de la mortalidad cardiovascular, así como empeoramiento de la función renal^{37,38}. La aparición de efectos adversos asociados al bloqueo dual del SRA podría suceder en pacientes susceptibles, como por ejemplo aquellos con depleción de volumen y/o sodio ocasionada por un tratamiento intensivo con diuréticos o por una dieta restrictiva en sal, entre otras posibles causas^{38,39}. En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen más de la actividad del SRA (por ejemplo personas con insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad renal subyacente) el tratamiento con medicamentos que afectan al SRA también se ha asociado con hipotensión o, raramente, con fallo renal agudo³³.

Cabe señalar algunas consideraciones en relación a este trabajo. Como en toda evaluación, las inferencias que puedan hacerse de los resultados presentados dependen de la elección de las fuentes de información y de los modelos empleados para combinar los diferentes estudios. En este sentido, los autores decidieron *a priori* incluir la evidencia de los estudios observacionales además de la procedente de ensayos clínicos, asu-

miendo que un estudio observacional de gran tamaño puede facilitar información relevante a pesar de que ello pudiera introducir cierta heterogeneidad a los resultados. Sin embargo, en este trabajo, la dirección y la magnitud de los riesgos asociados al bloqueo dual del SRA fueron consistentes cuando el análisis se restringió a ECA solos. Por otro lado, se decidió emplear el modelo de efectos aleatorios con el objetivo de poder generalizar los resultados a poblaciones más amplias y heterogéneas siendo conscientes que los estudios seleccionados no necesariamente presentaban características idénticas. Como en cualquier revisión, este análisis no está exento de una posible falta de identificación de algún estudio, si bien esto se ha intentado reducir utilizando criterios de inclusión predefinidos, y una búsqueda lo más amplia posible. Por último, no es infrecuente encontrar cierto grado de variabilidad en relación a la forma en la que se describen los efectos adversos y riesgos en las publicaciones (en ocasiones de baja calidad)⁴⁰⁻⁴², lo cual, añadido al reducido número de estudios identificados en algunos subgrupos, podría haber dificultado algunas estimaciones del efecto de los tratamientos.

Concluyendo, en comparación con la monoterapia, el bloqueo dual del SRA no parece ofrecer ningún beneficio adicional en la reducción de la mortalidad general, la mortalidad cardiovascular o accidente cerebrovascular, pero incrementó los riesgos de hiperpotasemia, hipotensión, insuficiencia renal y la interrupción del tratamiento por efectos adversos. Estos hallazgos son consistentes a lo largo del tiempo. El uso de la terapia dual del SRA, por tanto, parece desaconsejable y en los casos individualmente definidos en los que el clínico decida iniciar el tratamiento, se debería monitorizar y seguir estrechamente la función renal, las concentraciones plasmáticas de potasio y las cifras de presión arterial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ritter JM. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension. *BMJ*. 2011;342:d1673.
2. Menard J, Campbell DJ, Azizi M, Gonzales MF. Synergistic effects of ACE inhibition and Ang II antagonism on blood pressure, cardiac weight, and renin in spontaneously hypertensive rats. *Circulation*. 1997;96:3072-78.
3. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
4. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2204-13.
5. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f360.
6. Doulton TW, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension*. 2005;45:880-6.
7. Phillips CO, Kashani A, Ko DK, Francis G, Krumholz HM. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med*. 2007;167:1930-6.
8. 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 Intern Med*. 2008;148:30-48.
9. Kuenzli A, Bucher HC, Anand I, Arutiunov G, Kum LC, McKelvie R, et al. Meta-analysis of combined therapy with angiotensin receptor antagonists versus ACE inhibitors alone in patients with heart failure. *PLoS One*. 2010;5:e9946.
10. Harel Z, Gilbert C, Wald R, Bell C, Perl J, Juurlink D, et al. The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e42.

