

¿LOS PACIENTES CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR DEBERÍAN TRATARSE CON IECAS, ARA II O CON AMBOS?

The ONTARGET investigators.
Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events.
N Engl J Med 2008;358:1547-59.

ANÁLISIS CRÍTICO: R. ECHARRI, V. BARRIO, F. DE ÁLVARO
 Servicio de Nefrología, Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes
nefro Plus 2008; 1(1)58-59

Tipo de diseño y seguimiento

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico con seguimiento a 56 meses.

Asignación

Aleatoria, centralizada realizada por servicio telefónico automático

Ética y registro

Protocolo aprobado por las autoridades reguladoras y los comités éticos locales de cada centro participante. Se obtuvo consentimiento informado por escrito de todos los pacientes previo al periodo de preinclusión y se aseguró la confidencialidad de los datos. El estudio fue registrado en ClinicalTrials.gov (NCT00153101)

Enmascaramiento

Enmascaramiento simple en el periodo de preinclusión de 3 semanas para valorar la tolerabilidad a los fármacos con titulación de dosis, posteriormente doble ciego.

Ámbito

Estudio multicéntrico desarrollado en 733 centros de 40 países

Pacientes

Se incluyó a 25.620 pacientes > 55 años, con perfil de alto riesgo vascular (enfermedad vascular coronaria, periférica o cerebrovascular 6 con diabetes mellitus con lesión de órgano diana) excluyendo a pacientes con insuficiencia renal (Ccr < 36 ml/min o cr > 3 mg/dl), hiperpotasemia (> 5,5 mmol/L), disfunción hepática, insuficiencia cardiaca congestiva sintomática, hipertensión arterial (HTA) mal controlada o intolerantes a IECAS, en cuyo caso se incluyeron en el estudio paralelo TRANSCEND.

Intervenciones

Los enfermos se asignaron aleatoriamente a 3 grupos de tratamiento:

- 8542 pacientes recibieron telmisartán a dosis plenas (80 mg/día)
- 8576 recibieron 5 mg al día de ramipril titulándose a 10 mg tras 2 semanas
- 8502 pacientes fueron asignados a la terapia combinada de telmisartán (80 mg/día) y ramipril (inicialmente 5 mg y a las 2 semanas 10 mg/día).

Las visitas de seguimiento se realizaron a las 6 semanas y después cada 6 meses hasta la última visita programada, con una mediana de seguimiento de 56 meses.

Variables de resultado

Principal: variable combinada de mortalidad de causa cardiovascular, infarto de miocardio, ictus y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (IC).

Secundaria principal: compuesta por la mortalidad de causa cardiovascular, infarto de miocardio o ictus (variable principal del estudio HOPE, [1])

Otras variables secundarias fueron: aparición de IC o diabetes mellitus (DM) de novo, fibrilación auricular, demencia, nefropatía y procedimientos de revascularización, mortalidad por cualquier causa o diferente de las cardiovasculares, angina de pecho, accidentes isquémicos transitorios, aparición de hipertrofia de ventrículo izquierdo, complicaciones microvasculares secundarias a la DM, los cambios en el índice tobillo-brazo y la aparición de nuevas neoplasias.

Tamaño muestral

Estudio de superioridad de la terapia combinada con respecto al tratamiento con ramipril y de no inferioridad del tratamiento con telmisartán comparado con la dosis máxima de ramipril. Se calculó según la tasa de eventos del grupo de ramipril del ensayo HOPE. Para el tamaño muestral se consideró un error tipo I unilateral de 0,025, con 3 análisis intermedios previstos. Si con una de las 2 comparaciones no se descartaba la hipótesis nula, en la otra comparación se necesitaba un alfa de 0,0125. Para determinar la no inferioridad era necesaria una razón de riesgo de telmisartán en comparación con el ramipril con un límite superior del intervalo de confianza del 95% inferior a 1,13. Con el tamaño previsto de la muestra original de 7800 pacientes con seguimiento durante una media de 4,5 años, se obtenía una potencia estadística del 93% para la hipótesis de la superioridad, si la razón de riesgo era 0,87. Para la no inferioridad la potencia estadística esperada era del 89%, para una razón de riesgo de 1,0.

