

## **Implicaciones clínicas del programa ONTARGET en pacientes con cardiopatía isquémica crónica**

Rafael Vidal-Pérez y José R. González-Juanatey

Servicio de Cardiología. Departamento de Medicina. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

Las guías de práctica clínica indican que en la estrategia terapéutica de la gran mayoría de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica (CIC) debe incluirse un fármaco que bloquee el sistema renina-angiotensina, con preferencia por los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), que se sustituirán en casos de intolerancia por un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA-II).

Los resultados del programa ONTARGET demostraron en una población de alto riesgo, en su mayoría con CIC, que el tratamiento con telmisartán (80 mg/día) era equivalente a ramipril (10 mg/día) en cuanto a pronóstico cardiovascular, aunque con una mejor tolerabilidad, y que la combinación de ambos fármacos no era superior a la monoterapia con ramipril y se acompañaba de más efectos adversos (hipotensión y disfunción renal).

Estos resultados indican que el telmisartán debería ser la alternativa de elección a ramipril en pacientes con CIC y que en este grupo de pacientes, además de no existir indicación para el bloqueo dual (IECA + ARA-II), deberán evitarse descensos marcados de la presión arterial.

**Palabras clave:** *Ensayos clínicos. Enfermedad coronaria. Diabetes mellitus. Hipertensión arterial sistémica. Inhibidores de la angiotensina. Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina. Presión arterial.*

### **Clinical Implications for Patients With Chronic Ischemic Heart Disease**

Clinical practice guidelines recommend that the therapeutic approach used in the vast majority of patients with chronic ischemic heart disease should include a drug that blocks the renin-angiotensin system, preferably an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor. However, if there is drug intolerance, an angiotensin-II receptor antagonist (ARA II) can be used instead. The results of the ONTARGET program show that, in a high-risk population, the majority of whom had chronic ischemic heart disease, that treatment with telmisartan, 80 mg/day, had the same effect on cardiovascular disease prognosis as treatment with ramipril, 10 mg/day, but that it was better tolerated. Moreover, combining the two drugs did not give superior results to ramipril monotherapy, and there were more adverse events (i.e., hypotension and renal dysfunction). These findings indicate that telmisartan should be the preferred alternative to ramipril as the treatment of choice for patients with chronic ischemic heart disease. Furthermore, dual blockade (i.e., with an ACE inhibitor and an ARA II) is not indicated for this group of patients, and they should avoid substantial drops in blood pressure.

**Key words:** *Clinical trials. Coronary disease. Diabetes mellitus. Systemic arterial hypertension. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Arterial blood pressure.*

### **INTRODUCCIÓN**

En 2008 se han publicado los resultados del programa ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial)<sup>1</sup>, que ha sido el último paso en el estudio del bloqueo

del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en el campo de las enfermedades cardiovasculares y ha analizado la eficacia del uso combinado e individual de fármacos que bloquean dicho sistema.

Ensayos clínicos que incluyeron hasta 150.000 pacientes ya habían demostrado de forma convincente que los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) reducían el número de muertes, infartos de miocardio, ictus e insuficiencia cardiaca entre los pacientes con insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda, enfermedad vascular aislada previa o diabetes de alto riesgo. Conocíamos que los IECA no bloqueaban de forma mantenida la produc-

Correspondencia: Dr. J.R. González-Juanatey.  
Servicio de Cardiología. Departamento de Medicina. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.  
Travesía de A Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña. España.  
Correo electrónico: jose.ramon.gonzalez.juanatey@sergas.es

**ABREVIATURAS**

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.  
 CIC: cardiopatía isquémica crónica.  
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.  
 MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial.  
 SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

ción de angiotensina II, por lo que el bloqueo directo de los receptores de la hormona (AT1) debería ser más efectivo, y además los IECA reducían la degradación de la bradicinina, lo que aumentaría la vasodilatación, pero a costa de un aumento de episodios de tos y angiedema. Por otra parte, en los pacientes con insuficiencia cardiaca se había relacionado el aumento de la angiotensina II con el empeoramiento de los síntomas a pesar del uso de IECA<sup>2</sup>. En cuanto al uso de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), se había documentado que, comparado con placebo, reducían el número de muertes u hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en pacientes con baja fracción de eyección e insuficiencia cardiaca que no toleraban un IECA<sup>3</sup> o el bloqueo dual<sup>4</sup>. En ensayos clínicos que comparaban los ARA-II y los bloqueadores beta, se había visto que los ARA-II también reducían los eventos vasculares en los pacientes de alto riesgo con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda<sup>5</sup>.