11. Susantitaphong P, Sewaralthab K, Balk EM, Eiam-ong S, Madias NE, Jaber BL. Efficacy and safety of combined vs. single renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2013;26:424-41.
12. Catalá-López F, Macías Saint-Gerons D. Diabetes Mellitus and Risks of Dual Blockade of the Renin-angiotensin-aldosterone System. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:412-5.
13. Bakris GL, Oparil S, Purkayastha D, Yadao AM, Alessi T, Sowers JR. Randomized study of antihypertensive efficacy and safety of combination aliskiren/valsartan vs valsartan monotherapy in hypertensive participants with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15:92-100.
14. Fernández Juárez G, Luño J, Barrio V, de Vinuesa SG, Praga M, Goicoechea M, et al. Effect of dual blockade of the renin-angiotensin system on the progression of type 2 diabetic nephropathy: a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:211-8.
15. Mann JF, Anderson C, Gao P, Gerstein HC, Boehm M, Rydén L, et al. Dual inhibition of the renin-angiotensin system in high-risk diabetes and risk for stroke and other outcomes: results of the ONTARGET trial. *J Hypertens.* 2013;31:414-21.
16. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined Angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;369:1892-903.
17. McAlister FA, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Manns BJ, Hemmelgarn BR; Alberta Kidney Disease Network. The safety of combining angiotensin-converting-enzyme inhibitors with angiotensin-receptor blockers in elderly patients: a population-based longitudinal analysis. *CMAJ.* 2011;183:655-62.
18. Gilbert CJ, Gomes T, Mamdani MM, Hellings C, Yao Z, Garg AX, et al. No increase in adverse events during aliskiren use among Ontario patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers. *Can J Cardiol.* 2013;29:586-91.
19. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7:177-88.
20. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327:557-60.
21. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1992;327:248-54.
22. Gheorghiadu M, Böhm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA.* 2013;309:1125-35.
23. Maione A, Nicolucci A, Craig JC, Tognoni G, Moschetti A, Palasciano G, et al. Protocol of the Long-term Impact of RAS Inhibition on Cardiorenal Outcomes (LIRICO) randomized trial. *J Nephrol.* 2007;20:646-55.
24. Mario Negri Institute for Pharmacological Research. Preventing ESRD in Overt Nephropathy of Type 2 Diabetes (VALID, NCT00494715). Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00494715?term=VALID&rank=1>
25. Krum H, Massie B, Abraham WT, Dickstein K, Kober L, McMurray JJ, et al. Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failure (ATMOSPHERE) study. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:107-14.
26. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003;362:767-71.
27. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2000;345:1667-75.
28. Lesogor A, Cohn JN, Latini R, Tognoni G, Krum H, Massie B, et al. Interaction between baseline and early worsening of renal function and efficacy of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with heart failure: insights from the Val-HeFT study. *Eur J Heart Fail.* 2013 Jun 19.
29. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349:1893-906.
30. Imai E, Haneda M, Yamasaki T, Kobayashi F, Harada A, Ito S, et al. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy and hypertension in the ORIENT: a post-hoc analysis (ORIENT-Hypertension). *Hypertens Res.* 2013 Sep 12.

31. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357.
32. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Aug 30. [Epub ahead of print]
33. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica de Micardis® (telmisartán) Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000209/WC500027641.pdf
34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Renitec® (enalapril) Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=57773&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
35. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa MUH (FV), 03/2012. Aliskireno (Rasilez®, Riprazo®, Rasilez HTC®): conclusiones de la re-evaluación del balance beneficio riesgo. Madrid, febrero de 2012. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_03-2012.htm
36. Agencia Europea de Medicamentos. Review started of combined use of renin-angiotensin system (RAS)-acting agents. Londres, mayo de 2013. Disponible en [http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Renin-angiotensin_system_\(RAS\)-acting_agents/Procedure_started/WC500143500.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Renin-angiotensin_system_(RAS)-acting_agents/Procedure_started/WC500143500.pdf)
37. Morales-Olivas FJ, Estañ L. La actividad de la renina plasmática. Papel de la inhibición directa de la renina. *Rev Esp Cardiol*. 2011;Suppl 11(D):3-7.
38. Sealey JE, Alderman MH, Furberg CD, Laragh JH. Renin-angiotensin system blockers may create more risk than reward for sodium-depleted cardiovascular patients with high plasma renin levels. *Am J Hypertens*. 2013;26:727-38.
39. Laragh JH, Sealey JE. Sodium depletion in patients in clinical trials may account for the increased cardiovascular risk of dual blockade of the renin-angiotensin system. *BMJ*. 2013;346:f1685.
40. Bagul NB, Kirkham JJ. The reporting of harms in randomized controlled trials of hypertension using the CONSORT criteria for harm reporting. *Clin Exp Hypertens*. 2012;34:548-54.
41. Haidich AB, Birtsou C, Dardavessis T, Tirodimos I, Arvanitidou M. The quality of safety reporting in trials is still suboptimal: survey of major general medical journals. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:124-35.
42. Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med*. 2004;141:781-8.

