

## ¿Cuál es el efecto a largo plazo del telmisartán sobre el filtrado glomerular y la proteinuria, en pacientes sin albuminuria?

Mann JF, Schmieder RE, Dyal L, McQueen MJ, Schumacher H, Pogue J et al. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151(1):1-10.

Análisis crítico: Margarita Delgado Córdova<sup>1</sup>, Fernando J. García López<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid. <sup>2</sup> Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo multicéntrico controlado y aleatorizado, doble ciego, con seguimiento de 4 años. El artículo presente es un análisis secundario del ensayo TRANSCEND centrado en las variables renales.

### ■ Asignación

- Aleatoria, con una asignación centralizada mediante un sistema telefónico automático, estratificada por hospital o consulta.

### ■ Enmascaramiento

- Doble ciego, de modo que tanto el paciente como el investigador desconocían el tratamiento recibido.

### ■ Ámbito

- Seiscientos centros de 40 países.

### ■ Pacientes

- Se incluyeron pacientes con 55 años o mayores con intolerancia a inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) con enfermedad cardiovascular o diabetes que presentaban lesiones en órganos diana pero sin proteinuria o insuficiencia cardíaca. Se definió la intolerancia a IECA como su interrupción por algún efecto médico adverso. Se excluyeron pacientes con macroalbuminuria, cociente albúmina/creatinina en orina (UACR) superior a 33,98 mg/mmol, creatinina sérica superior a 3 mg/dl, hipersensibilidad a antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), valvulopatías cardíacas, pericarditis constrictiva, revascularización cardíaca los 3 meses previos, síncope no explicados, presión arterial (PA) sistólica  $\geq 160$  mmHg, hemorragia subaracnoidea, alteración hepática y estenosis significativa de la arteria renal.

### ■ Intervenciones

- Tras una fase de «rodaje» en la que los pacientes recibieron en régimen de simple ciego (el paciente desconocía el tratamiento, no el médico), una

semana de placebo y telmisartán a dosis de 80 mg/día durante 2-3 semanas, se excluyó al 11,1% debido a escaso cumplimiento, retirada del consentimiento, cifras elevadas de creatinina y potasio u otras causas menores. Los 5.926 pacientes restantes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: telmisartán, 80 mg/día y placebo correspondiente, idéntico al telmisartán en color, forma y gusto, además del tratamiento habitual.

### ■ Variables de resultado

Variable primaria: una variable compuesta por la necesidad de diálisis o de trasplante renal, la duplicación de la creatinina plasmática y muerte. Tras un análisis intermedio, se observó que el número de muertes cuadruplicaba el número de los demás componentes de la variable compuesta, por lo que se estableció la muerte como la variable de resultado principal y la variable compuesta como variable de resultado secundaria.

Otras variables secundarias: cociente albúmina/creatinina en orina (UACR); cambios en el filtrado glomerular (FGR), calculado con la fórmula de MDRD-4, y progresión de la proteinuria.

Una junta central enmascarada al tipo de tratamiento arbitró acerca de las muertes y todas las variables de resultado.

### ■ Tamaño de la muestra

El tamaño del ensayo se calculó con respecto a la variable de resultado principal del ensayo TRANSCEND: una variable compuesta por infarto agudo de miocardio, ictus, muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

### ■ Promoción

Boehringer-Ingelheim financió el estudio; los autores declararon sus conflictos de intereses: varios habían recibido honorarios y becas. El centro coordinador del ensayo recibió, comprobó y analizó de modo independiente todos los datos.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### ANÁLISIS BASAL DE LOS GRUPOS

Los dos grupos eran homogéneos en cuanto a variables demográficas, presión arterial media, valores basales de creatinina, y de potasio, enfermedad cardiovascular, enfermedad vascular periférica y cerebrovascular, diabetes mellitus, microalbuminuria, estado de fumador y medicación.

| Variable principal  | Grupo telmisartán (n = 2.954)               | Grupo placebo (n = 2.972) |
|---|---|---------------------------|
| <b>Muerte</b>   | 364 (12,3%)                                 | 349 (11,7%)               |
| RAR (%) (IC 95%)  | -0,6% (-2,2% a 1,1%)                        |                           |
| RRR (%) (IC 95%)  | -5% (-20% a 9%)                             |                           |
| NNTH (IC 95%)   | NNTH 173 (NNTB 93 a ∞ NNTH 45) <sup>a</sup> |                           |
| <b>Duplicación de la creatinina</b>   | 56 (1,9%)                                   | 36 (1,2%)                 |
| RAR (%) (IC 95%)  | -0,7% (-1,3% a -0,1%)                       |                           |
| RRR (%) (IC 95%)  | -57% (-137% a -3%)                          |                           |
| NNTH (IC 95%)   | NNTH 147 (NNTH 1.828 a 77) <sup>a</sup>     |                           |
| <b>Variable compuesta por muerte, diálisis o duplicación de la creatinina</b> | <b>412 (13,9%)</b>                          | <b>381 (12,8%)</b>        |
| RAR (%) (IC 95%)  | -1,1% (-2,9% a 0,6%)                        |                           |
| RRR (%) (IC 95%)  | -9% (-24% a 4%)                             |                           |
| NNTH (IC 95%)   | NNTH 89 (NNTB 166 a ∞ NNTH 35) <sup>a</sup> |                           |
| <b>Cambios en el log cociente albúmina/creatinina en orina</b>                |   |                           |
| (media geométrica del cociente medida final/inicial)                          | 1,32 (1,23 a 1,41)                          | 1,63 (1,52 a 1,76)        |
| Valor de p de la comparación  | <0,001                                      |                           |

<sup>a</sup>NNTB: número necesario para tratar para obtener un beneficio; NNTH: número necesario para tratar para ocasionar un daño; ver Nota metodológica: García López F. «Intervalo de confianza del número necesario para tratar». Nefrología 2006;26(Supl 5):33. [http://www.senefrobe.org/notas\\_metodologicas\\_publico.asp](http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp), 16 de noviembre de 2006.

