

ARA II no son superiores a IECA en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

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

Pregunta de investigación:

¿Presenta telmisartán la misma eficacia que ramiprilo en la prevención de eventos vasculares en pacientes con alto riesgo cardiovascular (CV)? ¿Es más eficaz la terapia combinada de ramiprilo/telmisartán?

Método:

Diseño: Ensayo clínico aleatorizado en dos ramas: un estudio de no inferioridad (telmisartán vs ramiprilo) y un estudio de superioridad (telmisartán/ramiprilo vs ramiprilo).

Aleatorización: Asignación por bloques mediante servicio telefónico automatizado

Enmascaramiento: doble ciego

Seguimiento: 56 meses de media. 99,8% de pacientes. Por protocolo.

Ámbito: Centros de 40 países.

Pacientes: 25.620 pacientes de alto riesgo cardiovascular mayores de 55 años: enfermedad coronaria, periférica o cerebrovascular o diabetes con lesión en órgano diana.

Criterios de exclusión: baja adherencia, hipersensibilidad/intolerancia a IECAs o ARA II, insuficiencia cardiaca, enfermedad cardiaca congénita, hipotensión sintomática, hipertensión tratada no controlada, hiperpotasemia, niveles altos de creatinina, disfunción hepática.

Intervención: 8.576 recibieron 10mg de ramiprilo, 8.542 recibieron 80 mg de telmisartán y 8.502 la combinación de telmisartán 80 mg mas ramiprilo 10mg

Discontinuaciones: 21% en Telmisartan por síntomas hipotensores, 23,7% en ramipril por tos y angioedema y 22,7% en la combinación por síntomas hipotensores, diarrea e insuficiencia renal.

Variable principal compuesta: muerte CV, infarto agudo de miocardio (IAM), ictus y hospitalización por insuficiencia cardiaca.

Variable secundaria compuesta: muerte CV, IAM e ictus.

Tasa de Eventos					
	Ramipri lo	Telmisar tán	Ramip + Telmis	HR* (p)	HR** (p)
V. Principal	16,5%	16,7%	16,3%	NS	NS
V. Secund.	14,1%	13,9%	14,1%	NS	NS
Tos	4,2%	1,1%	4,6%	0,26 (<0.001)	NS
Angio- edema	0,3%	0,1%	0,2%	0,4 (=0.01)	NS
Hipoten- sión	1,7%	2,7%	4,8%	1,54 (<0.001)	2,75 (<0.001)

* Telmisartán vs ramiprilo ** Combinación vs ramiprilo

Otras variables: insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, nefropatía, muerte por cualquier causa o por causa no CV, angina, accidente isquémico transitorio, hipertrofia del ventrículo izquierdo, etc.

Resultados: Telmisartán no fue inferior a ramiprilo respecto a la variable principal y variables secundarias. En el grupo telmisartán hubo menor incidencia de tos y angioedema pero más episodios de hipotensión. La combinación telmisartán/ramiprilo no fue superior a ramiprilo en ninguna de las variables de eficacia y se asoció a un mayor riesgo de disfunción renal (p<0.001), hiperpotasemia (p<0.001) e hipotensión (p=0.03).

Conclusión de los autores: En pacientes de alto riesgo vascular, telmisartan es una alternativa igual de eficaz a ramiprilo en la reducción de la morbimortalidad CV y produce menos angioedema. La combinación telmisartán/ramiprilo se asocia a más efectos adversos sin aportar beneficios sobre ramiprilo solo.

Fuente de financiación: Boehringer Ingelheim, Heart & Stroke Foundation (Ontario), Canadian Institute Health Research.

Comentario: Hasta la publicación del estudio ONTARGET, los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) no se habían mostrado superiores a los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECAs) en pacientes con insuficiencia cardiaca, nefropatía diabética o postinfartados en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular (CV). Permanecía la duda de saber si ocurría lo mismo en pacientes de alto riesgo CV sin eventos previos ya que nunca habían sido comparados directamente (1). El estudio ONTARGET muestra ahora que los ARA II tampoco son más eficaces que IECAs en este tipo de pacientes y confirma el perfil de efectos adversos que ya conocíamos: más tos y angioedema con IECAs y más episodios de hipotensión con ARA II.

En lo que respecta a la terapia combinada, la adición de ARA II a IECAs no conlleva ventajas en la reducción de eventos y se asocia a una mayor incidencia de efectos adversos graves, tal y como ya se había mostrado anteriormente (2) lo cuál la hace no recomendable en este tipo de pacientes.

A pesar de la consistencia de estos resultados con los estudios previos, no podemos pasar por alto el elevado porcentaje de discontinuaciones en el estudio ONTARGET (23,7% en el grupo ramiprilo, 21,0% en el grupo telmisartán y 22,7% en el grupo de la terapia combinada) que podría haber contribuido a disminuir las diferencias entre grupos. También resulta sospechoso el hecho de que la variable principal elegida no coincida con la del estudio HOPE (muerte CV, IAM o ictus), donde se establecieron los beneficios del tratamiento de referencia (ramiprilo) frente al cuál se quiere demostrar la no inferioridad (3).

El estudio ONTARGET no ha intentado probar que existan ventajas de ARA II frente a IECAs en pacientes de alto riesgo CV. Probablemente, el diseño como un estudio de no inferioridad se realizó teniendo en cuenta estas expectativas. Sin embargo, la promoción sesgada por la industria de este estudio podría estar haciendo llegar a los facultativos el mensaje contrario.

MENSAJE PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA: IECA es el tratamiento de elección en pacientes que requieren un inhibidor del sistema renina-angiotensina. El tratamiento con ARA II debería considerarse como alternativa en pacientes con intolerancia a IECAs.

Bibliografía:

- 1 Farmacia Atención Primaria 2007;5:55-65.
2. N Engl J Med 2003;349:1893-906.
3. N Engl J Med 2000;342:145-53.

Cumple 19 de 22 criterios CONSORT NO INFERIORIDAD.

T. Mesh: ACE inhibitors, Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers, Cardiovascular Diseases, Vascular Events.

Autores: Rocío Fernández Urrusuno y Elena Hevia Alvarez

Revisor: Maria de la O Carballo Camacho