Anexo 1

Estrategia de búsqueda para metaanálisis

Bloque 1. Tratamiento farmacológico: (("renin-angiotensin system"[MeSH Terms] OR ("renin-angiotensin"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "renin-angiotensin system"[All Fields] OR ("renin"[All Fields] AND "angiotensin"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "renin angiotensin system"[All Fields]) OR ("renin-angiotensin system"[MeSH Terms] OR ("renin-angiotensin"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "renin-angiotensin system"[All Fields] OR ("renin"[All Fields] AND "angiotensin"[All Fields] AND "aldosterone"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "renin angiotensin aldosterone system"[All Fields]) OR ("angiotensin-converting enzyme inhibitors"[Pharmacological Action] OR "angiotensin-converting enzyme inhibitors"[MeSH Terms] OR ("angiotensin-converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "angiotensin-converting enzyme inhibitors"[All Fields] OR ("angiotensin"[All Fields] AND "converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitor"[All Fields]) OR "angiotensin converting enzyme inhibitor"[All Fields]) OR (("receptors, angiotensin"[MeSH Terms] OR ("receptors"[All Fields] AND "angiotensin"[All Fields]) OR "angiotensin receptors"[All Fields] OR ("angiotensin"[All Fields] AND "receptor"[All Fields]) OR "angiotensin receptor"[All Fields]) AND blocker[All Fields]) OR ("renin"[MeSH Terms] OR "renin"[All Fields] AND inhibitor[All Fields]) OR (direct[All Fields] AND ("renin"[MeSH Terms] OR "renin"[All Fields] AND inhibitor[All Fields]))

Bloque 2. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: (("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields]) AND ("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields])).

Bloque 3. Combinación del tratamiento: ((dual[All Fields] AND blockade[All Fields]) OR (dual[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) OR ("combined modality therapy"[MeSH Terms] OR ("combined"[All Fields] AND "modality"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "combined modality therapy"[All Fields] OR ("combination"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "combination therapy"[All Fields]) OR combined[All Fields] OR addition[All Fields] OR added[All Fields]).

Límites utilizados: hasabstract[text] AND ("2003/08/13"[PDAT] : "2013/11/13"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]).

Anexo 2

Estrategia de búsqueda para estudios adicionales

Bloque 1. Tratamiento farmacológico: (("renin-angiotensin system"[MeSH Terms] OR ("renin-angiotensin"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "renin-angiotensin system"[All Fields] OR ("renin"[All Fields] AND "angiotensin"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "renin angiotensin system"[All Fields]) OR ("renin-angiotensin system"[MeSH Terms] OR ("renin-angiotensin"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "renin-angiotensin system"[All Fields] OR ("renin"[All Fields] AND "angiotensin"[All Fields] AND "aldosterone"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "renin angiotensin aldosterone system"[All Fields]) OR ("angiotensin-converting enzyme inhibitors"[Pharmacological Action] OR "angiotensin-converting enzyme inhibitors"[MeSH Terms] OR ("angiotensin-converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "angiotensin-converting enzyme inhibitors"[All Fields] OR ("angiotensin"[All Fields] AND "converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitor"[All Fields]) OR "angiotensin converting enzyme inhibitor"[All Fields]) OR ("receptors, angiotensin"[MeSH Terms] OR ("receptors"[All Fields] AND "angiotensin"[All Fields]) OR "angiotensin receptors"[All Fields] OR ("angiotensin"[All Fields] AND "receptor"[All Fields]) OR "angiotensin receptor"[All Fields]) AND blocker[All Fields]) OR ("renin"[MeSH Terms] OR "renin"[All Fields] AND inhibitor[All Fields]) OR (direct[All Fields] AND ("renin"[MeSH Terms] OR "renin"[All Fields] AND inhibitor[All Fields]) OR ("benazepril"[Supplementary Concept] OR "benazepril"[All Fields]) OR ("captopril"[MeSH Terms] OR "captopril"[All Fields]) OR ("enalapril"[MeSH Terms] OR "enalapril"[All Fields]) OR ("cilazapril"[MeSH Terms] OR "cilazapril"[All Fields]) OR ("delapril"[Supplementary Concept] OR "delapril"[All Fields]) OR ("fosinopril"[MeSH Terms] OR "fosinopril"[All Fields]) OR ("imidapril"[Supplementary Concept] OR "imidapril"[All Fields]) OR ("lisinopril"[MeSH Terms] OR "lisinopril"[All Fields]) AND ("moexipril"[Supplementary Concept] OR "moexipril"[All Fields])) OR ("perindopril"[MeSH Terms] OR "perindopril"[All Fields]) AND ("quinapril"[Supplementary Concept] OR "quinapril"[All Fields])) OR ("ramipril"[MeSH Terms] OR "ramipril"[All Fields]) OR ("spirapril"[Supplementary Concept] OR "spirapril"[All Fields]) OR ("temocapril hydrochloride"[Supplementary Concept] OR "temocapril hydrochloride"[All Fields] OR "temocapril"[All Fields]) OR ("trandolapril"[Supplementary Concept] OR "trandolapril"[All Fields]) OR ("zofenopril"[Supplementary Concept] OR "zofenopril"[All Fields]) OR ("candesartan"[Supplementary Concept] OR "candesartan"[All Fields]) OR ("irbesartan"[Supplementary Concept] OR "irbesartan"[All Fields]) OR ("losartan"[MeSH Terms] OR "losartan"[All Fields]) OR ("telmisartan"[Supplementary Concept] OR "telmisartan"[All Fields]) OR ("valsartan"[Supplementary Concept] OR "valsartan"[All Fields]) OR ("olmesartan"[Supplementary Concept] OR "olmesartan"[All Fields]) OR ("eprosartan"[Supplementary Concept] OR "eprosartan"[All Fields]) OR ("azilsartan"[Supplementary Concept] OR "azilsartan"[All Fields]) OR ("aliskiren"[Supplementary Concept] OR "aliskiren"[All Fields]))