A pesar de estas evidencias, hasta la publicación del ONTARGET no existía ningún estudio que evaluara el papel de los ARA-II en pacientes con alto riesgo como una alternativa o un añadido a los IECA para la prevención de eventos cardiovasculares. Disponíamos de una base fisiopatológica y datos clínicos que indicaban que la combinación podía ser mejor que la monoterapia al impedir el escape de la génesis de angiotensina II y, por otra parte, teníamos los resultados de ensayos clínicos que demostraban que el bloqueo dual era efectivo en pacientes con insuficiencia cardiaca, aunque hasta la publicación de los resultados del estudio ONTARGET desconocíamos si el bloqueo dual podría ser efectivo también en pacientes de alto riesgo cardiovascular, en concreto diabéticos y pacientes con evento clínico aterotrombótico previo (cardiopatía isquémica, ictus o arteriopatía periférica).

### **¿QUÉ DICEN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE EL BLOQUEO DEL SRAA EN CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA?**

Se han publicado en los últimos años varias guías<sup>6,7</sup> sobre el uso del bloqueo del SRAA en pacientes con cardiopatía isquémica crónica. Las indicaciones para los fármacos que bloquean dicho sistema (IECA y

ARA-II) en esas guías se basan en los resultados de grandes ensayos clínicos, como el HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)<sup>8</sup>, EUROPA (European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease)<sup>9</sup> y PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting-Enzyme inhibition trial)<sup>10</sup>, que se han realizado en su gran mayoría incluyendo a pacientes con enfermedad coronaria crónica pero sin insuficiencia cardiaca o alteración significativa de la función ventricular izquierda, escenario muy similar al del estudio ONTARGET, como luego veremos. Estos estudios de prevención secundaria, en pacientes coronarios sin insuficiencia cardiaca previa, se habían planteado debido a los resultados observados en ensayos con IECA tras infarto agudo de miocardio (IAM) o en insuficiencia cardiaca que mostraba una reducción significativa en el riesgo de infarto o en la mortalidad cardiaca.

Resumiendo brevemente los ensayos similares al ONTARGET que analizaban el efecto de los IECA en pacientes coronarios crónicos, en el HOPE (n = 9.297) se incluyó a pacientes en alto riesgo con enfermedad cardiovascular establecida (coronaria o no) o diabetes mellitus y al menos otro factor de riesgo distinto, y se los aleatorizó a ramipril o a placebo, con un seguimiento a 5 años; se observó una reducción del 22% en el objetivo primario, compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus<sup>8</sup>. En el EUROPA (n = 12.218) se incluyó a pacientes con enfermedad coronaria estable, con un rango de riesgo amplio pero sin insuficiencia cardiaca clínica. Se los aleatorizó a perindopril o placebo, con un seguimiento de 4,2 años, y se observó una reducción del riesgo relativo de un 20% para un objetivo primario compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o parada cardiaca<sup>9</sup>. Presentaban un riesgo incluso menor los pacientes que se incluyó en el estudio PEACE (n = 8.290), individuos con enfermedad coronaria estable y función ventricular izquierda normal o ligeramente reducida. Se comparó trandolapril contra placebo en un seguimiento de unos 4,8 años, y no se encontraron diferencias significativas (el 5% de reducción) para el compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o revascularización<sup>10</sup>. En los tres estudios mencionados se documentaron reducciones significativas en la aparición de insuficiencia cardiaca en el grupo de pacientes que trataron con un IECA. La ausencia de beneficio significativo en el grupo de pacientes tratados con el IECA incluidos en el estudio PEACE puede deberse a un bajo riesgo de la población incluida. Este bajo riesgo se podría justificar por una elevada tasa de revascularización y un mejor tratamiento basal; otra característica fue que las presiones arteriales basales eran más bajas en dicho estudio (133/78 mmHg), elementos todos que reducen el riesgo absoluto de muerte cardiovascular en los pacientes de este ensayo y, por lo tanto, el posible beneficio del fármaco estudiado.

