

Aliskiren: el futuro del manejo de la enfermedad cardiovascular y renal. Programa ASPIRE HIGHER y estudios AVOID, ALOFT y ALLAY

Pilar Mazón Ramos y José Ramón González Juanatey

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

A pesar de los avances terapéuticos de las últimas décadas en el tratamiento de la hipertensión arterial y de sus principales consecuencias, como la enfermedad cardiovascular y renal, la morbimortalidad por estas afecciones continúa siendo muy elevada. Recientemente se ha comercializado aliskiren, primer y único medicamento hasta el momento de una nueva clase farmacológica que actúa bloqueando el sistema renina-angiotensina-aldosterona en su inicio, como inhibidor directo de la renina. Este nuevo compuesto ha mostrado una importante eficacia antihipertensiva y ser seguro y bien tolerado por los pacientes. Recientemente se han conocido los resultados de varios ensayos clínicos cuyo objetivo, además de demostrar en diferentes afecciones su seguridad y su tolerabilidad, fue conocer su acción en marcadores pronósticos en pacientes hipertensos con daño orgánico, como hipertrofia ventricular izquierda, nefropatía diabética o insuficiencia cardíaca. Está en marcha un ambicioso proyecto de investigación clínica con aliskiren: Programa ASPIRE HIGHER, que incluye ensayos clínicos en diversos aspectos de la enfermedad cardiovascular y en diferentes poblaciones, que aportará amplia información sobre su eficacia en la reducción de la morbimortalidad.

Palabras clave: Protección cardiovascular y renal. Hipertensión arterial y daño orgánico. Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Inhibidores directos de renina. Aliskiren.

Aliskiren: the Future of Treatment for Cardiovascular and Renal Disease. The ASPIRE HIGHER Program and the AVOID, ALOFT and ALLAY Studies

Despite the therapeutic progress made in the last few decades in the treatment of hypertension and its main effects, such as cardiovascular and renal disease, morbidity and mortality due to these conditions continue to be high. Recently, the market has seen the arrival of aliskiren, the first and, at present, only agent in a new class of drugs that act by blocking the renin-angiotensin-aldosterone system at its origin, by direct renin inhibition. This new compound has demonstrated significant antihypertensive effects, is safe, and is well tolerated by patients. Recent months have seen the publication of the results of several clinical trials whose aim was, in addition to confirming the safety and tolerability of aliskiren in different conditions, to determine its effect on prognostic markers in hypertensive patients with organ damage such as left ventricular hypertrophy, diabetic nephropathy or heart failure. An ambitious clinical research project on aliskiren – the ASPIRE HIGHER program – is currently underway. This program involves clinical trials into various aspects of cardiovascular disease in different populations, and will provide a wealth of data on the efficacy of this drug in reducing morbidity and mortality.

Key words: Cardiovascular and renal protection. Hypertension and organ damage. Renin-angiotensin-aldosterone blockade. Direct renin inhibitors. Aliskiren.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA), junto con factores de riesgo como la diabetes, la hiperlipemia, el tabaquismo, entre otros, inicia el llamado continuo cardiovascular, caracterizado por un progresivo deterioro orgánico y funcional no sólo cardíaco, sino también

cerebral, vascular periférico y renal¹. El tratamiento de la HTA debe dirigirse tanto a reducir las cifras de presión arterial (PA) como a disminuir el riesgo cardiovascular general y, en la medida de lo posible, el daño orgánico. Además, toda estrategia antihipertensiva debe acompañarse de una reducción de la morbimortalidad de estos pacientes².

La participación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en las diferentes fases del continuo cardiovascular y renal lo convierte en importante diana terapéutica para disminuir la morbimortalidad cardiovascular y renal (fig. 1). Hasta la fecha, fármacos

Correspondencia: Dr. J.R. González Juanatey.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario.
Travesía A Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña.
España.
Correo electrónico: jose.ramon.gonzalez.juanatey@sergas.es

ABREVIATURAS

- ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II.
- ARP: actividad de renina plasmática.
- FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- FGE: filtrado glomerular estimado.
- HTA: hipertensión arterial.
- HVI: hipertrofia ventricular izquierda.
- IDR: inhibidores directos de la renina.
- IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.
- IMC: índice de masa corporal.
- IMVI: índice de masa ventricular izquierda.
- PA: presión arterial.
- RM: resonancia magnética.
- SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- UACR: cociente albúmina/creatinina urinario.

como los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) y antialdosterónicos han demostrado su eficacia en el tratamiento de la hipertensión arterial, de diferentes estadios de la disfunción ventricular e insuficiencia cardiaca, de la cardiopatía isquémica y, en el caso de IECA y ARA-II, en la prevención cardiovascular en pacientes de alto riesgo y en la protección frente al deterioro de la función renal, principalmente en diabéticos. La existencia en la actualidad de un cuarto grupo farmacológico que bloquea el SRAA: inhibidores directos de la renina (IDR), permitirá ampliar el arsenal terapéutico en estos pacientes.

PROGRAMA ASPIRE HIGHER

ASPIRE HIGHER es un programa de ensayos clínicos para evaluar la eficacia de aliskiren, primer y úni-

co IDR disponible, más allá de su acción antihipertensiva, en la protección cardiovascular y renal³. Incluye 14 estudios, que evaluarán aproximadamente a 35.000 pacientes, lo que lo convierte en el más amplio proyecto de investigación clínica con objetivos cardiorrenales. Se divide en 4 grandes áreas: morbimortalidad cardiorrenal, cardioprotección, nefroprotección e hipertensión arterial (tabla 1).

Ya se conocen los resultados de ALOFT, ALLAY y AVOID, que revisaremos más adelante. A partir de los datos de estos estudios ya finalizados, que evaluaban marcadores de daño orgánico y han confirmado la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de aliskiren, se están diseñando otros ensayos con objetivos más ambiciosos, como ASTRONAUT y ATMOSPHERE en insuficiencia cardiaca o AVOID-2 en insuficiencia renal.

Próximamente se harán públicos los resultados del AGELESS, que ha valorado en 900 pacientes con HTA sistólica de más de 65 años la eficacia antihipertensiva de aliskiren y, también, los cambios en calidad de vida y seguridad del fármaco en este grupo de población. También a éstos va dirigido el APOLLO, actualmente en desarrollo, de prevención cardiovascular primaria y secundaria, con el objetivo secundario de valorar el deterioro de la capacidad funcional y cognitiva. Están en marcha tres grandes estudios:

- AVANT-GARDE, con aliskiren y valsartán, solos o en combinación, en más de 1.000 pacientes, ingresados por síndrome coronario agudo con función sistólica ventricular izquierda conservada. Se evaluará el cambio en las concentraciones de NT-proBNP y también la incidencia de eventos cardiacos, además de la seguridad y la tolerabilidad de las diferentes estrategias terapéuticas, tras 8 semanas de tratamiento.

- ASPIRE, que incluye a 800 pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio y presentan disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección ventricular izquierda [FEVI] ≤ 45%) con o sin clínica

Fig. 1. Continuo cardiovascular y renal. Modificado de Dzau et al¹. FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