Bloque 2. Diseño de los estudios: ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields]) OR cohort[All Fields] OR case-control[All Fields]).

Bloque 2. Diseño de los estudios: ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields]) OR cohort[All Fields] OR case-control[All Fields]).

Bloque 3. Combinación del tratamiento: ((dual[All Fields] AND blockade[All Fields]) OR (dual[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) OR ("combined modality therapy"[MeSH Terms] OR ("combined"[All Fields] AND "modality"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "combined modality therapy"[All Fields] OR ("combination"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "combination therapy"[All Fields]) OR combined[All Fields] OR addition[All Fields] OR added[All Fields])

Límites utilizados: hasabstract[txt] AND ("2003/08/13"[PDAT] : "2013/11/13"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang])

Anexo 3

Metaanálisis previos

1. Doulton TW, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension*. 2005;45(5):880-6.
2. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(1):8-20.
3. Phillips CO, Kashani A, Ko DK, Francis G, Krumholz HM. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med*. 2007;167(18):1930-6.
4. Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI, Manierski C, Yee J. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2007;24(5):486-93.
5. Lakhdar R, Al-Mallah MH, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail*. 2008;14(3):181-8.
6. 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 Intern Med*. 2008;148(1):30-48.
7. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Gallo C, Conte G. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):475-85.
8. Kuenzli A, Bucher HC, Anand I, Arutiunov G, Kum LC, McKelvie R, Afzal R, White M, Nordmann AJ. Meta-analysis of combined therapy with angiotensin receptor antagonists versus ACE inhibitors alone in patients with heart failure. *PLoS One*. 2010;5(4):e9946.
9. Maione A, Navaneethan SD, Graziano G, Mitchell R, Johnson D, Mann JF, Gao P, Craig JC, Tognoni G, Perkovic V, Nicolucci A, De Cosmo S, Sasso A, Lamacchia O, Cignarelli M, Manfreda VM, Gentile G, Strippoli GF. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and combined therapy in patients with micro- and macroalbuminuria and other cardiovascular risk factors: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):2827-47.
10. Pham JT, Schmitt BP, Leehey DJ. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol Therapeutic* 2012;S2:003.
11. Cheng J, Zhang X, Tian J, Li Q, Chen J. Combination therapy an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for IgA nephropathy: a meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2012;66(10):917-23.
12. Harel Z, Gilbert C, Wald R, Bell C, Perl J, Juurlink D, Beyene J, Shah PS. The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e42.
13. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013 ;346:f360.
14. Catalá-López F, Macías Saint-Gerons D. Diabetes Mellitus and Risks of Dual Blockade of the Renin-angiotensin-aldosterone System. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(5):412-415.
15. Susantitaphong P, Sewaralthab K, Balk EM, Eiam-ong S, Madias NE, Jaber BL. Efficacy and safety of combined vs. single renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2013;26(3):424-41.