Diversos metaanálisis como el de Dagenais et al<sup>11</sup>, que agruparon los tres ensayos clínicos previamente citados, demuestran con claridad el beneficio de los IECA para reducir el riesgo de eventos vasculares graves en pacientes con aterosclerosis clínica sin evidencia de disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca, y que esos beneficios se mantienen tanto en los pacientes con riesgo intermedio como en los de alto riesgo. Según esos autores, este tratamiento se debe considerar en todo paciente con manifestaciones clínicas de aterotrombosis y en diabéticos. En ese metaanálisis se observa que el efecto beneficioso de los IECA persiste en pacientes con o sin revascularización coronaria o terapia asociada (bloqueadores beta, hipolipemiantes, antiplaquetarios).

La evidencia disponible sobre la eficacia de los ARA-II en pacientes con cardiopatía isquémica es de menor magnitud que la disponible sobre los IECA, y hasta la publicación de los resultados del estudio ONTARGET<sup>1</sup> no disponíamos de estudios comparativos entre IECA y ARA-II en pacientes de alto riesgo cardiovascular fuera del escenario de la insuficiencia cardíaca. En el estudio VALIANT (VALsartan In Acute myocardial infarction)<sup>12</sup> se documentó una eficacia similar para captopril y valsartán en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el paciente post-IAM, y se confirmó la hipótesis generada con los resultados del estudio OPTIMAAL (Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan)<sup>13</sup>, que comparó la eficacia de losartán y captopril en el mismo grupo de pacientes. En cambio, en el CHARM-Preservado<sup>14</sup> no se encontró un beneficio significativo sobre los componentes del objetivo primario (mortalidad cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca) con candesartán respecto a placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca y función ventricular conservada.

Una vez realizada una introducción sobre los resultados de los principales ensayos que sustentan las recomendaciones actuales, nos referiremos a las indicaciones del uso del bloqueo del SRAA en la cardiopatía isquémica crónica. En las guías de la ACC/AHA para el tratamiento de la cardiopatía isquémica<sup>6,15</sup> se considera indicado para el manejo de la hipertensión del paciente con angina estable, además de los bloqueadores beta, el uso de IECA o ARA-II cuando haya diabetes o disfunción sistólica ventricular izquierda (clase I, nivel de evidencia A). En ausencia de diabetes o disfunción, también estaría indicado el uso de IECA o ARA-II en combinación con los bloqueadores y las tiacidas para controlar la presión arterial (clase IIa; nivel de evidencia B). En cambio, en las guías de la Sociedad Europea<sup>7</sup> de 2006 se consideran indicados los IECA en cardiopatía isquémica crónica exclusivamente en casos de hipertensión, insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda, infarto previo con disfunción ventricular izquierda o diabetes (clase I, nivel de evidencia A);

la indicación para todos los pacientes con angina y enfermedad coronaria demostrada es de clase II, nivel de evidencia B. En ambas guías se menciona que los ARA-II son válidos en todas las situaciones en que el IECA no sea tolerado por efectos secundarios.

En cuanto al bloqueo dual, las indicaciones actuales sólo se centran en la insuficiencia cardíaca sistólica, pero hay discrepancias entre las sociedades sobre el grado de evidencia establecido. Así, para la ACC/AHA el uso combinado es clase IIb-nivel de evidencia B, mientras que en las guías europeas se indica el bloqueo dual como clase IIa-nivel de evidencia B para disminución de mortalidad y clase I-nivel de evidencia A para reducir las hospitalizaciones.