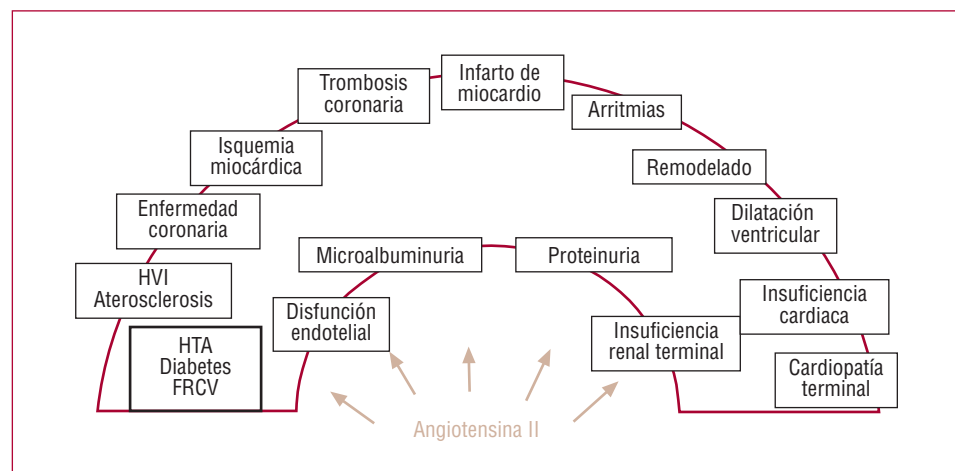


TABLA 1. Ensayos clínicos del Programa ASPIRE HIGHER³

	Objetivo primario	Pacientes	Resultado (año)
Morbimortalidad			
ALTITUDE (ALiskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Disease Endpoints)	Complicaciones CV o renales	8.600 diabéticos, 2 con afectación renal o CV	2012
ATMOSPHERE (Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with Heart failuRE)	Retraso en muerte u hospitalización por IC	Antecedente de IC	Diseño en desarrollo
ASTRONAUT (AliSkiren TRial ON Acute heart failure oUTcomes)	Retraso en muerte CV y hospitalización tras IC aguda	Antecedente de ingreso por IC aguda	Diseño en desarrollo
APOLLO (Aliskiren in Prevention Of Later Life Outcomes)	Prevención cardiovascular en ancianos	Ancianos con/sin antecedentes CV + FRCV	Diseño en desarrollo
Cardioprotección			
ALOFT (ALiskiren Observation of Heart Failure Treatment)	Seguridad y tolerabilidad en IC. Efecto en BNP, ARP, aldosterona	302 hipertensos con IC y BNP > 100 pg/ml	Publicado en 2008 (véase el texto)
ASPIRE (Aliskiren Study in Post-MI patients to Reduce rEmodelling)	Cambio en FEVI (+ eventos clínicos y seguridad)	800 tras IM + FE ≤ 45%	2010
AVANT-GARDE (Aliskiren ad VAlsartan to reduce NT-proBNP via renin-anGiotensin-AldosteRone system blockaDE)	Cambio NT-proBNP (+ eventos clínicos y seguridad)	1.100 tras SCA + FE preservada	2009
ALLAY (ALiskiren in Left Ventricular Hypertrophy)	Cambio en IMVI medido por RM	465 hipertensos, IMC > 25 + HVI	Comunicado en 2008 (véase el texto)
AQUARIUS (Aliskiren QUantitative Atherosclerosis Regression Intravascular Ultrasound Study)	Cambio en volumen ateroma (IVUS) (+ biomarcadores y eventos clínicos)	600 con enfermedad coronaria estable, PA 125-139/< 90	Inicio en 2009, duración 2 años
Protección renal			
AVOID (Aliskiren in the EValuation of PrOteinuria In Diabetes)	Cambio albuminuria (+ efecto en PA y seguridad)	599 hipertensos diabéticos con nefropatía	Publicado en 2008 (véase el texto)
AVOID-2	Potencial de aliskiren en nefropatía	Pacientes con insuficiencia renal	Diseño en desarrollo
Hipertensión			
AGELESS (Aliskiren for GEriatric Lowering of SyStolic hypertension)	Reducción PA (+ calidad de vida y seguridad)	900 hipertensos, ≥ 65 años, HTA sistólica	2008 (noviembre)
ACCELERATE	Reducción PA, combinación fija aliskiren-amlodipino	HTA grado 1 y 2	Diseño en desarrollo
TARGET HIGHER	Reducción PA, combinación aliskiren-valsartán	HTA ± diabetes ± microalbuminuria	Diseño en desarrollo

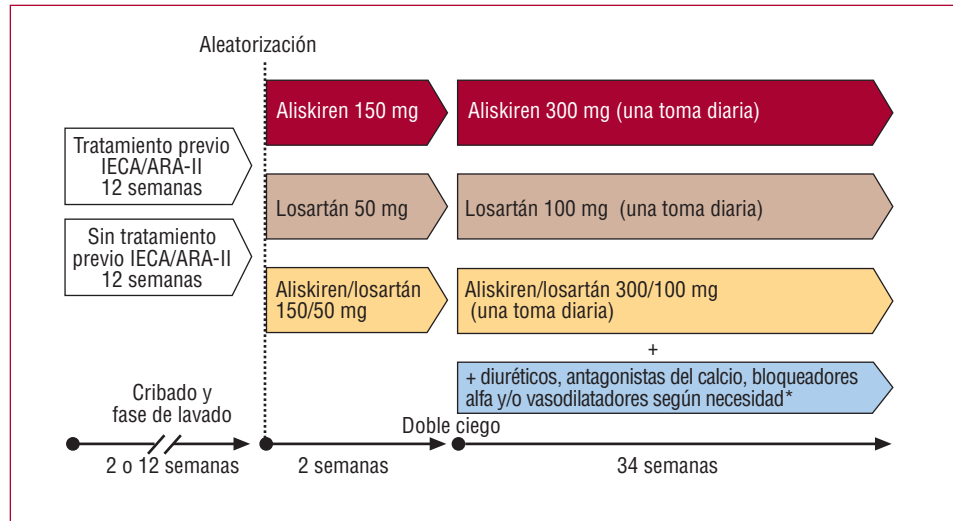
ARP: actividad de renina plasmática; CV: cardiovascular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardíaca; IM: infarto de miocardio; IMC: índice de masa corporal; IMVI: índice de masa ventricular izquierda; IVUS: *intravascular ultrasonography*; PA: presión arterial; RM: resonancia magnética; SCA: síndrome coronario agudo.

de insuficiencia cardíaca, y están óptimamente tratados (IECA o ARA-II, bloqueador beta, estatina y antiagregante). Se analizará si el grupo que reciba aliskiren, durante 36 semanas, presenta cambios en el remodelado ventricular, a partir de la medida ecocardiográfica del volumen telesistólico del VI. Los objetivos adicionales son clínicos (muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, reducción en FEVI, infarto de miocardio recurrente, ictus y muerte súbita resucitada), ecocardiográficos (cambio en volumen telediastólico y FEVI) y de seguridad y tolerabilidad.

– ALTITUDE, que es el que más pacientes incluye, pues se trata de aproximadamente 8.600 diabéticos tipo 2 con macroalbuminuria y filtrado glomerular estimado (FGE) ≥ 30 ml/min/1,73 m² o microalbumi-

nuria y FGE entre 30 y 60 ml/min/1,73 m² o historia de enfermedad cardiovascular y función renal reducida (30-60 ml/min/1,73 m²). Se compara aliskiren contra placebo, añadido al tratamiento convencional (obligatoriamente IECA o ARA-II, pero no ambos). La duración estimada es de 4 años, y finalizará cuando 1.628 pacientes cumplan el objetivo primario: complicaciones cardiovasculares (muerte cardiovascular, muerte súbita resucitada, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal u hospitalización por insuficiencia cardíaca) o renales (insuficiencia renal terminal, incremento de creatinina sérica al doble de la basal durante al menos un mes o muerte de origen renal). Además, se valorará la mortalidad por todas las causas, los ingresos hospitalarios y el nuevo diagnóstico de fibrilación auricular.

Fig. 2. Diseño del estudio ALLAY⁵.
*Objetivo, presión arterial < 140/90 mmHg (< 130/80 en diabéticos).
ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.



El próximo año se iniciará el reclutamiento para AQUARIUS, en el que se evaluará el efecto de aliskiren frente a placebo, mediante ecografía coronaria intravascular, en los cambios de volumen de ateroma en pacientes con enfermedad coronaria estable y presión arterial bien controlada, además de variables de laboratorio (biomarcadores) y clínicas.

Finalmente habrá otros 2 estudios en HTA para evaluar diferentes estrategias terapéuticas de combinación: ACCELERATE, con aliskiren-amlodipino en hipertensión de grados 1 y 2 y TARGET HIGHER, aliskiren-valsartán en pacientes diabéticos o no diabéticos y/o con microalbuminuria.

ESTUDIOS ALLAY, AVOID Y ALOFT

ALLAY (Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy)⁴

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) como lesión orgánica del corazón en la hipertensión arterial identifica a un grupo de hipertensos de elevado riesgo cardiovascular y su regresión se acompaña de una reducción de eventos clínicos. El efecto hipotensor de los diferentes agentes antihipertensivos se acompaña de cierto grado de regresión de la HVI por la simple reducción de la PA, pero parece que algunos fármacos poseen un mayor efecto que el derivado de la disminución de las cifras de presión y, en análisis comparativos, los más eficaces son los que actúan bloqueando el SRAA⁵.

El objetivo primario del estudio ALLAY, para conocer el efecto del IDR aliskiren en la regresión de la HVI, fue evaluar si la combinación aliskiren-losartán era superior a losartán en monoterapia en la reducción de la HVI midiendo el índice de masa ventricular izquierda (IMVI) mediante resonancia magnética (RM).

