

Eficacia de telmisartán, ramipril y la combinación de ambos en la función renal en pacientes de alto riesgo vascular: mejor cada uno por separado

Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al; on behalf of the 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.

Objetivo. Investigar los efectos renales de ramipril (inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA]), telmisartán (antagonista del receptor de la angiotensina II [ARAI]) y su combinación en pacientes de alto riesgo vascular.

Diseño y emplazamiento. El presente estudio es un subanálisis preestablecido del ensayo clínico ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) cuyos resultados sobre la morbilidad cardiovascular se publicaron en abril del 2008¹.

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, internacional y multicéntrico en el que participaron investigadores del ámbito hospitalario y de atención primaria de 40 países de los 5 continentes.

Población de estudio. Se incluyeron un total de 29.019 pacientes mayores de 55 años y de alto riesgo vascular por presentar enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o diabetes mellitus con afectación de órganos diana.

Intervención. Durante 3 semanas todos los pacientes recibieron, en un diseño simple ciego, ramipril 5 mg/día y telmisartán 40 mg/día con objeto de evaluar la tolerabilidad y la función renal. En esta fase se excluyeron 3.399 casos (1.123 por incumplimiento terapéutico, 597 por abandono voluntario del estudio, 492 por síntomas de hipotensión, 223 por hiperpotasemia, 64 por elevación de la creatinina, 27 fallecieron y 872 por razones diversas).

Finalmente, 25.620 pacientes fueron aleatorizados mediante un sistema centralizado. Unos 8.500 pacientes, aproximadamente, fueron asignados a uno de los siguientes grupos: ramipril 10 mg/día, telmisartán 80 mg/día y la combinación ambos. El seguimiento se prolongó durante 56 meses. Solamente 43 pacientes fueron pérdidas de seguimiento.

Medición del resultado. En el presente estudio la variable primaria fue la combinación de diálisis, duplicación de la creatinina sérica y muerte. También se analizaron los cambios de marcadores intermedios, como el filtrado glomerular (FG) —estimado a través de la ecuación MDRD— y la excreción urinaria de albúmina (EUA).

Resultados principales. La incidencia de la variable primaria fue similar en los pacientes del grupo telmisartán ($n = 1.147$; 13,4%) y ramipril ($n = 1.150$; 13,5%) y mayor con la combinación ($n = 1.233$; 14,5%; hazard ratio [HR]: 1,09; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,01-1,18; $p = 0,037$). En relación con las variables renales, la incidencia fue similar con telmisartán ($n = 189$; 2,21%) y ramipril ($n = 174$; 2,03%), y superior con la combinación ($n = 212$; 2,49%; HR: 1,24; 1,01-1,51; $p = 0,038$). El FG disminuyó más con la combinación (-6,11 ml/min/1,73 m²) que con ramipril ($p < 0,0001$). El incremento de la EUA fue menor con la combinación y con telmisartán que con ramipril ($p = 0,004$ y $0,001$, respectivamente).

Un total de 784 pacientes abandonaron el estudio por hipotensión arterial (406 con la combinación, 229 con telmisartán y 149 con ramipril).

Conclusión. En pacientes de alto riesgo vascular, los efectos renales del ARAII telmisartán son similares al del IECA ramipril. Aunque la combinación reduce la proteinuria en mayor grado que la monoterapia, el pronóstico renal es peor con el bloqueo dual.

Comentario

Los IECA y los ARA II tienen reconocidos efectos antiproteinúricos, tanto en pacientes diabéticos como en hipertensos. Ello se debe a la reducción per

se de la presión arterial, pero también a la inhibición del sistema renina angiotensina (SRA). Por ello, se ha postulado que una inhibición del SRA más completa y a 2 niveles (ECA y receptor AT1), podría tener un mayor efecto sobre la EUA, considerada un buen marcador de disfunción renal y, a su vez, un excelente predictor de complicaciones cardiovasculares (CV). Hasta el presente estudio, los ensayos clínicos eran escasos y de corta duración.

El estudio ONTARGET es uno de los ensayos clínicos de morbilidad más ambiciosos de los realizados hasta la actualidad. Su diseño pretendía contestar a un buen número de preguntas relacionadas con la prevención CV y renal en pacientes de alto riesgo. Una de ellas, si duda la que suscitó más expectativas, era evaluar los beneficios potenciales de una doble inhibición del SRA mediante la combinación de telmisartán y ramipril, este último como paradigma de los IECA. No se debe olvidar que ramipril fue el fármaco utilizado en el estudio HOPE². Los pacientes de alto riesgo CV constituyen un porcentaje considerable de los sujetos incluidos en diferentes estudios realizados en nuestro país³, por lo que, con esta premisa, los resultados del ONTARGET se podrían aplicar 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 (74%) con antecedentes de enfermedad coronaria y, por el contrario, solamente un 4% presentaba macroalbuminuria.

En el presente artículo se demuestra que la combinación de un IECA y un ARAII (ambos a dosis plenas) tiene un efecto beneficioso sobre una de las variables intermedias en prevención CV, como es la proteinuria. Sin embargo, sobre otros importantes parámetros de la función renal (como es el FG) los efectos son negativos. En la primera publicación del estudio ONTARGET, la combinación de estos fármacos, en comparación con la monoterapia, no se asoció a 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 síncope¹. En este subestudio sobre eventos renales se observó una mayor incidencia de diálisis aguda con la doble inhibición. Por todo ello, la combinación de IECA y ARAII se debe desaconsejar en pacientes de alto riesgo vascular como los incluidos en el ONTARGET.

Finalmente, los beneficios renales de telmisartán y ramipril fueron similares, aunque la tolerabilidad del ARAII fue mejor, lo que también corrobora lo observado en la publicación del ONTARGET global¹.

Mariano de la Figuera von Wichmann

CAP La Mina. Sant Adrià de Besòs. Barcelona. España.

Bibliografía

1. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. The ONTARGET Investigators. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
2. 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.
3. 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.