

Telmisartán, Ramipril o la combinación de ambos en los pacientes de alto riesgo de episodios vasculares

López Álvarez, Xosé Luís.
López González, Ana.

The New England Journal of Medicine: Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. The ONTARGET Investigators*. April 10, 2008 vol. 358 no.

Cad Aten Primaria
Año 2009
Volume 16
Páx. 162-163

Admitido para publicación en abril 2009

INTRODUCCIÓN

Existen alrededor de 150000 pacientes en donde en ensayos controlados y aleatorizados anteriores se demostró que:

- 1) Los IECAS reducen la mortalidad y morbilidad por infarto de miocardio, ictus e insuficiencia cardíaca en los pacientes con insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda, enfermedad vascular previa o diabetes de alto riesgo.
- 2) Los ARA-II comparado con placebo disminuyen la tasa de mortalidad u hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con baja fracción de eyección e insuficiencia cardíaca que no toleran IECAS o ya tratados con IECAS.
- 3) Los ARA-II comparado con B-Bloqueantes disminuyen los eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo (hipertensión arterial e hipertrofia de ventrículo izquierdo). En otras poblaciones de alto riesgo, el papel de los ARA-II solos o en combinación con IECAS tienen un papel desconocido.
- 4) No está claro en la literatura si añadir ARA-II a los pacientes tratados con IECAS o utilizar ARA-II como alternativa a los IECAS mejora la prevención cardiovascular en otras poblaciones de riesgo.

OBJETIVOS

Evaluar si el telmisartán no era inferior al ramipril.

Evaluar si la combinación de telmisartán y ramipril era superior al ramipril sólo como tratamiento preventivo de los accidentes vasculares en pacientes de alto riesgo que presentan una enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus pero que no padecen insuficiencia cardíaca.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO: Ensayo clínico aleatorio a doble ciego con una duración de 56 meses.

POBLACIÓN DE ESTUDIO: Pacientes con una media de edad de 66 años, (27% mujeres) con enfermedad vascular coronaria, enferme-

dad vascular periférica o cerebrovascular o diabetes mellitus con afectación de órganos diana.

Los pacientes que no toleraron IECAS fueron asignados a recibir telmisartán o placebo aleatoriamente

VARIABLES ANALIZADAS

Edad, sexo, grupo étnico, presión arterial, frecuencia cardíaca, índice de masa corporal (IMC), niveles de glucosa plasmática basal, colesterol total, triglicéridos, niveles de potasio, tabaquismo, antecedentes clínicos e intervenciones anteriores de cirugía de derivación aortocoronaria y angioplastia coronaria.

VARIABLE PRINCIPAL

La variable principal es una variable compuesta de mortalidad por causas cardiovasculares, infarto de miocardio, ictus u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

VARIABLES SECUNDARIAS

Fueron la aparición de insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, fibrilación auricular, demencia o deterioro cognitivo, nefropatía y procedimientos de revascularización. La mortalidad por cualquier causa o por causas distintas de las enfermedades cardiovasculares, la angina de pecho, los accidentes isquémicos transitorios, la aparición de hipertrofia ventricular izquierda, las complicaciones microvasculares de la diabetes, los cambios en el índice tobillo-brazo de la tensión arterial y las neoplasias nuevas fueron también variables.

MÉTODOS

Tras un periodo de preinclusión de 3 semanas con un simple ciego, de 29019 pacientes se excluyeron 3399 pacientes (debido a cumplimiento terapéutico insuficiente, hipotensión sintomática, nivel elevado de potasio, etc.) quedando 25620 pacientes estratificados:

En las primeras dos semanas:

- 8542 recibieron 80 mg de telmisartán/ día.

- 8576 recibieron 5 mg de ramipril/día. Después de 2 semanas recibieron 10 mg de ramipril/día.
- 8502 recibieron la combinación de ambos.

Se realizaron visitas cada 6 semanas y posteriormente cada 6 meses hasta la finalización del estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una "regresión COX para comparar las 2 hipótesis:

- 1) La no inferioridad del telmisartán frente al ramipril.
- 2) Si la combinación de ramipril y telmisartán es superior a ramipril sólo.