Se observó una correlación entre el descenso del FGR y un menor incremento de la albuminuria, sólo significativo en el grupo tratado con telmisartán. El cociente albúmina/creatinina en orina aumentó 17,6% menos por cada descenso del FGR de 1 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> a los 6 meses (p = 0,008) y aumentó un 19% menos a los 2 años (p = 0,001). El descenso del FGR se asoció con el descenso de la presión arterial.

En el análisis de subgrupos, telmisartán incrementó la incidencia de deterioro de la función renal en pacientes sin macroalbuminuria y FGR superior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mientras que redujo la incidencia de deterioro de la función renal en pacientes con microalbuminuria o FGR inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes con enfermedad vascular sin microalbuminuria, telmisartán no tuvo un efecto distinto al placebo en las variables de desenlace renales.

## ■ COMENTARIOS

Aunque múltiples ensayos controlados en pacientes con nefropatía diabética han demostrado que los ARA II disminuyen el deterioro de función renal y la necesidad de tratamiento con diálisis<sup>1,2</sup>, y también se ha comprobado que poseen un efecto beneficioso en el control de la presión arterial<sup>3</sup> y de la proteinuria<sup>4</sup>, variables consideradas como marcadoras de un beneficio renal potencial, no se conoce el impacto de estos fármacos en la progresión de la insuficiencia renal en otros pacientes. El estudio TRANSCEND presenta los resultados sobre la función renal del telmisartán en pacientes con alto riesgo vascular o con diabetes mellitus sin macroalbuminuria, con intolerancia a los IECA.

Se trata de un ensayo clínico con dos criterios importantes de calidad: la asignación aleatoria y el enmascaramiento del tratamiento, para el paciente, para el investigador, así como para el comité que arbitra sobre las variables de resultado. Entre las limitaciones del estudio se encuentra su reducida validez externa, ya que los criterios de inclusión fueron demasiado restricti-

vos, al incluir sólo a pacientes con alto riesgo cardiovascular. La medición de la creatinina sérica se hizo localmente, sin ajustarse a un patrón común (aunque este sesgo no tiene por qué favorecer a ninguno de los dos grupos en particular), y la ausencia de un período de lavado al final no permite diferenciar si el deterioro de función renal es secundario al bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (en el caso en que el deterioro hubiera sido reversible) o por una lesión estructural renal (si el deterioro hubiera sido permanente).

Los resultados de este ensayo son paradójicos. Por una parte, se produce un aumento en el número de pacientes que duplican su creatinina con el telmisartán en comparación con placebo, hallazgo claramente nocivo, aunque de significación pronóstica incierta a largo plazo, pues no tiene por qué reflejar necesariamente un aumento del riesgo de diálisis, ya que el seguimiento del ensayo fue demasiado corto para verificar esta asociación; en realidad, el aumento de la creatinina bien podría ser la consecuencia de un descenso de la presión arterial o un efecto mantenido de la disminución de la presión hidrúlica intraglomerular producida por los ARA II, con potenciales consecuencias positivas a largo plazo. Por otra parte, el telmisartán disminuye la proteinuria, que tendría potencialmente un efecto renoprotector. Ya en el ensayo ONTARGET (ensayo que combinaba IECA con ARA II) se observó el fenómeno contradictorio de que la combinación de IECA con ARA II producía un aumento de los sucesos con diálisis o con duplicación de la creatinina, en comparación con el tratamiento aislado con IECA o con ARA II, mientras que disminuía en mayor grado la proteinuria<sup>5</sup>. Esto puede cuestionar la idea predominante del supuesto beneficio de la reducción de la proteinuria en el desenlace futuro de la función renal.

Los resultados de los análisis de subgrupos de este ensayo, en particular que los efectos adversos del telmisartán sobre el FGR se centran más en el grupo sin microalbuminuria y con FGR previo superior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mientras que en aquellos con microalbuminuria y FGR previo inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> no deben tomarse como prueba que ayude a resolver la paradoja, en el sentido de favorecer un beneficio hipotético del telmisartán: se trata de un hallazgo fruto de un análisis de subgrupos, cuya validez debe limitarse a generar hipótesis que deberán contrastarse en estudios futuros.

En resumen, los hallazgos renales del ensayo TRANSCEND no demuestran un beneficio de un ARA II, telmisartán, sin IECA, en las variables de desenlace renales en pacientes con riesgo vascular sin microalbuminuria. Habrá que evaluar con un tiempo de seguimiento más prolongado la significación clínica del efecto perjudicial del telmisartán sobre la duplicación de la creatinina y la significación clínica del efecto del telmisartán sobre la reducción de la proteinuria.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al., Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
2. 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.
3. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008;148:16-29.
4. 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.
5. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al., ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El telmisartán no produce un beneficio clínico en lo que respecta a las variables de desenlace renales en pacientes con riesgo vascular sin microalbuminuria. La significación clínica de los efectos del telmisartán al aumentar los casos con duplicación de la creatinina y al reducir la proteinuria deberá evaluarse en estudios ulteriores con un seguimiento prolongado.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Enfermedad renal crónica.

**Tema:** Antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

**Palabras clave:** Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Riesgo cardiovascular. Microalbuminuria. Telmisartán. Filtrado glomerular renal. Proteinuria.

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Alto.

**GRADO de RECOMENDACIÓN:** Débil.

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos, alta, moderada, baja y muy baja, y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).