

## ¿Aporta el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina ventajas en el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad renal crónica?

Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind. *Lancet* 2008;372(9638):547-53.

Análisis crítico: **Gema Fernández Fresnedo**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio clínico aleatorizado, doble ciego,
- multicéntrico con seguimiento de 56 meses.

### ■ Asignación

- Aleatorización en bloque y estratificación por centro mediante sistema telefónico centralizado.

### ■ Enmascaramiento

- Tres semanas de enmascaramiento simple y posterior aleatorización doble ciego a cada rama de tratamiento.

### ■ Pacientes

- Veinticinco mil seiscientos veinte participantes de al menos 55 años con enfermedad vascular aterosclerótica o diabetes con lesión de órgano diana, excluyéndose a pacientes con estenosis de arteria renal, depleción de volumen, creatinina sérica >3 mg/dl, hiperpotasemia >5,5 mEq/l, hipertensión no controlada (sistólica >160 mmHg o diastólica >100 mmHg), hepatopatía o insuficiencia cardíaca congestiva, así como intolerantes a los Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA) o a los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA II).

### ■ Intervenciones

- Los pacientes se asignaron aleatoriamente a tres ramas:
  - a) 5.876 pacientes: recibieron ramipril 10 mg al día.
  - b) 8.542 pacientes: recibieron telmisartán 80 mg al día.
  - c) 8.502 pacientes: recibieron ramipril 10 mg y telmisartán 80 mg al día.
- Las visitas del estudio se realizaron cada seis meses. La creatinina sérica y el cociente microalbúmina/creatinina fueron medidos antes de iniciar el estudio,

a las seis semanas de la aleatorización, a los dos años y al final del estudio para la creatinina y en la penúltima visita para el cociente microalbúmina/creatinina. La estimación del Filtrado Glomerular (FG) se realizó mediante la fórmula MDRD abreviada (FGE).

### ■ Variables de resultado

**Principal:** precisar diálisis por primera vez o realización de trasplante renal o duplicación de la creatinina o muerte.

**Secundarias:** variable combinada de diálisis y duplicar creatinina, cambios en el FGE, progresión de la microalbuminuria (aparición de microalbuminuria *de novo* o macroalbuminuria). La diálisis aguda o crónica se definió como la necesidad de la misma durante menos o más de dos meses, respectivamente. El análisis primario se realizó mediante el tiempo transcurrido hasta el evento e incluyó a todos los pacientes aleatorizados (intención de tratar).

### ■ Ética y registro

El estudio clínico fue aprobado por los comités de ética locales. Se obtuvo consentimiento informado escrito de todos los participantes previo al inicio del mismo. El estudio está registrado en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), número NCT00153101.

### ■ Promoción

El estudio fue coordinado y analizado independientemente por el *Population Health Research Institute* (PHRI) de *McMaster University*. Los autores declaran haber recibido honorarios por asesoramiento, conferencias, becas y apoyo financiero de diversos laboratorios.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### ANÁLISIS BASAL DE LOS GRUPOS

A la inclusión, la cifra media de creatinina fue de  $1,05 \pm 0,25$  mg/dl y el FGE de  $73,6 \pm 19,6$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Los participantes con FGE <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fueron 6.157 (media de  $50,7 \pm 7,7$ ). Sólo 263 casos tenían un FGE <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. El FGE basal no mostró diferencias entre los grupos. La excreción urinaria de albúmina tampoco mostró diferencia entre los tres grupos al inicio del estudio. Un 13,1% de los pacientes presentaba a la inclusión microalbuminuria, y un 4%, macroalbuminuria. Durante el seguimiento, el FGE disminuyó más con telmisartán y con la combinación que con ramipril solo.