RESULTADOS I

En 25577 pacientes (99,8%) el seguimiento se realizó hasta que se produjo un acontecimiento primario o hasta el final del estudio (mediana: 56 meses).

TABLA 1

Resultados de la variable principal

	Ramipril (n=8576)	Telmisartán (n=8542)	T+R (n=8502)
VARIABLE PRINCIPAL	1412 pacientes (16,5%)	1423 pacientes (16,7%)	1386 pacientes (16,3%)

En la variable principal no hubo diferencias significativas entre telmisartán frente a ramipril (RR:1,01; IC: 0,94-1,09; p<0,05) y tampoco hubo diferencias significativas en la terapia combinada frente a ramipril (0,99; IC: 0,92-1,07; P<0,05).

No hubo diferencias significativas en las variables secundarias estudiadas excepto en la disfunción renal. Se observó que el grupo del telmisartán frente a ramipril presentaban un riesgo relativo similar de disfunción renal (1,04; IC: 0,96-1,14; P<0,05) mientras que la terapia combinada aumentaba el riesgo relativo de disfunción renal (1,33; IC: 1,22-1,44; P<0,05). El número de diálisis fue similar en el grupo del ramipril y el telmisartán con 48 pacientes (0,6%) y 52 pacientes (0,6%) aumentando en la terapia combinada con 65 pacientes (0,8%) P=0,10.

TABLA 2

Resultados de la variable secundaria disfunción renal

	Telmisartán vs. Ramipril RR (CI: 95%)	Terapia de combinación vs. RamiprilRR (CI:95%)
VARIABLE SECUNDARIA Y DISFUNCIÓN RENAL	1.04 (CI:0.96–1.14)	1.33 (CI:1.22–1.44)

A las 6 semanas el grupo del ramipril redujo la presión arterial (6,4/4,3 mm Hg), el telmisartán 7,4/5,0 mm Hg) y la terapia combinada (9,8/6,3 mm Hg). Finalmente la terapia combinada (T+R en su dosis completa) fue la que más redujo la presión arterial (2,4/1,4 mm Hg) en comparación con el telmisartán sólo (0,9/0,6mm Hg) y

el ramipril sólo, pero no se tradujo en una reducción de la variable principal. No obstante, hizo que aumentara significativamente el riesgo de hipotensión, síncope, disfunción renal e hiperpotasemia, con un mayor riesgo de disfunción renal con necesidad de diálisis.

TABLA 2

Efectos secundarios y causas de abandono del tratamiento

	Ramipril (n=8576) vs Telmisartán (n=8542) RR	Valor de p	T+R (n=8502) RR	Valor de p
Síntomas de hipotensión	1,54	<0,001	2,75	<0,001
Síncope	1,27	0,49	1,95	0,03
Tos	0,26	<0,001	1,10	0,19
Angioedema	0,4	0,01	0,73	0,30

DISCUSIÓN

Los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina ya habían demostrado ser beneficiosos en pacientes de alto riesgo cardiovascular y en diabéticos con afectación de órgano diana (HOPE1), pero no conocíamos el efecto que podían tener los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

El telmisartán no fue superior al ramipril para la variable principal aunque descendió más la tensión arterial. En comparación con el grupo tratado con ramipril, el que recibió el telmisartán presentó un número significativamente menor de efectos secundarios (tos o angioedema) pero más síntomas de hipotensión (aunque no de síncope).

CONCLUSIÓN

Este estudio demostró que los pacientes con enfermedad vascular coronaria, enfermedad vascular periférica o cerebrovascular o diabetes mellitus con afectación de órganos diana, el telmisartán no es más eficaz que el ramipril y que la adición de un ARA-II a un IECA empeora el pronóstico de estos pacientes de alto riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S y col. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
2. Pfeffer M y col. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349:1893-906.
3. Dickstein K y col. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60.
4. Cohn J y col. A randomized trial of the angiotensinreceptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667-75.
5. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 356:860.
6. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velásquez 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.