

Nuevos estudios en hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2. Aportaciones del estudio ONTARGET

Mariano de la Figuera Von Wichmann
EAP Sardenya. Barcelona

La Agencia Europea del Medicamento-European Medicines Agency (EMA), en uno de sus informes emitidos en octubre de 2009¹, aprobó una nueva indicación del antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA II) telmisartán: «Prevención cardiovascular: reducción de la morbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifiesta (historia de enfermedad coronaria o ictus, o enfermedad vascular periférica) o diabetes tipo 2 con lesión de órgano diana documentada». Pocos meses antes, la Food and Drug Administration (FDA) norteamericana había establecido una indicación similar de telmisartán en pacientes que no toleraban los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)².

¿CUÁLES SON LAS EVIDENCIAS FUNDAMENTALES EN LAS QUE SE BASAN AMBAS ORGANIZACIONES PARA ESTABLECER UNA INDICACIÓN TAN IMPORTANTE?

La respuesta son los estudios ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial)³ y TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease)⁴.

El estudio ONTARGET es uno de los ensayos clínicos de morbimortalidad más ambiciosos de los realizados hasta la actualidad y el más importante de los llevados a cabo con ARA II. Su diseño pretende contestar a un buen número de preguntas relacionadas con la prevención cardiovascular (CV) y renal en pacientes de alto riesgo. Una de ellas, sin duda la que suscitó más expectativas, era evaluar los beneficios potenciales de una doble inhibición del sistema renina-angiotensina (SRA) mediante la combinación de un ARA II (telmisartán) y ramipril, este último como paradigma de los IECA. No olvidemos que ramipril fue el fármaco utilizado en el estudio HOPE⁵.

El estudio ONTARGET incluyó a más de 25.000 pacientes de alto riesgo CV, que fueron aleatorizados a recibir, durante casi cinco años, telmisartán (80 mg/día), ramipril (10 mg/día) o la combinación de ambos fármacos, en un diseño doble ciego.

Los pacientes de alto riesgo CV constituyen un porcentaje considerable de los sujetos incluidos en diferentes estudios realizados en nuestro país⁶, por lo que, con esta premisa, los resultados del ONTARGET podrían ser aplicables a la práctica clínica, con las reservas que supone la selección de pacientes de un ensayo clínico. En efecto, un análisis detallado de la muestra del estudio ONTARGET revela un elevado porcentaje de pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria (74%), ictus (21%) y diabetes mellitus (37%).

En relación con la incidencia de la variable primaria compuesta (muerte CV, infarto de miocardio, ictus u hospitalización por insuficiencia cardíaca), telmisartán demostró ser tan eficaz como ramipril, con mejor tolerabilidad y menor tasa de abandonos. El análisis de los resultados demuestra que se cumplieron todos los requisitos estadísticos de no inferioridad entre ambos fármacos. El análisis de subgrupos (p. ej., pacientes con diabetes mellitus o sin ella) no demostró diferencias a favor de telmisartán o ramipril. Por otra parte, la combinación de estos fármacos (telmisartán [80 mg/día] + ramipril [10 mg/día]), en comparación con las monoterapias, no se asoció con ningún efecto beneficioso sobre el pronóstico CV de este tipo de pacientes, además de presentar una mayor incidencia de efectos adversos, entre ellos, la hipotensión arterial y el síncope.

En el estudio sobre variables renales⁷, el objetivo primario estaba constituido por una variable compuesta de la duplicación de la creatinina sérica, la necesidad de diálisis y la muerte. La función renal se calculó mediante la ecuación del MDRD y la albuminuria mediante el cociente albúmina/creatinina basal, a los dos años y en la penúltima visita.

En este subestudio, la combinación de ambos fármacos tuvo un efecto beneficioso sobre la proteinuria, una de las variables intermedias más importantes en prevención CV. Sin embargo, sobre otros importantes parámetros de la función renal (como es el filtrado glomerular) los efectos fueron negativos. De hecho, en este subestudio sobre eventos renales se observó una mayor incidencia de diálisis aguda con la doble inhibición.

Otra de las enseñanzas del estudio ONTARGET está relacionada con el valor predictivo de la presión arterial (PA) basal y durante el curso del ensayo. Así, en relación con el riesgo de infarto de miocardio, éste no aumentaba en función de las cifras basales de PA sistólica (PAS) y tampoco se modificaba por los cambios subsiguientes. Por contra, el riesgo de ictus aumentaba de forma progresiva con el incremento de la PAS basal (p para la tendencia $< 0,0001$) y disminuía con la reducción posterior de la PA. Además, en pacientes con cifras basales de PAS menores de 130 mmHg, tras los ajustes oportunos, la mortalidad CV aumentaba, con reducciones posteriores de las cifras de PAS ($p < 0,0001$). Se observó una curva en J (nadir sobre los 130 mmHg) en relación todos los eventos, excepto con el ictus⁸.

El estudio TRANSCEND es un ensayo clínico de morbimortalidad que incluyó a casi 6.000 pacientes de alto riesgo con enfermedad CV previa o diabetes con afectación de órganos diana, pero sin macroalbuminuria ni insuficiencia cardíaca, y con antecedentes de intolerancia a IECA. El porcentaje de pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, ictus y diabetes fue similar a los ya referidos para el estudio ONTARGET. Los pacientes fueron asignados, en un diseño doble ciego, a recibir telmisartán (80 mg/día) o placebo, y fueron seguidos durante 56 meses. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de la variable principal compuesta, pero sí en la secundaria (muerte CV, infarto de miocardio o ictus) a favor de telmisartán ($p = 0,048$).