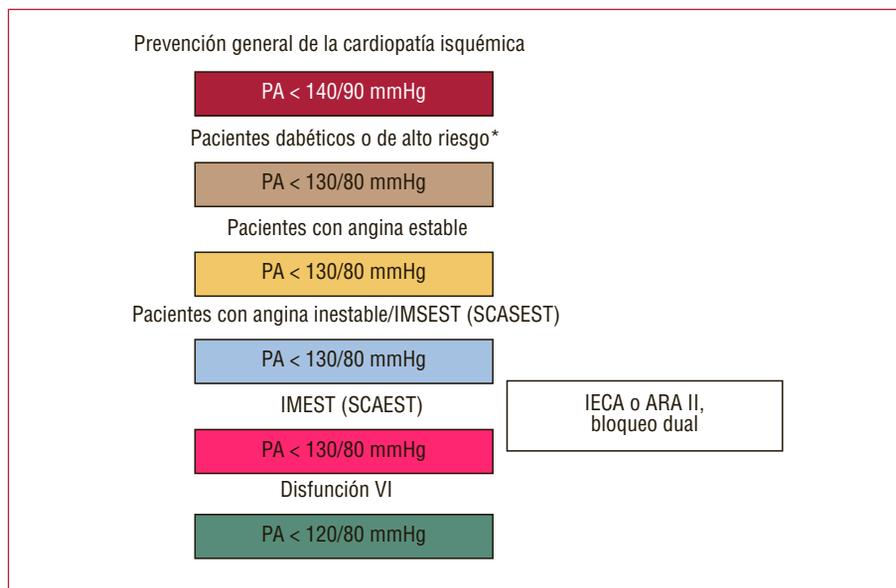
Las últimas guías publicadas sobre hipertensión, tanto las americanas<sup>6</sup> como las europeas<sup>16</sup>, establecen unos objetivos de presión arterial en isquémicos que es interesante repasar, a la luz de los resultados obtenidos en la población mayoritariamente isquémica del estudio ONTARGET (fig. 1). Como prevención general de la cardiopatía isquémica, se recomienda conseguir cifras < 140/90 mmHg; se establece una recomendación de cifras < 130/80 mmHg para la angina estable, la angina inestable y el síndrome coronario agudo con/sin elevación del segmento ST y, por último, cifras < 120/80 mmHg en caso de disfunción del ventrículo izquierdo. En cuanto al paciente diabético o de alto riesgo cardiovascular (aquí se incluyen enfermedad renal crónica y cardiopatía isquémica conocida o equivalente en forma de enfermedad carotídea, arteriopatía periférica o aneurisma de aorta abdominal), las cifras de presión deben situarse en valores < 130/80 mmHg.

## LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN EL ESTUDIO ONTARGET

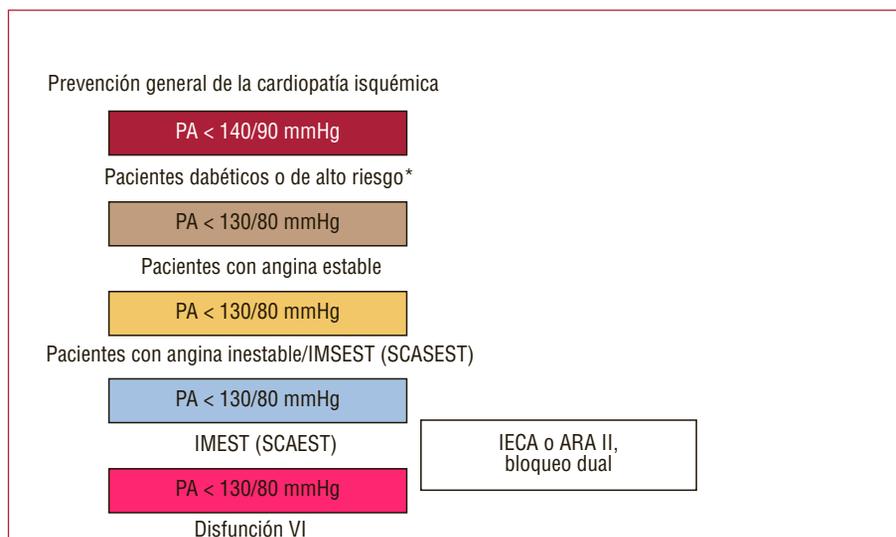
En la figura 2 se incluye el conjunto de los grandes ensayos clínicos que analizaron el efecto de los ARA-II en pacientes con enfermedad cardiovascular y renal. Como se puede ver en dicha figura, existe otro ensayo paralelo del programa ONTARGET que es el estudio TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Intolerant Patients with Cardiovascular Disease) cuyos resultados se han presentado en el Congreso Europeo de Cardiología del año 2008. En dicho estudio se han incluido 5.304 pacientes de similares características a los de ONTARGET pero intolerantes a los IECA, que han sido aleatorizados a placebo o 80 mg de telmisartán, evaluando su efecto mediante los mismos objetivos que el ensayo principal.