Anexo 4

Publicaciones incluidas en el metaanálisis

Doble bloqueo con aliskireno

1. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, Tschope D, Santonastaso M, Ibram G, et al. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007;8:190-8.
2. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007;370:221-9.
3. Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, Aldigier JC, Januszewicz A, Zidek W, et al. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens* 2007;20:11-20.
4. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008;1:17-24.
5. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-46.
6. 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;119:530-7.
7. Scirica BM, Morrow DA, Bode C, Ruzyllo W, Ruda M, Oude Ophuis AJ, et al. Patients with acute coronary syndromes and elevated levels of natriuretic peptides: the results of the AVANT GARDE-TIMI 43 Trial. *Eur Heart J* 2010;31:1993-05.
8. Solomon SD, Shin SH, Shah A, Skali H, Desai A, Kober L, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodelling following myocardial infarction with systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2011;32:1227-34.
9. Drummond W, Sirenko YM, Ramos E, Baek I, Keefe DL. Aliskiren as add-on therapy in the treatment of hypertensive diabetic patients inadequately controlled with valsartan/HCT combination: a placebo-controlled study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:327-33.
10. Flack JM, Yadao AM, Purkayastha D, Samuel R, White WB. Comparison of the effects of aliskiren/valsartan in combination versus valsartan alone in patients with stage 2 hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(2):142-51.
11. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-46.
12. Bakris GL, Oparil S, Purkayastha D, Yadao AM, Alessi T, Sowers JR. Randomized study of antihypertensive efficacy and safety of combination aliskiren/valsartan vs valsartan monotherapy in hypertensive participants with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15:92-100.
13. Gilbert CJ, Gomes T, Mamdani MM, Hellings C, Yao Z, Garg AX, Wald R, Harel Z, Juurlink DN. No increase in adverse events during aliskiren use among Ontario patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers. *Can J Cardiol*. 2013;29:586-91.

Doble bloqueo sin aliskireno

14. 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. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation*. 1999;100(10):1056-64.
15. Baruch L, Anand I, Cohen IS, Ziesche S, Judd D, Cohn JN. 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. Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1999;99(20):2658-64.
16. 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(8):990-2.
17. Azizi M, Linhart A, Alexander J, Goldberg A, Menten J, Sweet C, et al. Pilot study of combined blockade of the renin-angiotensin system in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2000;18:1139-47.
18. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-4.

Anexo 4

Publicaciones incluidas en el metaanálisis (continuación)

19. Ruilope LM, Aldigier JC, Ponticelli C, Oddou-Stock P, Botteri F, Mann JF. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease. *J Hypertens*. 2000;18:89-95.
20. Tonkon M, Awan N, Niazi I, Hanley P, Baruch L, Wolf RA, et al. A study of the efficacy and safety of irbesartan in combination with conventional therapy, including ACE inhibitors, in heart failure. Irbesartan Heart Failure Group. *Int J Clin Pract*. 2000;54(1):11-4, 16-8.
21. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
22. Murdoch DR, McDonagh TA, Farmer R, Morton JJ, McMurray JJ, Dargie HJ. ADEPT: Addition of the AT1 receptor antagonist eprosartan to ACE inhibitor therapy in chronic heart failure trial: hemodynamic and neurohormonal effects. *Am Heart J* 2001;141:800-7.
23. Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, Rutkowski B. Renoprotective effect of small doses of losartan and enalapril in patients with primary glomerulonephritis. Short-term observation. *Am J Nephrol*. 2002;22:356-62.
24. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362:767-71.
25. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349(20):1893-906. Erratum in: *N Engl J Med*. 2004;350(2):203.
26. Izzo JL Jr, Weinberg MS, Hainer JW, Kerker J, Tou CK; AMAZE. Antihypertensive efficacy of candesartan-lisinopril in combination vs. up-titration of lisinopril: the AMAZE trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6:485-93.
27. Yasumura Y, Miyatake K, Okamoto H, Miyauchi T, Kawana M, Tsutamoto T, et al. Rationale for the use of combination angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker therapy in heart failure. *Circ J*. 2004;68:361-6.
28. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, Helleberg K, Mogensen CE. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care* 2005;28:273-7.
29. Kanno Y, Takenaka T, Nakamura T, Suzuki H. Add-on angiotensin receptor blocker in patients who have proteinuric chronic kidney diseases and are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:730-7.
30. Horita Y, Taura K, Taguchi T, Furusu A, Kohno S. Aldosterone breakthrough during therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in proteinuric patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology (Carlton)*. 2006;11:462-6.
31. Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F, Ptaszynska A, Pieske B, de Champlain J, et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 2007;72:879-85.
32. Ogawa S, Takeuchi K, Mori T, Nako K, Tsubono Y, Ito S. Effects of monotherapy of temocapril or candesartan with dose increments or combination therapy with both drugs on the suppression of diabetic nephropathy. *Hypertens Res* 2007;30:325-34.
33. White M, Lepage S, Lavoie J, De Denus S, Leblanc MH, Gossard D, et al. Effects of combined candesartan and ACE inhibitors on BNP, markers of inflammation and oxidative stress, and glucose regulation in patients with symptomatic heart failure. *J Card Fail* 2007;13:86-94.
34. Kum LC, Yip GW, Lee PW, Lam YY, Wu EB, Chan AK, et al. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitor alone and in combination with irbesartan for the treatment of heart failure. *Int J Cardiol* 2008;125:16-21.
35. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
36. Menne J, Farsang C, Deák L, Klebs S, Meier M, Handrock R, et al. Valsartan in combination with lisinopril versus the respective high dose monotherapies in hypertensive patients with microalbuminuria: the VALERIA trial. *J Hypertens* 2008;26:1860-7.