	Ramipril	Telmisartán	Ramipril +telmisartán	Ramipril vs. telmisartán p	Ramipril telmisartán vs. ramipril p
FGE basal	73,7 ± 19,3	73,6 ± 19,9	73,4 ± 19,5	0,915	0,388
Cambio FGE basal -6 semanas	-2,14 ± 12,9	-2,1 ± 13,2	-4,01 ± 13,3	0,070	<0,0001
Cambio FGE basal -2 años	-1,96 ± 15,1	-3,05 ± 15,1	-5,12 ± 15,7	<0,0001	<0,0001
Cambio de FGE basal -final	-2,82 ± 17,2	-4,12 ± 17,4	-6,11 ± 17,9	<0,0001	<0,0001

	Ramipril n (%)	Telmisartán n (%)	Ramipril + telmisartán n (%)	Telmisartán vs. ramipril HR (IC 95%)	p	Ramipril + telmisartán vs. ramipril HR (IC 95%)	p
<b>Variable principal</b>							
Diálisis, duplicación, muerte	1.150 (13,4)	1.147 (13,4)	1.233 (14,5)	1,00 (0,92-1,09)	0,968	1,09 (1,01-1,18)	0,037
<b>Variabes secundarias</b>							
Diálisis y duplicación	174 (2,03)	189 (2,21)	212 (2,49)	1,09 (0,89-1,34)	0,420	1,24 (1,01-1,51)	0,038
Diálisis	48 (0,56)	51 (0,60)	63 (0,74)	1,07 (0,72-1,58)	0,747	1,33 (0,92-1,94)	0,133
Duplicación	140 (1,63)	155 (1,81)	166 (1,95)	1,11 (0,88-1,39)	0,378	1,20 (0,96-1,50)	0,110
Diálisis crónica	33 (0,39)	31 (0,36)	34 (0,40)	0,94 (0,58-1,54)	0,817	1,05 (0,65-1,69)	0,854

Analizado por subgrupos, telmisartán y ramipril tuvieron efectos similares en la variable principal. La terapia de combinación no mostró un claro beneficio en los pacientes de más alto riesgo: los que tenían nefropatía diabética, o hipertensión y diabetes, o en aquellos con FGE <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Respecto a la excreción urinaria de albúmina, ésta se incrementó en los tres grupos de tratamiento, pero lo hizo en menor intensidad con la combinación y con telmisartán que con ramipril. La media geométrica del aumento del cociente microalbuminuria/creatinina se incrementó desde el inicio hasta la última observación en un 31% en el grupo de ramipril, un 24% en el grupo de telmisartán, y un 21% en el grupo de telmisartán + ramipril. El riesgo de desarrollo de microalbuminuria *de novo* o macroalbuminuria no mostró diferencias entre los grupos de ramipril y telmisartán, pero fue menor con la combinación respecto al grupo de ramipril (HR = 0,88, IC 95% 0,81 a 0,96, p = 0,003).

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En los pacientes de alto riesgo cardiovascular, el efecto de telmisartán en las complicaciones renales es similar a ramipril. La combinación de ambos fármacos empeora la evolución de la función renal, pese a su mayor capacidad para reducir la proteinuria.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Enfermedad renal crónica.

**Tema:** Nefroprotección. Doble bloqueo.

**Palabras clave:** Telmisartán. Ramipril. Ensayo clínico. Alto riesgo cardiovascular. Enfermedad renal crónica.

**NIVEL DE EVIDENCIA:** 1b.

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** A.

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)).

## ■ COMENTARIOS

Se trata de un ensayo controlado aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con una metodología adecuada. Constituye uno de los análisis de variables secundarias preespecificados en el ensayo ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*). En publicaciones previas se detallan más ampliamente las características del estudio y los resultados del análisis principal.<sup>1,2</sup> Los resultados de este estudio muestran datos sorprendentes. Si bien la monoterapia mostró efectos similares en la variable principal, el tratamiento de combinación dio lugar a peores resultados.