Dos subestudios posteriores han analizado los cambios en la masa del ventrículo izquierdo y en la prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI). En el ONTARGET, la prevalencia de HVI al inicio del ensayo era del 12,4%. Durante el seguimiento, la incidencia de nuevos casos de HVI fue menor en los grupos asignados a telmisartán y a la combinación con ramipril, en comparación con el grupo de ramipril, si bien las diferencias no alcanzaron la significación estadística. La HVI incidente se asoció con un aumento del riesgo de presentación de eventos (*hazard ratio* [HR]: 1,77; IC 95%: 1,50-2,07). En el TRANSCEND, la prevalencia basal de HVI era del 12,7%, y se redujo en ma-

yor medida con telmisartán en comparación con placebo (10,5 y 9,9% frente a 12,7 y 12,8% tras dos y cinco años, respectivamente; *odds ratio*: 0,79; IC 95%: 0,68-0,91; $p = 0,0017$). Hubo menos casos de HVI incidente en el grupo asignado a telmisartán frente a placebo ($p = 0,0001$)⁹. En un subgrupo de 287 pacientes del estudio ONTARGET, analizados mediante cardiioresonancia, se ha observado que telmisartán y ramipril tienen un efecto similar sobre la masa y el volumen del ventrículo izquierdo, mientras que la combinación de ambos fármacos no es más eficaz sobre estas variables¹⁰.

Una de las más recientes aportaciones de los estudios ONTARGET y TRANSCEND está relacionada con la epidemiología CV. En efecto, uno de los subestudios preespecificados ha demostrado que la presencia de disfunción eréctil es un potente predictor de mortalidad total (HR: 1,84; $p = 0,005$) y de la variable principal combinada (1,42; $p = 0,029$). Sin embargo, ninguno de los fármacos utilizados (ramipril, telmisartán) mejoró la disfunción eréctil¹¹.

¿CUÁLES SON LAS PRINCIPALES ENSEÑANZAS DE ESTOS ESTUDIOS?

En primer lugar, que los pacientes de alto riesgo se benefician del bloqueo del SRA tanto con IECA (ramipril) como con ARA II (telmisartán). Esto justifica que ambos fármacos tengan una especial indicación en pacientes como los incluidos en los estudios HOPE, ONTARGET y TRANSCEND. En la tabla 1 se muestran las indicaciones aprobadas para cada uno de los ARA II existentes en España, entre las que destaca telmisartán como el único en la prevención CV.

Sin embargo, la combinación de IECA y ARA II debe desaconsejarse en estos pacientes de alto riesgo vascular por la ausencia de beneficios y el mayor riesgo de efectos secundarios y eventos CV y renales. Una revisión reciente, que incluyó 70 ensayos clínicos con diversas combinaciones de inhibidores del SRA, concluye que algunos de los beneficios observados sobre algunas variables intermedias (como la proteinuria) deben ser confirmados en estudios de morbimortalidad¹².

En segundo lugar, que una reducción excesiva de la PA (especialmente el componente sistólico) puede comportar riesgos en pacientes con enfermedad aterotrombótica. En este sentido, la revisión de las recientes Guías de las Sociedades Europeas de HTA y Cardiología recomienda prudencia en estos casos, así como plantear unos objetivos de control tensional en los diabéticos entre 130-139/80-85 mmHg¹³.

Tabla 1: Telmisartán frente al resto de ARA II

	Losartán	Eprosartán	Irbesartán	Olmesartán	Valsartán	Candesartán	Telmisartán
Hipertensión	●	●	●	●	●	●	●
Tratamiento de nefropatía diabética con HTA	●		●				
Prevención de ictus en HVI con HTA	●						
Prevención cardiovascular							●
Diabetes tipo 2 con daño orgánico							●
Enfermedad cardiovascular aterotrombótica							●
- Cardiopatía isquémica							●
- Arteriopatía periférica							●
- Ictus							●
Infarto de miocardio reciente*					●		
Insuficiencia cardíaca (o disfunción IV)	●				●	●	

*Tratamiento de pacientes clínicamente estables con insuficiencia cardíaca sintomática o disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo después de un infarto de miocardio reciente.

ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/opinion/Micardis_67693409en.pdf.
2. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM176227.pdf>.
3. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
4. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.
5. The 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.
6. Martín-Baranera M, Campo C, Coca A, De la Figuera M, Marín R, Ruilope LM, en representación del Grupo de Investigadores DICOPRESS. Estratificación y grado de control del riesgo cardiovascular en la población hipertensa española. Resultados del estudio DICOPRES. *Med Clin (Barc)* 2007;129:247-51.
7. Mann JFE, 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.
8. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al.; ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009;27:1360-9.
9. Verdecchia P, Prestidigitación P, Mancia G, Fagard R, Trimarco B, RE Schmieder, et al.; ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Effects of telmisartan, ramipril, and their combination on left ventricular hypertrophy in individuals at high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease. *Circulation* 2009;120:1380-9.