Fue un estudio doble ciego, en el que se aleatorizó a 465 pacientes hipertensos, con un índice de masa

corporal (IMC) > 25 y grosor de la pared ventricular izquierda en el ecocardiograma $\geq 1,3$ cm; el estudio duró 36 meses. En la figura 2 se representa cómo fue la dosificación de los fármacos durante el estudio, tras un periodo de lavado de 12 o 2 semanas según si los pacientes recibían o no fármacos que bloquearan el SRAA.

Las características demográficas fueron similares en los tres grupos, la mayoría de los pacientes eran varones y de raza caucásica. Además, las características basales clínicas fueron similares en los tres grupos de tratamiento. La PA basal estaba relativamente bien controlada y durante el periodo de cribado los pacientes continuaron recibiendo la terapia antihipertensiva (excepto IECA o ARA-II) hasta su aleatorización. La HIV basal evaluada por ecocardiografía y por RM mostró de forma consistente un valor similar en los tres grupos de tratamientos (tabla 2).

Se observaron reducciones de la PA en los tres grupos de tratamiento a lo largo de las 36 semanas de duración del ALLAY. La combinación aliskiren-losartán conllevó una PA menor comparada con cada una de las monoterapias a lo largo del estudio (fig. 3). Durante el estudio, los pacientes que no alcanzaban el objetivo de PA (< 140/90 mmHg y < 130/80 mmHg para pacientes con diabetes) recibían tratamiento concomitante con diuréticos, antagonistas del calcio, bloqueadores alfa y/o vasodilatadores para alcanzar el objetivo. Este tratamiento minimizó las diferencias de PA entre los grupos.

La combinación de aliskiren 300-losartán 100 mg consiguió una reducción numéricamente mayor del IMVI en comparación con la monoterapia con losartán 100 mg: reducción del 6,4% (5,8 g/m²) en el grupo de la combinación frente al 4,7% (4,8 g/m²) en el grupo de monoterapia con losartán. La comparación de la reducción en el IMVI entre el grupo de la combinación y el de monoterapia con losartán no alcanzó la superioridad.

TABLA 2. Estudio ALLAY⁵. Valores basales de masa ventricular en los 3 grupos, sin diferencias entre ellos

	Aliskiren (n = 154)	Losartán (n = 152)	Aliskiren/losartán (n = 154)
Ecocardiografía			
GPVI*, cm	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1
IMVI, g/m ²	121,4 ± 24,6	122,7 ± 27,1	125,7 ± 26,2
Resonancia magnética			
GPVI (anteroseptal), cm	1,34 ± 0,2	1,38 ± 0,2	1,38 ± 0,2
GPVI (inferolateral), cm	0,96 ± 0,2	0,98 ± 0,2	0,98 ± 0,2
IMVI, g/m ²	77,6 ± 17,2	79,4 ± 18,1	78,4 ± 15,8

GPVI: grosor de la pared del ventrículo izquierdo; IMVI: índice de masa del ventrículo izquierdo.

*Valor basal de GPVI ≥ 1,3 cm por ecocardiografía requerido para aleatorización.

Datos expresados como media ± desviación estándar para la población aleatorizada.

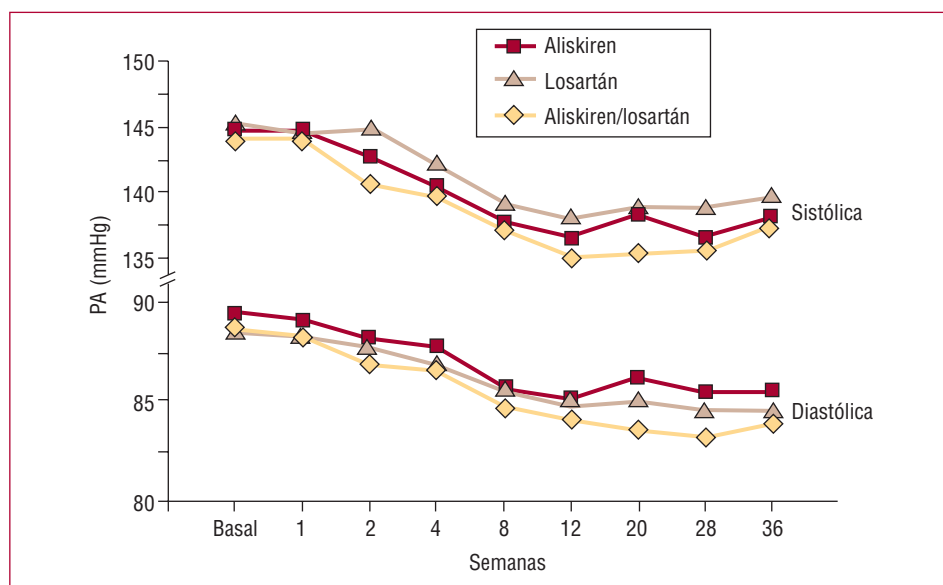


Fig. 3. Estudio ALLAY⁵. Valores medios de presión arterial (PA) a lo largo del estudio.

dad estadística frente a la monoterapia en la semana 36 del estudio ($p = 0,52$ para superioridad frente a losartán 100 mg) (fig. 4).

En el análisis de subgrupos (sexo, edad, valor basal de IMVI, IMC, diabetes y tratamiento previo con IECA o ARA-II), en conjunto, no se pusieron de manifiesto interacciones significativas. En general, estos resultados fueron consistentes con los de la población considerada en conjunto, ya que demostraron una tendencia numérica hacia la superioridad de la combinación aliskiren 300-losartán 100 mg frente a losartán 100 mg, excepto en pacientes con diabetes en los que la combinación aliskiren 300-losartán 100 mg fue tanto numérica como estadísticamente superior a 100 mg de losartán ($p < 0,05$).

Al evaluar la relación entre el cambio en la PA y la regresión de la HVI, se observó que mayores reducciones en la PAS se relacionaron con mayores reducciones en el IMVI respecto a los valores basales. Las reducciones en IMVI fueron mayores en los pacientes con una reducción de la PAS > 16 mmHg (cuartil 1) y menores en aquellos con un incremento en la PAS $> 4,7$ mmHg (cuartil 4). La reducción en IMVI fue simi-

lar en los pacientes que habían tenido una variación de la PAS entre -16 y $+4,7$ mmHg (cuartiles 2 y 3) (fig. 5).

La incidencia de eventos adversos graves fue similar en los tres grupos de tratamiento. No hubo ningún caso de muerte durante el estudio. No se observaron diferencias significativas entre los grupos para la incidencia general de eventos adversos de cualquier magnitud ($p > 0,05$ para todas las comparaciones) (tabla 3). Tampoco hubo evidencia de una incidencia mayor de hiperpotasemia con el tratamiento combinado aliskiren-losartán.

Estos datos muestran que, a pesar de reducciones modestas de PA durante el tratamiento, se observaron reducciones clínicamente relevantes en el IMVI, lo que indica un beneficio cardíaco adicional para los pacientes con hipertensión relativamente bien controlada.

AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes)⁶

La nefropatía diabética es una afección renal progresiva e irreversible, caracterizada por el incremento

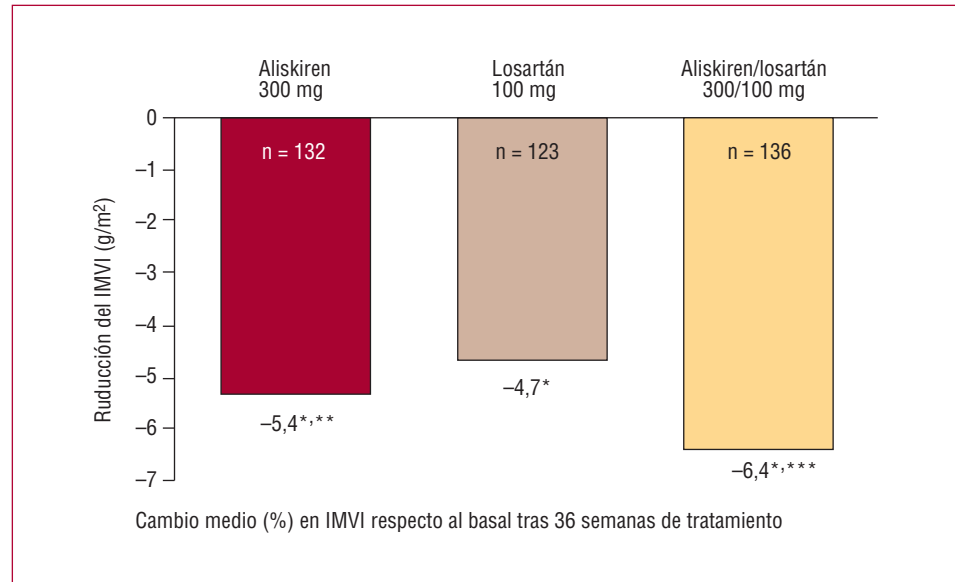


Fig. 4. Estudio ALLAY⁵. Reducción del índice de masa ventricular izquierda (IMVI). En los tres grupos hubo una reducción significativa respecto a los valores basales. *p < 0,0001 respecto a los valores basales. **p < 0,0001 para no inferioridad frente a losartán 100 mg. ***p = 0,52 frente a losartán 100 mg.