Estadística

El análisis estadístico se realizó tanto por intención de tratar como por protocolo. El análisis de la variable principal para los 3 grupos se realizó mediante curvas de Kaplan-Meier. En los análisis principales se aplicó un enfoque de tiempo hasta el acontecimiento, se contó la primera aparición de cualquier componente de la variable principal compuesta y se incluyó a todos los pacientes aleatorizados (análisis por intención de tratar). Todos los valores de p comunicados, excepto los de no inferioridad, fueron bilaterales.

Promoción

Financiado con una beca no restringida de Boehringer Ingelheim, la Heart Stroke Foundation de Ontario (Canadá) y el Premio Senior Scientist Award de los Institutos canadienses de investigación sanitaria concedidos al Dr Yusuf. Los doctores Yusuf, Teo, Schumacher, Dagenais, Sleight y Anderson declaran haber recibido honorarios por asesoramiento, conferencias, becas y apoyo financiero de diferentes laboratorios farmacéuticos.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Las características basales de los 3 grupos fueron similares: edad media 66,4 años, con sobrepeso (IMC 28,1 kg/m²), 27% mujeres, 85% con enfermedad vascular (arteriopatía coronaria 74,5%, cerebrovascular 20,8%, periférica 13,5%), 69% eran hipertensos y 38% diabéticos.

Variable principal

	Ramipril N (%)	Telmisartan N (%)	Tel + Ram N (%)	Tel vs Ram RR (IC 95%) P (no-inferioridad)	Tel + Ram vs Ram RR (IC 95%)
N	8576	8542	8502		
Variable primaria					
Muerte CV, IAM, ictus, hosp IC	1412 (16,5)	1423 (16,7)	1386 (16,3)	1,01 (0,94-1,09) 0,0038	0,99 (0,92-1,07)
Ajustado por PAS				1,02 (0,95-1,10) 0,0055	0,99 (0,92-1,07)
Variable secundaria principal					
Muerte CV, IAM, ictus	1210 (14,1)	1190 (13,9)	1200 (14,1)	0,99 (0,91-1,07) 0,0009	1,00 (0,93-1,09)
Ajustado por PAS				0,99 (0,91-1,07) 0,0012	

RR indica razón de riesgos; IC intervalo de confianza, CV cardiovascular; IAM infarto agudo de miocardio; PAS presión arterial sistólica

Cuando los diferentes componentes de la variable principal se estudiaron por separado (mortalidad de causa cardiovascular, infarto de miocardio, ictus u hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca) tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas (datos sólo reflejados en tablas, no en el texto del artículo).

Variables secundarias

No se observaron diferencias significativas (ramipril vs telmisartán y telmisartán + ramipril vs ramipril) en cuanto a las tasas de las variables secundarias (revascularización, hospitalización por angina de pecho, empeoramiento de angina o angina de nueva aparición, diabetes de nueva aparición, cualquier insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular de nueva aparición), excepto en la disfunción renal (no se usaron criterios definidos concretos de que significaba disfunción renal), que se produjo en 871 pacientes (10,2%) del grupo tratado con ramipril, en 906 pacientes (10,6%) del tratado con telmisartán y en 1148 pacientes (el 13,5%) del grupo que recibió la terapia combinada. En comparación con el grupo tratado con ramipril, el tratado con telmisartán presentó un riesgo relativo de disfunción renal parecido (1,04), mientras que en el grupo de terapia combinada, se produjo un aumento significativo del riesgo (1,33, p<0,001). La tasa de diálisis fue similar en los pacientes tratados con ramipril y telmisartán (0,6% en ambos grupos), mientras que hubo una tendencia, no significativa, a necesitar más diálisis en los pacientes tratados con ambos fármacos (0,8%, p=0,10). Del resto de variables secundarias todavía aún no se dispone de datos.