Anexo 4

Publicaciones incluidas en el metaanálisis (continuación)

37. Mori-Takeyama U, Minatoguchi S, Murata I, Fujiwara H, Ozaki Y, Ohno M, et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of angiotensin II receptor blockade in chronic glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol* 2008;12:33-40
38. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonist to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2641-50.
39. Cice G, Di Benedetto A, D'Isa S, D'Andrea A, Marcelli D, Gatti E, et al. Effects of telmisartan added to Angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in hemodialysis patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1701-8.
40. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Intensive versus conventional therapy to slow the progression of idiopathic glomerular diseases. *Am J Kidney Dis* 2010;55:671-81.
41. Titan SM, M Vieira J Jr, Dominguez WV, Barros RT, Zatz R. ACEI and ARB combination therapy in patients with macroalbuminuric diabetic nephropathy and low socioeconomic level: a double-blind randomized clinical trial. *Clin Nephrol* 2011;76:273-83.
42. McAlister FA, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Manns BJ, Hemmelgarn BR; Alberta Kidney Disease Network. The safety of combining angiotensin-converting-enzyme inhibitors with angiotensin-receptor blockers in elderly patients: a population-based longitudinal analysis. *CMAJ* 2011;183:655-62.
43. Chan KE, Ikizler TA, Gamboa JL, Yu C, Hakim RM, Brown NJ. Combined angiotensin-converting enzyme inhibition and receptor blockade associate with increased risk of cardiovascular death in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2011;80:978-85.
44. Kurnik D, Vesterman-Landes J, Bialik M, Katzir I, Lomnický Y, Halkin H, et al. Hyperkalemia and renal function during monotherapy and dual renin-angiotensin blockade in the community setting. *Clin Ther* 2011;33:456-64.
45. Yano H, Hibi K, Nozawa N, Ozaki H, Kusama I, Ebina T, et al. Effects of valsartan, an angiotensin II receptor blocker, on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction who receive an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circ J* 2012;76:1442-51.
46. Mann JF, Anderson C, Gao P, Gerstein HC, Boehm M, Rydén L et al. Dual inhibition of the renin-angiotensin system in high-risk diabetes and risk for stroke and other outcomes: results of the ONTARGET trial. *J Hypertens*. 2013;31:414-21.
47. Lesogor A, Cohn JN, Latini R, Tognoni G, Krum H, Massie B et al. Interaction between baseline and early worsening of renal function and efficacy of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with heart failure: insights from the Val-HeFT study. *Eur J Heart Fail* 2013 Jun 19. [Epub ahead of print]
48. Fernández Juárez G, Luño J, Barrio V, de Vinuesa SG, Praga M, Goicoechea M, et al; PRONEDI Study Group. Effect of dual blockade of the renin-angiotensin system on the progression of type 2 diabetic nephropathy: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2013;61:211-8.
49. Imai E, Haneda M, Yamasaki T, Kobayashi F, Harada A, Ito S, et al. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy and hypertension in the ORIENT: a post-hoc analysis (ORIENT-Hypertension). *Hypertens Res*. 2013 Sep 12.
50. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, Leehey DJ, McCullough PA, O'Connor T, Palevsky PM, Reilly RF, Seliger SL, Warren SR, Watnick S, Peduzzi P, Guarino P; VA NEPHRON-D Investigators. Combined Angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369:1892-903.