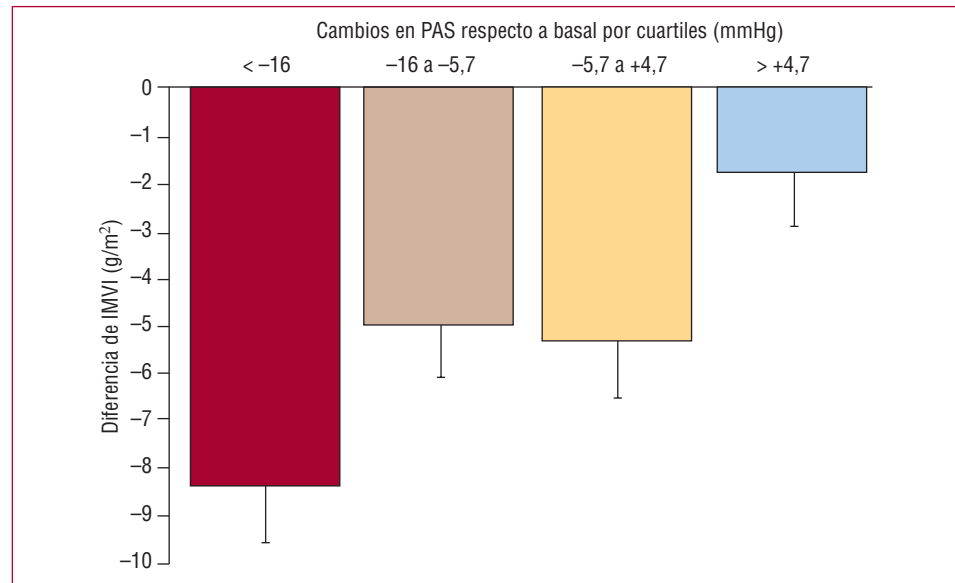


Fig. 5. Estudio ALLAY⁵. Mayores reducciones en la presión arterial sistólica (PAS) se relacionaron con mayores reducciones en el índice de masa ventricular izquierdo (IMVI).

TABLA 3. Estudio ALLAY⁵. Eventos adversos

	Aliskiren (n = 154)	Losartán (n = 152)	Aliskiren-losartán (n = 154)
Cualquier EA, n (%)	91 (59,1)	82 (53,9)	86 (55,8)
Discontinuaciones por EA, n (%)	4 (2,6)	10 (6,6)	5 (3,2)
EA graves, n (%)	10 (6,5)	13 (8,6)	10 (6,5)
Muerte, n (%)	0	0	0
Dolor de cabeza, n (%)	14 (9,1)	8 (5,3)	10 (6,5)
Nasofaringitis, n (%)	11 (7,1)	13 (8,6)	11 (7,1)
Bronquitis, n (%)	7 (4,5)	3 (2)	3 (1,9)
Diarrea, n (%)	6 (3,9)	9 (5,9)	7 (4,5)
Mareo, n (%)	5 (3,2)	3 (2)	8 (5,2)
Hipotensión, n (%)	2 (1,3)	2 (1,4)	3 (1,9)

EA: eventos adversos.

Sin diferencias significativas entre tratamientos (p > 0,05 para todas las comparaciones).

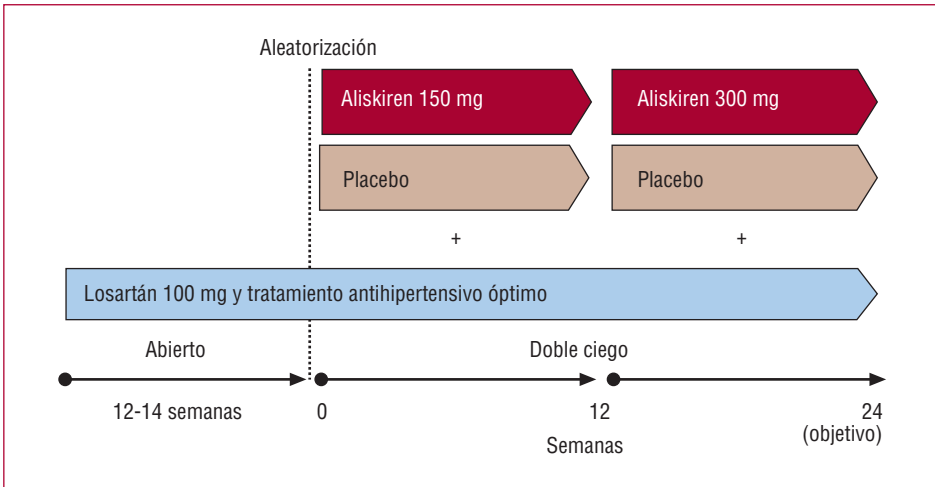


Fig. 6. Estudio AVOID⁶. Diseño del estudio.

de la PA, con microalbuminuria o proteinuria y disminución continua del filtrado glomerular. La nefropatía en los diabéticos tipo 2 aumenta de forma significativa el riesgo de muerte cardiovascular: 10 años tras el diagnóstico se duplica la mortalidad en pacientes con microalbuminuria comparados con los que no la presentan⁷. Por el contrario, la reducción de la albuminuria conlleva un enlentecimiento del deterioro de la función renal y de la progresión a insuficiencia renal terminal, así como una reducción de eventos cardiovasculares en diabéticos con nefropatía e hipertensión arterial^{8,9}.

El estudio AVOID fue diseñado según datos previos de reducción de albuminuria en paciente diabéticos tratados con aliskiren¹⁰ y la evidencia de nefroprotección, más allá del efecto antihipertensivo, del bloqueo del SRAA tanto con IECA como con ARA-II o la combinación de ambos¹¹.

Se trata de un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego que incluyó a 599 pacientes hipertensos, diabéticos y con nefropatía (definida como cociente albúmina/creatinina en orina [UACR] > 300 mg/g o > 200 mg/g en tratamiento con fármacos que bloquean el SRAA).

El objetivo primario era la reducción del cociente albúmina/creatinina a los 6 meses; los objetivos secundarios: proporción de pacientes con reducción $\geq 50\%$ de la UACR al final del estudio, efecto del tratamiento en la tasa de excreción urinaria de albúmina (EUA) y filtrado glomerular estimado (FGE) y efecto del tratamiento en la PA.

Tras un periodo inicial abierto de 3 meses, en que los pacientes recibieron 100 mg de losartán, fueron aleatorizados a la combinación con aliskiren (150 mg durante 3 meses y 300 mg otros 3 meses) o placebo. Los pacientes debían recibir terapia antihipertensiva óptima para alcanzar una cifra de presión arterial < 130/80 mmHg (fig. 6). En la tabla 4 se recogen las características de los pacientes, muy similares en ambos

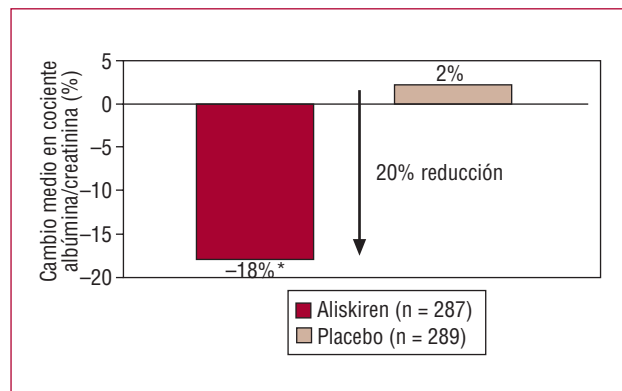


Fig. 7. Estudio AVOID⁶. Reducción del cociente albúmina/creatinina (%). *p = 0,0009.

grupos, excepto en la edad y en el tiempo de duración de la diabetes.