Sin embargo, la combinación ramipril-telmisartán hizo que el incremento del cociente microalbuminuria/creatinina fuera menor que con la monoterapia, pero este hecho no se tradujo en un beneficio renal. En este sentido, es de destacar que la mayoría de los participantes no tenían ni micro ni macroalbuminuria, y muchos de los pacientes con progresión de su enfermedad renal no tenían proteinuria. Cabría esperar que la combinación aportara un beneficio sustancial en aquel subgrupo de participantes con macroalbuminuria al inicio de mismo (más de 900). De hecho, se vio que en aquellos pacientes con nefropatía diabética establecida (más de 700) era mejor la combinación con una reducción del riesgo relativo del 8%, pero no fue significativo. De la misma forma, no hubo beneficio del tratamiento combinado en pacientes tanto con micro como con macroalbuminuria y, además, en aquellos sin microalbuminuria vieron incrementado su riesgo respecto al grupo de ramipril.

#### BIBLIOGRAFÍA

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

#### ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Comparado con la monoterapia (con IECA o ARA II), el tratamiento combinado IECA-ARA II empeora la evolución renal (excepto la proteinuria), el riesgo cardiovascular y la proteinuria menor de 1 g/día. Esto no puede aplicarse por extensión a todos los pacientes con diabetes, y tampoco debe ser interpretado como un rechazo de la importancia de la reducción de la proteinuria en general o sobre el papel de la proteinuria como mediador de disfunción renal progresiva.

#### ■ NOTA CLÍNICA

##### DOBLE BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Gemma Fernández Fresnedo

Los hallazgos del ensayo ONTARGET de tratamiento de combinación con doble bloqueo del sistema renina-angiotensina han provocado una gran controversia, obligando a analizar ideas preconcebidas sobre las medidas para enlentecer la progresión de la enfermedad renal. Desde los primeros ensayos clínicos con captopril en nefropatía diabética, el bloqueo del sistema renina-angiotensina, bien con IECA o con ARA II, ha demostrado una reducción de proteinuria, siendo ampliamente propuesta esta medida como enlentecedora de la progresión de la enfermedad renal diabética y no diabética. Hasta el momento actual, no existía un estudio de esta magnitud disponible sobre el efecto del doble bloqueo en progresión de enfermedad renal. En general, el tratamiento con IECA o ARA II se acompaña precozmente de un ligero deterioro de FG como consecuencia de la disminución de la presión intraglomerular. Este efecto, en principio, debería predecir un beneficio a largo plazo en el FG que no se confirma en el estudio ONTARGET, ya que en el seguimiento a largo plazo no ocurre, como era esperable, un fenómeno de meseta con la combinación; es más, el FG continúa disminuyendo. Una posible explicación de los resultados podría justificarse en los cambios de presión arterial observados. Diversos metanálisis han demostrado que la terapia de combinación IECA con ARA II reduce más la presión arterial que cada una de las terapias por separado. En el estudio ONTARGET, aunque la media de presión sistólica fue sólo de 2-3 mmHg más baja en el grupo de combinación respecto a ramipril, más pacientes debieron abandonar el estudio por síntomas hipotensivos. En este estudio, la población reclutada, al ser del alto riesgo cardiovascular, podría tener alterada la capacidad de autorregulación renal y, por lo tanto, extensos periodos de hipotensión podrían contribuir a efectos renales adversos. Serán necesarios más estudios para confirmar este aspecto, que no necesariamente puede aplicarse por similitud a los inhibidores directos de la renina o los antialdosterónicos. Otra limitación del estudio es que la mayoría de los participantes no tenían enfermedad renal avanzada ni macroalbuminuria, por lo que los resultados sólo pueden aplicarse a pacientes con proteinuria <1 g/día. Igualmente, una minoría tenía nefropatía diabética, por lo que, de la misma manera, los resultados no son trasladables a todos los diabéticos. Sin embargo, los efectos contrapuestos en el FG y en la proteinuria han sido inesperados y necesitan más estudios para ser confirmados.