Efectos secundarios

Los pacientes en el grupo Telmisartan tuvieron una incidencia inferior de tos y angioedema, pero una incidencia más elevada de hipotensión comparada con los pacientes en tratamiento con Ramipril. La incidencia de síncope fue igual en los dos grupos. Los pacientes incluidos en la tercera rama de tratamiento (combinación de dosis completas de Telmisartan y Ramipril), tuvieron una incidencia más elevada de hipotensión, síncope y disfunción renal comparados con los pacientes incluidos en la rama de tratamiento con Ramipril. Discontinúa de medicación de estudio:

	Ramipril N=8576 (%)	Telmisartan N=8542 (%)	Tel vs. Ram RR P	Ram + Tel N=8502 (%)	Ram + Tel vs. Ram RR P
Hipotensión	149 (1,7)	229 (2,7)	1,54 <0,001	406 (4,8)	2,75 <0,001
Síncope	15 (0,2)	19 (0,2)	1,27 0,49	29 (0,3)	1,95 0,03
Tos	360 (4,2)	93 (1,1)	0,26 <0,001	392 (4,6)	1,10 0,19
Diarrea	12 (0,1)	19 (0,2)	1,59 0,20	39 (0,5)	3,28 <0,001
Angioedema	25 (0,3)	10 (0,1)	0,40 0,01	18 (0,2)	0,73 0,30
Daño Renal	60 (0,7)	68 (0,8)	1,14 0,4	94 (1,1)	1,58 <0,001
Cualq. causa	2099 (24,5)	1962 (23)	0,94 0,02	2495 (29,3)	1,20 <0,001

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En los pacientes con alto riesgo cardiovascular sin insuficiencia cardiaca, telmisartán es una alternativa a ramipril con una eficacia equivalente y menos efectos secundarios en cuanto a tos y angioedema. La elección entre los dos fármacos va a depender de las preferencias tanto del paciente como de su médico y de la susceptibilidad del paciente a los efectos secundarios. Por otra parte, en esta población y a dosis plenas no existen ventajas, y sí inconvenientes, en la combinación de ramipril y telmisartán frente al ramipril sólo.

CLASIFICACIÓN

Palabras Clave: Alto riesgo cardiovascular. Ramipril. Telmisartán. Ensayo clínico aleatorio, doble ciego
NIVEL DE EVIDENCIA : 2a GRADO de RECOMENDACIÓN A
 (Levels of Evidence CEBM.- Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

¿LOS PACIENTES CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR DEBERÍAN TRATARSE CON IECAS, ARA II O CON AMBOS?

COMENTARIOS

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico, con una metodología correcta, que los autores han explicado con claridad en un artículo previo [1]. Es interesante resaltar que el seguimiento de los pacientes fue muy elevado, del 99,8% hasta el acontecimiento primario o hasta finalizar el estudio. Al término del mismo, dentro del grupo de pacientes tratados con ramipril, el 84,7% tomaban el IECA y sólo un 3,3% un ARA II; dentro del grupo de telmisartán, el 85,6% tomaba el ARA II y el 6,4% un IECA, mientras que en el de terapia combinada, el 73,6% tomaban ambos fármacos, el 6,0% sólo IECA y el 6,4% sólo ARA II. El porcentaje de pacientes que tomaron la dosis de ramipril completa a los 2 años fue del 81,7% en el grupo de ramipril y del 75,3% en el de terapia combinada, mientras que el porcentaje de sujetos que tomaron la dosis de telmisartán completa fue del 88,6% en el grupo de telmisartán y 84,3% en el de terapia combinada. En cuanto a la suspensión de la medicación, el ramipril se suspendió en el 23,7% del grupo de monoterapia con este

fármaco, en el grupo de telmisartán el 21,0% de los pacientes dejaron de tomarlo, mientras que en el de terapia combinada, el 22,7% de los pacientes dejaron de tomar ambos fármacos y el 6,7% uno de ellos.

En la nota clínica adjunta, se sitúa el ensayo en su contexto y se discute su relevancia clínica.

Referencias

1. Teo K, Yusuf S, Sleight P, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004;148:52-61.

CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La inhibición del sistema renina angiotensina aporta beneficios en la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular, más allá del control de la presión arterial. Tanto los IECAs como los ARA II son fármacos eficaces en el tratamiento de estos pacientes. Sin embargo, aunque existen algunos datos que favorecerían la combinación de ambos, las evidencias actuales no apoyan esta alternativa. Es posible que en ciertos subgrupos de pacientes, como en aquellos con enfermedad renal y proteinuria, la combinación IECAs y ARA II pueda aportar beneficios adicionales a cada uno de ellos por separado. En pacientes con riesgo cardiovascular alto, la combinación puede ocasionar insuficiencia renal y aumentar el riesgo de requerir tratamiento con diálisis.