Al final del periodo de estudio, el tratamiento con aliskiren redujo el cociente albúmina/creatinina en orina en 20% comparado con placebo (p < 0,001) y, tras ajustar según los cambios en la PA, la reducción fue del 18% (p = 0,002) (figs. 7 y 8). Al cabo de 12 semanas de tratamiento, 150 mg diarios de aliskiren habían logrado una reducción del 11% (p = 0,01) que alcanzó el 18% al final de las 24 semanas cuando los pacientes recibían 300 mg de aliskiren. Hubo una ligera diferencia en las cifras de PA al final del estudio, que fueron menores en 2 mmHg la PAS y 1 mmHg la PAD en el grupo que recibió aliskiren (diferencia no significativa) (fig. 9).

Se demostró una reducción $\geq 50\%$ en el cociente albúmina/creatinina en el 24,7% de los pacientes que recibieron aliskiren comparado con el 12,5% de los asignados a placebo, sin que hubiera diferencias en las características clínicas entre los que mostraron diferente tasa de reducción. No se encontraron diferencias significativas en la respuesta a aliskiren entre subgru-

TABLA 4. Principales características de los pacientes incluidos en el estudio AVOID⁶

	Aliskiren (n = 301)	Placebo (n = 298)	p
Demográficas			
Edad (años)	59,8 ± 9,6	61,8 ± 9,6	0,009
Varones (%)	68,4	4,2	0,11
Raza blanca (%)	86	87,6	0,39
Clínicas			
Índice de masa corporal	33 ± 7	32 ± 6	0,08
Duración diabetes (años)	13,2 ± 8,4	14,9 ± 8,7	0,02
PAS (mmHg)	135 ± 12	134 ± 12	0,38
PAD (mmHg)	78 ± 8	77 ± 9	0,18
Historia clínica (%)			
Enfermedad coronaria	22,3	20,1	0,65
Ictus	3	4	0,49
Neuropatía diabética	18,3	16,4	0,56
Retinopatía diabética	21,6	7,5	0,09
Dislipemia	24,6	24	0,90
Tabaquismo actual	20,3	17,8	0,48
Laboratorio			
Cociente albúmina/creatinina (mg/g)	513 (463-569)	553 (502-609)	0,29
Creatinina sérica (mg/dl)			
Varones	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,4	0,62
Mujeres	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	0,28
Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²)	68,5 ± 25,7	68 ± 24,5	0,41
Hemoglobina (g/dl)	13,5 ± 1,7	13,3 ± 1,5	0,55
Glucohemoglobina (%)	8 ± 1,4	7,9 ± 1,4	0,16
Triglicéridos (mg/dl)	203,5 ± 156,6	177 ± 144,2	0,42
Colesterol total (mg/d)	181,5 ± 43,6	177,6 ± 44,8	0,88
cLDL (mg/dl)	104,2 ± 36,3	104,2 ± 36,7	0,77
cHDL (mg/dl)	42,5 ± 11,6	42,5 ± 12,4	0,60
Potasio sérico	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,5	0,88
Tratamiento antidiabético (%)			
Insulina	53,8	53	0,84
Biguanidas	48,2	47,3	0,93
Sulfonilureas	37,5	39,9	0,55
Glitazonas	11	12,8	0,5
Tratamiento hipolipemiante (%)			
Estatinas	56,1	56,7	0,89
Fibratos	8	7,4	0,79
Tratamiento con aspirina (%)	40,5	41,3	0,85

cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

pos de pacientes, aunque sí parece haber una tendencia beneficiosa en todos ellos (fig. 10). El deterioro de la función renal, medida por el filtrado glomerular estimado, al final de estudio fue menor con aliskiren que con placebo (2,4 ml/min/1,73 m² frente a 3,8 ml/min/1,73 m², respectivamente; p = 0,07).

No hubo diferencias en la incidencia general de eventos adversos entre ambos grupos. La proporción de eventos adversos graves fue similar (aproximadamente, el 9%), como también el porcentaje de pacientes retirados del estudio por este motivo (el 5,6% en el grupo de aliskiren y el 6,4% en el grupo placebo). No falleció ningún paciente del primer grupo y hubo 2 muertes en el segundo. Presentaron hiperpotasemia el 5% de los pacientes que tomaron aliskiren y el 5,7% del grupo placebo.

En conclusión, aliskiren parece tener un efecto nefroprotector independiente de su acción hipotensora en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía que ya están recibiendo un tratamiento que ha demostrado importante protección de la función renal y una terapia antihipertensiva óptima.

ALOFT (Effects of the Oral Direct Renin Inhibitor Aliskiren in Patients With Symptomatic Heart Failure)¹²

Hace más de dos décadas que se demostró el beneficio de bloquear el SRAA en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, y desde entonces continúa investigándose para conocer qué fármacos o qué combinación de fármacos que bloquean el SRAA son

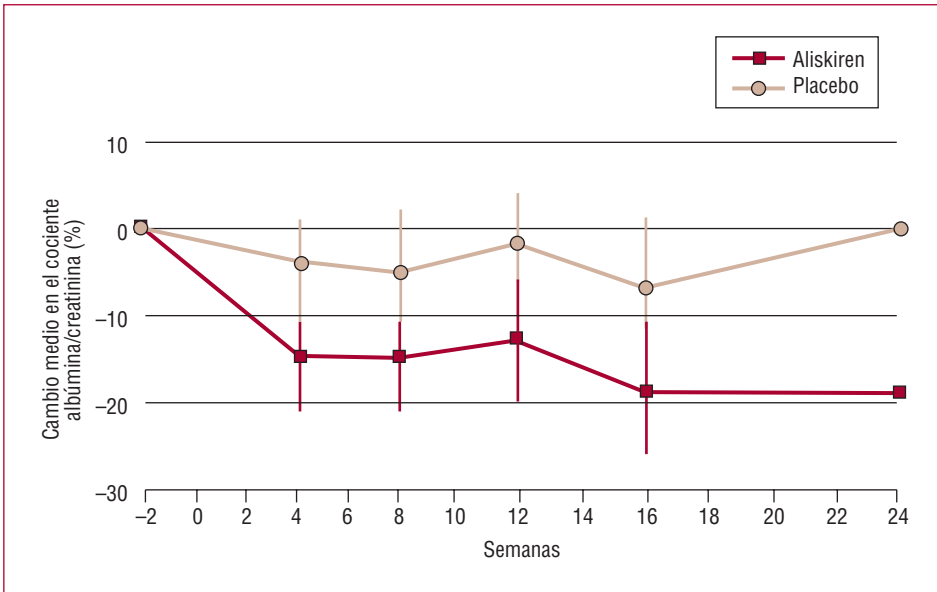


Fig. 8. Estudio AVOID⁶. Cambios en el cociente albúmina/creatinina con aliskiren y placebo a lo largo del estudio.

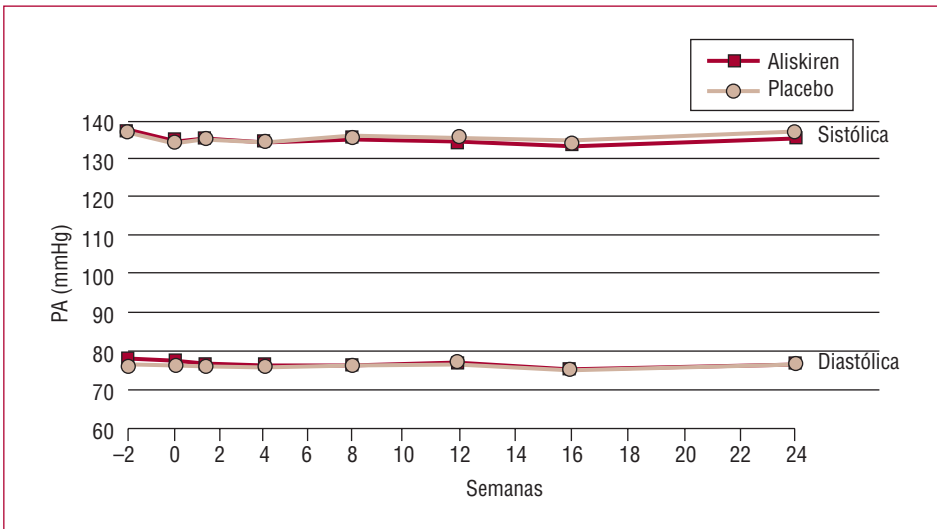


Fig. 9. Estudio AVOID⁶. Cambios en los valores medios de la presión arterial (PA) con aliskiren y placebo a lo largo del estudio.