NOTA CLÍNICA

INHIBICIÓN DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

El estudio ONTARGET proporciona datos muy interesantes. En primer lugar, es un estudio representativo de una población que acude frecuentemente a las consultas, y en la que la prevención cardiovascular es básica para mejorar el pronóstico. Además, el hecho de que España participase en este estudio, hace que sus resultados se puedan aplicar a nuestro entorno. En segundo lugar, es importante destacar que es el estudio realizado con un ARA II que más pacientes ha incluido. Asimismo, es el primer estudio que demuestra que un ARA II, telmisartán, es equivalente al tratamiento con el IECA ramipril, en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Los resultados del estudio ONTARGET muestran, que aunque ramipril y telmisartán fueron equivalentes en cuanto al objetivo primario, telmisartán fue mejor tolerado; de hecho, menos pacientes con telmisartán discontinuaron el estudio. Una reciente publicación [2] ha incluido la tasa de discontinuación por efectos adversos dentro del objetivo primario. De esta forma, la nueva HR sería 0,95 (IC 95% 0,89-1,00; p=0,08) a favor de telmisartán. Esto tiene particular interés, teniendo en cuenta, además, que aquellos pacientes que al iniciar el estudio no toleraron ramipril, se incorporaron al estudio paralelo TRANSCEND.

Un reciente meta-análisis que incluyó los resultados de los estudios ELITE, ELITE-II, OPTIMAAL, DETAIL, VALIANT y ONTARGET analizó los efectos de IECAs vs ARA II sobre la morbimortalidad cardiovascular. Los resultados de este estudio señalan que los ARA II frente a los IECAs fueron equivalentes en cuanto al riesgo de infarto de miocardio, mortalidad cardiovascular y total, pero ligeramente superiores en cuanto a la protección frente al ictus [3].

Otros aspecto relevante que estudió el ONTARGET, fue analizar el potencial efecto beneficioso de la doble inhibición del sistema renina angiotensina con un IECA y un ARA II, en esta población con alto riesgo cardiovascular. Como indican los resultados, la inhibición dual con respecto a la monoterapia no aporta beneficios adicionales, y sí más efectos secundarios. En cualquier caso, futuros análisis del estudio ONTARGET aclararán si en ciertos subgrupos de pacientes, en los que la activación del sistema renina angiotensina se encuentra muy aumentada, como en los pacientes con daño renal, la inhibición dual del sistema renina angiotensina, juega algún papel relevante.

Respecto a los resultados del tratamiento de combinación de ramipril + telmisartán, son similares a los descritos en el estudio VALIANT [4], que exploró los efectos de la combinación a dosis máximas de captopril y valsartán, pero difieren de los resultados de los estudios VAL-HEFTI [5] y CHARM-Añadido [6], que también examinaron los efectos de la combinación de un IECA y un ARA II, pero en estos 2 casos en una población diferente de pacientes, ya que en estos casos se estudiaron pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y su diseño no forzó el incremento de las dosis de los IECAs a sus dosis máximas, lo que pudo

tener relevancia respecto a los diferentes resultados en el objetivo principal y efectos secundarios. En el meta-análisis previamente comentado, también se comparó los efectos de la combinación IECAs + ARA II, para lo que se incluyeron los datos de los estudios VALIANT y ONTARGET, sin encontrar beneficios adicionales de la combinación frente a la monoterapia en cuanto a la prevención de eventos cardiovasculares [3].

Desde el punto de vista nefrológico, el estudio tiene la limitación de haber incluido sólo pacientes con microalbuminuria, lo que no permitirá valorar si los pacientes con nefropatía diabética establecida o los pacientes con enfermedad renal de otras etiologías con proteinuria clínica o síndrome nefrótico pueden beneficiarse del tratamiento combinado con telmisartán y ramipril. Por otra parte, no quedan claramente reflejadas las etiologías del empeoramiento de la función renal en el grupo con tratamiento combinado (ni el grado de insuficiencia renal), lo cual es importante antes de asignar la relevancia exacta de este hallazgo.

Referencias

1. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
2. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Herranz I. Adverse events in clinical trials: is a new approach needed? *Lancet* 2008 (in press).
3. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancía G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008;26:1282-89.
4. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, 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.
5. 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.
6. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, 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.