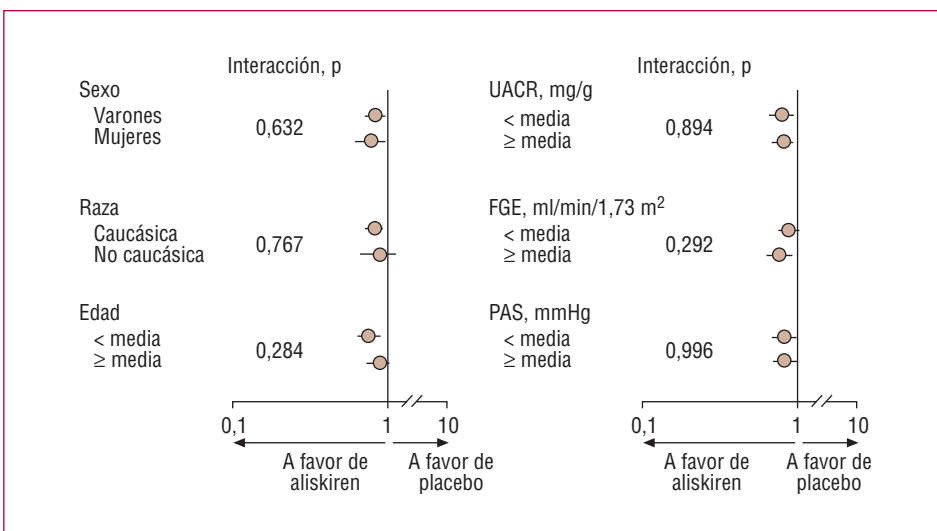


Fig. 10. Estudio AVOID⁶. Análisis de subgrupos. FGE: filtrado glomerular estimado; PAS: presión arterial sistólica; UACR: cociente albúmina/creatinina urinario.

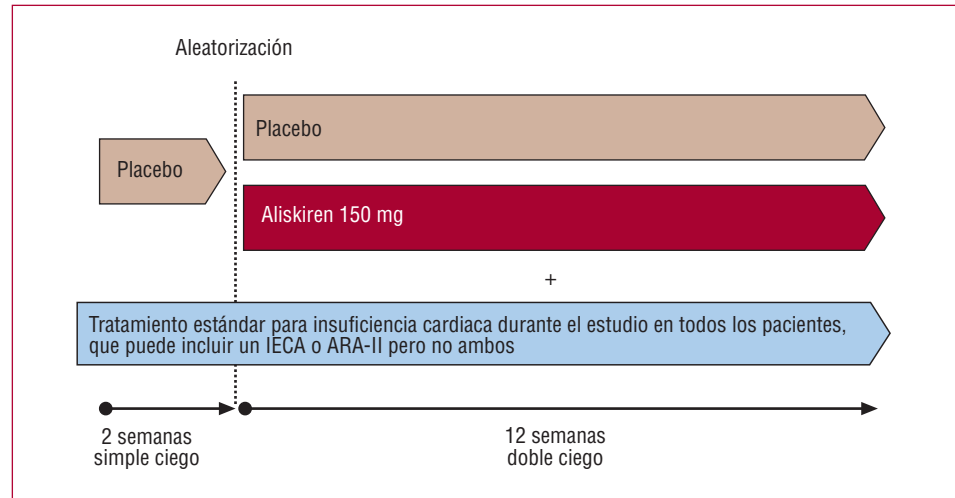


Fig. 11. Diseño del estudio ALOFT¹².

más eficaces en la reducción de la mortalidad y de los episodios de hospitalización por insuficiencia cardíaca^{13,14}.

El estudio ALOFT evalúa, en algunos aspectos relacionados con la insuficiencia cardíaca, el efecto de la nueva clase farmacológica que actúa inhibiendo el SRAA: el IDR aliskiren. El objetivo primario fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad de aliskiren (150 mg) añadido al tratamiento convencional en pacientes con hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca estable y los objetivos secundarios: efecto del aliskiren en BNP, NT-proBNP y aldosterona, la función ventricular izquierda medida por ecocardiografía, la mejora de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca y la PA.

Se incluyó a pacientes de ambos sexos, con insuficiencia cardíaca que se hubieran mantenido en clase funcional estable durante el último mes (II-IV de la New York Heart Association), diagnosticados de hipertensión arterial esencial, tratados con IECA o ARA-II y bloqueadores beta (excepto si tenían contraindicación) con concentraciones de BNP > 100 pg/ml. No había criterio de inclusión basado en la fracción de eyección.

Un total de 302 pacientes, de 9 países, finalmente fueron aleatorizados, tras 12 semanas, a recibir el tratamiento estándar para insuficiencia cardíaca + placebo o + 150 mg de aliskiren durante otras 12 semanas (fig. 11). Las principales características basales se recogen en la tabla 5; no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

En la figura 12 se expresan los resultados, con diferencias significativas, en la actividad de renina plasmática (ARP), en las concentraciones de BNP y NT-proBNP y de excreción de aldosterona urinaria. No se apreciaron diferencias en los valores plasmáticos de aldosterona. Tampoco hubo diferencias entre ambos

tratamientos respecto a cambios clínicos ni en las medidas ecocardiográficas de grosor o diámetros ventriculares y FEVI, pero el tratamiento con aliskiren se acompañó de una disminución del grado de insuficiencia mitral y de mejoría de parámetros de disfunción diastólica.

Otras variables que permanecieron similares en ambos grupos fueron la PAS y la PAD, la frecuencia cardíaca, la calidad de vida, los marcadores inflamatorios plasmáticos y urinarios, y medidas de metabolismo hidrocarbonado.

En general, ambos grupos presentaron baja incidencia de eventos adversos (fig. 13). Un total de 4 pacientes del grupo placebo y 7 de los que recibieron aliskiren discontinuaron el tratamiento prematuramente debido a un evento adverso grave. En relación con el objetivo primario, suspendieron el tratamiento 4 pacientes tratados con aliskiren: 2 por hipotensión sintomática, 1 por hiperpotasemia y 1 por empeoramiento de insuficiencia cardíaca y 3 del grupo placebo, todos por este último motivo.

Los resultados de ALOFT indican que aliskiren presenta una tolerabilidad similar a la del placebo cuando se administra, junto con el tratamiento convencional, a pacientes con insuficiencia cardíaca estable, incluso en los 101 pacientes (50 del grupo aliskiren y 51 del grupo placebo) que presentaban insuficiencia renal al inicio del estudio (FGE < 60 ml/min/1,73 m²) como se ha demostrado en un análisis post hoc¹⁵.

Dadas las reducciones significativas de las concentraciones de BNP y NT-proBNP observadas, el tratamiento con aliskiren puede tener potencial para reducir la morbilidad y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca¹⁶; éste es precisamente el objetivo, como ya hemos comentado, de otros ensayos clínicos con este fármaco actualmente en periodo de diseño.

TABLA 5. Principales características de los pacientes del estudio ALOFT¹²

	Placebo (n = 146)	Aliskiren 150 mg (n = 156)
Edad (años)	68 ± 10	67 ± 11
Varones (%)	76	80
Raza blanca (%)	99	96
Exploración física		
Índice de masa corporal	27,3 ± 4,8	27,8 ± 4,8
Presión arterial sistólica (mmHg)	128 ± 16,4	130 ± 18,3
Presión arterial diastólica (mmHg)	76,4 ± 8,4	78,1 ± 10,4
Frecuencia cardiaca (lat/min)	70 ± 11,3	70 ± 12,1
Historia de insuficiencia cardiaca		
Duración (años)	4,09 ± 5,4	4,1 ± 3,9
Etiología (%)		
Isquémica	54	55
Hipertensiva	17	16
Idiopática	20	23
Otra	9	6
Fracción de eyección (%)		
≤ 40%	77	80
> 40%	23	20
Clase funcional NYHA (%)		
I	0,7	0
II	60	63
III	40	36
IV	0	1
Antecedentes (%)		
Infarto de miocardio	49	46
Angina de pecho	21	21
Diabetes mellitus	30	31
Fibrilación auricular	32	32
Laboratorio		
Filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73 m ²)	67,8 ± 19,1	70 ± 21,3
Creatinina μmol/l	97,3 ± 39,4	92,4 ± 36,1
Urea, mmol/l	8,89 ± 5,31	9,15 ± 5,94
Potasio mmol/l	4,41 ± 0,43	4,48 ± 9,62
Tratamiento (%)		
IECA	84	83
ARA-II	14	16
Antialdosterónico	34	33
Bloqueadores beta	95	94

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

Los prometedores resultados de estos ensayos clínicos con aliskiren en pacientes hipertensos, que evalúan marcadores de daño orgánico renal y cardiaco, están en la línea de lo demostrado hasta ahora con otros fármacos, en los que se basa la evidencia de la importancia de inhibir el SRAA cuando se busca reducir la morbimortalidad cardiovascular y renal.

Así, hay una mayor regresión de HVI con tratamiento combinado aliskiren-losartán en ALLAY a pesar de que la reducción de las cifras tensionales fue similar en los tres grupos del ensayo (en los que recibían

aliskiren o losartán en monoterapia se debía asociar otros antihipertensivos hasta lograr el objetivo) y de que eran pacientes con aumentos muy discretos de IMVI. Debemos recordar que en este estudio se comparó la combinación contra monoterapia con 100 mg de losartán, que había demostrado en el estudio LIFE¹⁷ que la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda se acompañaba de una reducción significativa de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus), por lo que habría que suponer al menos un efecto similar o incluso mayor de esta combinación. Es importante destacar el efecto en algunos subgrupos, como los diabéticos, pacientes en los que el bloqueo del SRAA adquiere especial relevancia.

Precisamente en diabéticos con nefropatía se llevó a cabo el estudio AVOID, en el que la adición de aliskiren al tratamiento con losartán, que en el estudio RENAAL¹⁸ había demostrado una protección significativa contra el deterioro de la función renal, consigue aún mayor reducción de la secreción urinaria de albúmina. En ambos casos, con losartán en monoterapia en RENAAL o con la combinación utilizada en AVOID, este efecto excede el esperado de la acción antihipertensiva de los fármacos; de hecho, en el grupo de pacientes incluidos en AVOID prácticamente no hubo diferencias en las cifras de PA al cabo de 6 meses, tanto en los que estaban recibiendo 100 mg de losartán + 300 mg de aliskiren como en el grupo placebo (100 mg de losartán + los fármacos necesarios para alcanzar el objetivo).

Los resultados de un análisis post hoc del estudio RENAAL¹⁹ refuerzan la idea de que la reducción de la albuminuria debe considerarse un objetivo terapéutico independiente de la reducción de la PA en los diabéticos con nefropatía, por lo que es importante diseñar estrategias terapéuticas encaminadas a este fin, que sean seguras y bien toleradas, como se ha comprobado con la combinación aliskiren-losartán.

Un dato muy interesante que se confirma en este estudio es la dificultad, prácticamente la imposibilidad, de alcanzar el objetivo de PAS < 130 mmHg recomendado en los pacientes diabéticos. A pesar del estricto control clínico, y de que la mayoría (el 59,8% en el grupo de tratamiento con aliskiren y el 67,1% en el grupo placebo) recibía al menos 3 fármacos antihipertensivos, no se consiguió que la PAS fuera menor de 135 mmHg (en cambio, la PAD se mantuvo durante todo el estudio < 80 mmHg).

Respecto al tratamiento de la insuficiencia cardiaca, entidad clínica con una elevada mortalidad a pesar de los avances terapéuticos de los últimos años, los resultados del estudio ALOFT son muy alentadores, ya que la asociación de aliskiren, en pacientes ya óptimamente tratados según las recomendaciones actuales, ha demostrado ser segura y bien tolerada; además, únicamente se tuvo que retirar del estudio a 2 pacientes del grupo que recibió aliskiren por hipotensión sintomática.

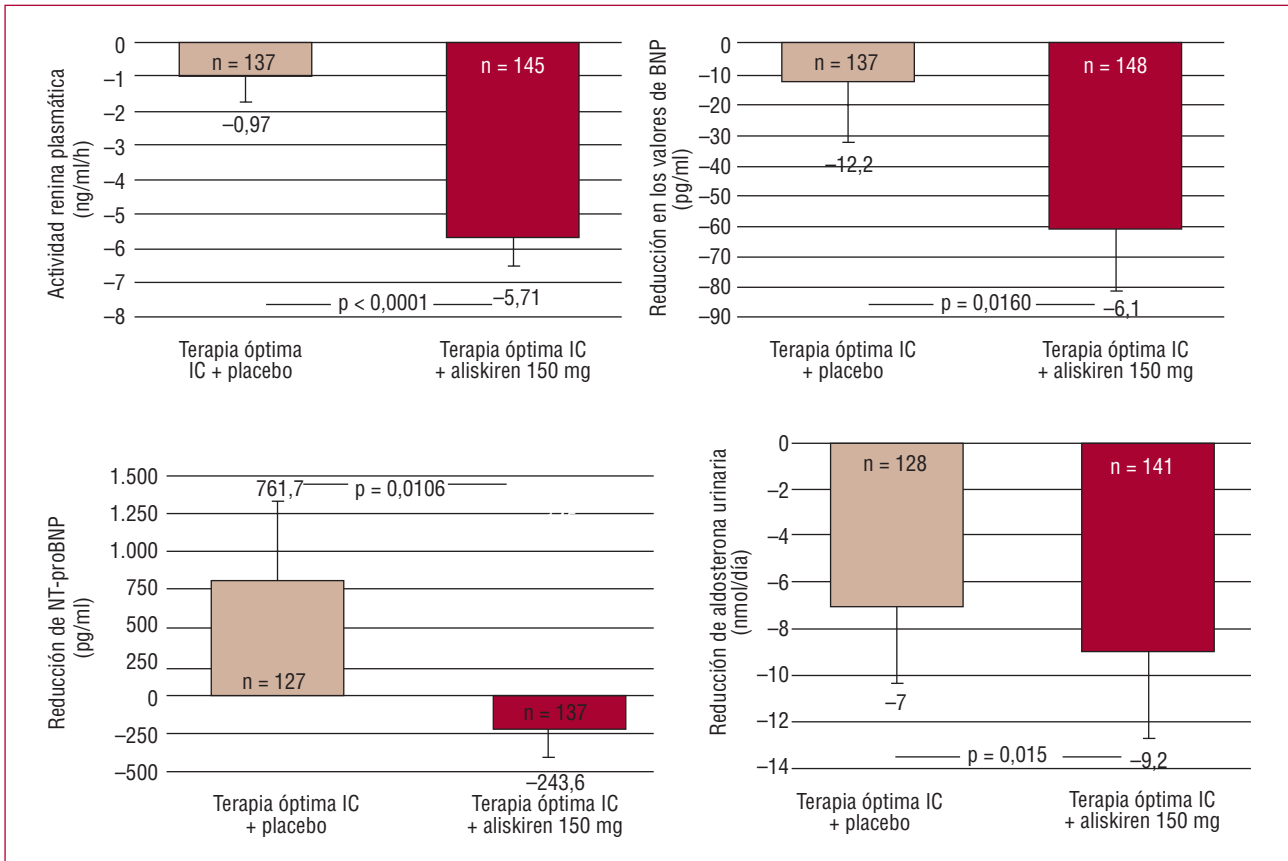


Fig. 12. Resultados del estudio ALOFT¹². Reducción significativa de la actividad de renina plasmática, los valores de BNP y NT-proBNP y de aldosterona urinaria.

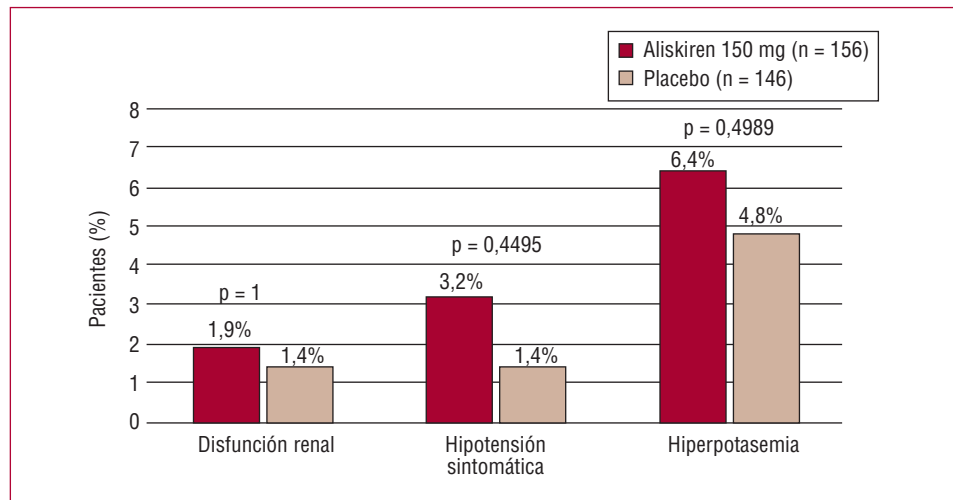


Fig. 13. Eventos adversos en el estudio ALOFT¹².

ca, y no hubo diferencias significativas en las cifras de presión arterial con el grupo placebo, aspecto muy importante clínicamente, pues parece que la hipotensión arterial durante el tratamiento de la insuficiencia cardiaca se comporta como un indicador de mal pronóstico²⁰. También ha mostrado un efecto beneficioso en

otros marcadores pronósticos, como el BNP y la ARP, y en algunos parámetros de función diastólica.

Así, el descenso de las concentraciones de BNP fue más precoz y muy superior al mostrado en otros ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia cardiaca²¹⁻²³ (fig. 14), en los que el tratamiento activo había dismi-

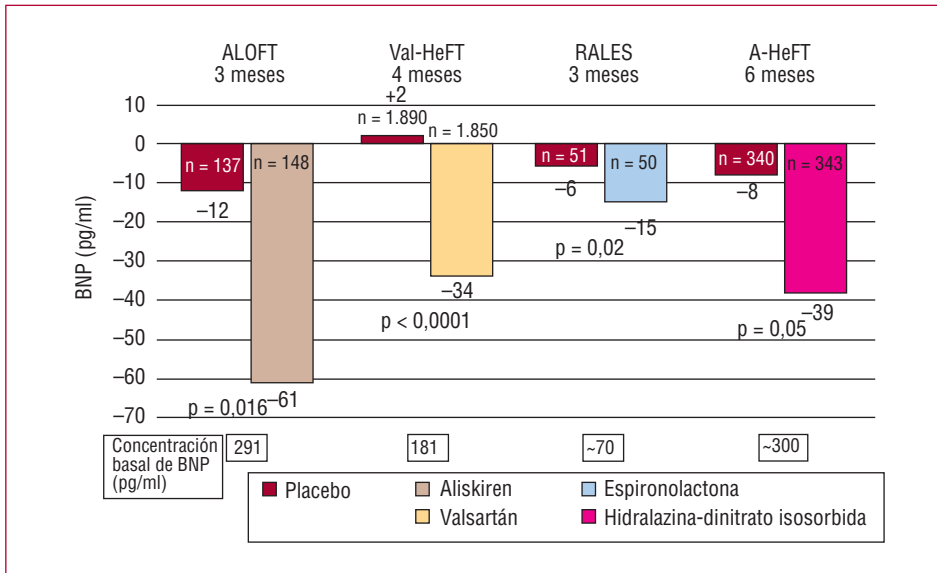


Fig. 14. Descenso de los valores de BNP en varios ensayos clínicos en insuficiencia cardiaca^{12,21-23}.

nuido la morbimortalidad de esta población. La determinación de BNP o NT-proBNP, no sólo como diagnóstico, sino también como monitorización del tratamiento de la insuficiencia cardiaca, es una de las nuevas recomendaciones de las recientes guías de práctica clínica de la European Society of Cardiology²⁴ ante la evidencia de que la reducción de estos péptidos se acompaña de una mejoría pronóstica^{25,26}.

Como la actividad de renina plasmática también ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en la insuficiencia cardiaca crónica e identifica un grupo de pacientes con una persistente activación del SRAA a pesar del tratamiento con los fármacos disponibles hasta ahora²⁷, es de esperar que su disminución (como induce aliskiren de forma significativa) se acompañe de un beneficio clínico en estos pacientes. Otro mecanismo por el que el bloqueo del SRAA por un IDR puede ser beneficioso en la insuficiencia cardiaca es por la mayor vasodilatación renal que ha demostrado aliskiren, comparado con IECA y ARA-II, que indica un bloqueo del SRAA más completo y efectivo²⁸.

Por tanto, son varias las vías de actuación de este fármaco que, teóricamente, lo convierten en una opción muy interesante para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, lo que debemos esperar que se demuestre en los ensayos previstos.

CONCLUSIONES

– Aliskiren, tanto en monoterapia como la combinación aliskiren + ARA-II, ha demostrado ser un tratamiento seguro y bien tolerado en los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda y también en los que presentan nefropatía diabética o disfunción ventricular.

– También ha demostrado un efecto beneficioso en la reducción de marcadores intermedios de daño orgánico. Este beneficio parece deberse a una acción independiente de la antihipertensiva.

– El descenso producido por aliskiren de la actividad de renina plasmática, que aumenta con los demás fármacos que bloquean el SRAA, puede ser uno de los mecanismos protectores de este fármaco.

– Estudios amplios, con objetivo de reducción de la morbimortalidad cardiovascular, actualmente en marcha con aliskiren aportarán la información necesaria sobre su efecto a largo plazo.

– Los resultados que se obtengan en el Programa ASPIRE HIGHER permitirán posicionar a los inhibidores directos de la renina dentro de la estrategia terapéutica del bloqueo del SRAA y en el «no tan futuro» manejo de la enfermedad cardiovascular y renal.

Conflicto de intereses

Los autores han declarado haber recibido compensaciones de los Laboratorios Novartis por participación en actividades científicas, ponencias y becas de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dzau VJ, Antman, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006;114:2850-70.
2. Mancia G, De Baker G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:968.e1-94.

3. ASPIRE HIGHER Clinical Trial Program. Novartis International AG 2008. Disponible en: <http://www.novartis.com>
4. Verdecchia P, Angeli F, Pittavini L, Gattobigio R, Benemio G, Porcellati C. Regression of left ventricular hypertrophy and cardiovascular risk changes in hypertensive patients. *Ital Heart J.* 2004;5:505-10.
5. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich T et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, either alone or in combination with losartan, compared to losartan, on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: the Aliskiren Left Ventricular Assessment of Hypertrophy (ALLAY) Trial. Presented at the American College of Cardiology, 57th Annual Scientific Session, March 31st, 2008.
6. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK, for the AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008;358:2433-46.
7. Parving HH, Osterby R, Ritz E. Diabetic nephropathy. En: Brenner BM, editor. *The Kidney.* Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 1731-73.
8. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving H-H. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. *Diabetologia.* 1994;37:511-6.
9. De Zeeuw D, Raz I. Albuminuria: a great risk marker, but an underestimated target in diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31:S190-3.
10. Persson F, Rossing P, Schjoedt KJ, Juhl T, Tarnow L, Stehouwer CD, et al. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2008;73:1419-25.
11. Mazón P, González Juanatey JR. Tratamiento del enfermo hipertenso con nefropatía diabética. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2007;7:A44-53.
12. McMurray J, Pitt B, Latini R, Maggioni A, Solomon S, Keefe D, et al, for the Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2008;1:17-24.
13. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316:1429-35.
14. McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Dzau VJ. Which inhibitor of the renin-angiotensin system should be used in chronic heart failure and acute myocardial infarction? *Circulation.* 2004;110:3281-8.
15. Maggioni A, McMurray J, Latini R, Solomon S, Smith B, Ford J, et al, on behalf of the ALOFT investigators. Safety and tolerability profile of aliskiren when added to optimized medical therapy in patients with heart failure and renal dysfunction. *Eur Heart J.* 2008;29 Suppl:753.
16. Latini R, Masson S, Wong M, Barlera S, Carretta E, Staszewsky et al. Val-HeFT Investigators. Incremental prognostic value of changes in B-type natriuretic peptide in heart failure. *Am J Med.* 2006;119:70.e23-30.
17. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995-1003.
18. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-9.
19. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, Parving HH, Cooper ME, Keane WF. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1540-6.
20. Grigorian-Shamagian L, Gonzalez-Juanatey JR, Vazquez R, Cinca J, Bayes-Genis A, Pascual D, et al. Muerte Súbita en la Insuficiencia Cardíaca (MUSIC) Group. Association of blood pressure and its evolving changes with the survival of patients with heart failure. *J Card Fail.* 2008;14:561-8.
21. Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni AP, Chiang YT, et al. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation.* 2002;106:2454-8.
22. Cohn JN, Tam SW, Anand IS, Taylor AL, Sabolinski ML, Worcel M, et al. A-HeFT Investigators. Isosorbide dinitrate and hydralazine in a fixed-dose combination produces further regression of left ventricular remodeling in a well-treated black population with heart failure: results from A-HeFT. *J Card Fail.* 2007;13:331-9.
23. Rousseau MF, Gurte O, Duprez D, Van Mieghem W, Robert A, Ahn S, et al; Belgian RALES Investigators. Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure: results from the RALES neurohormonal substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1596-601.
24. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008;29:2388-442.
25. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1733-9.
26. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet.* 2000;355:1126-30.
27. Vegaro G, Fontana M, Poletti R, Giannoni A, Iervasi A, Masi L, et al. Plasma renin activity is an independent prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2008;29 Suppl:393.
28. Fisher ND, Jan Danser AH, Nussberger J, Dole WP, Hollenberg NK. Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. *Circulation.* 2008;117:3199-205.