Tras la publicación de los resultados del estudio ONTARGET, tan sólo nos faltará conocer los del estudio I-PRESERVE en pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica preservada que cierran la más relevante investigación con estos compuestos.

El estudio ONTARGET es el último ensayo clínico



**Fig. 1.** Objetivos de presión arterial según las guías de la ACC/AHA para Prevención y Tratamiento de la Cardiopatía isquémica. \*Diabetes, enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica conocida o equivalente (enfermedad carotídea, arteriopatía periférica, aneurisma de la aorta abdominal) o Framingham > 10%.



**Fig. 2.** Principales ensayos con ARA-II publicados o en desarrollo.

sobre un ARA-II que se ha publicado<sup>1</sup>, con telmisartán en este caso; en él se ha valorado la eficacia de este fármaco en un escenario equivalente a la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica, ya que más del 70% de los pacientes incluidos presentaban dicha afección.

El estudio ONTARGET se planteó en una población similar a la del estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)<sup>8</sup>. Se incluyó a 25.620 pacientes mayores de 55 años con enfermedad vascular (enfermedad coronaria, arteriopatía periférica o ictus) o diabetes con lesión de órgano diana. Estos datos lo convierten en el mayor ensayo clínico en cuanto a número de pacientes aleatorizados, así como el de seguimiento más largo en el campo de la inhibición del SRAA en prevención secundaria cardiovascular.

La población incluida tiene ciertas peculiaridades

que pueden influir en la interpretación final de los resultados; una de las más importantes es el amplio porcentaje de pacientes con cardiopatía isquémica crónica (casi un 75%) que presentaban cifras cercanas a la normotensión (la presión arterial basal era de  $141 \pm 17$  mmHg); además, tenían un perfil de tratamiento mejor que el de HOPE (mayor porcentaje de bloqueadores beta [56%] e hipolipemiantes [60%]). Por otro lado, un elevado porcentaje de estos pacientes (casi un 60%) antes de la aleatorización ya estaban recibiendo y tolerando el tratamiento con IECA, hecho que podría sesgar los resultados respecto a los pacientes del «mundo real». El objetivo primario fue muy similar al de HOPE, un compuesto de muerte, infarto de miocardio, ictus u hospitalización por insuficiencia cardíaca (aunque éste no estaba incluido en los objetivos del HOPE).

Las características de la población con cardiopatía

	ONTARGET (n = 25.620)	HOPE (n = 9.541)
IAM	48,7	52,8
Angina estable	34,8	55,8
Angina inestable	14,8	25,7
Cirugía coronaria	22,1	26
Angioplastia	28,9	18

**Fig. 3.** Historia previa de cardiopatía isquémica en ONTARGET y HOPE.

isquémica, que constituía casi un 75% del total del ensayo, se muestran en la figura 3 comparadas con las del estudio HOPE, y destaca un mayor porcentaje de intervencionismo coronario y un menor número de casos de angina inestable (lo que probablemente se deba a cambios en la definición del infarto de miocardio en los últimos años), así como un mejor tratamiento farmacológico en general.

Los resultados del brazo de monoterapia del ONTARGET (ramipril frente a telmisartán, 10 y 80 mg/día, respectivamente) demostraron la no inferioridad o equivalencia del telmisartán respecto al ramipril en cuanto a su beneficio en el pronóstico cardiovascular de pacientes en alto riesgo, mayoritariamente isquémicos, con el valor añadido de un ligeramente mejor control de la presión arterial y una mejor tolerabilidad, un elemento importante por tratarse de tratamientos a largo plazo. El sesgo de selección al incluir una elevada proporción de pacientes con contacto previo con los IECA, lo que garantizaba en gran medida la tolerancia a estos fármacos, ha limitado estas diferencias en la tolerabilidad, que con seguridad son mayores en la «vida real».

Por otro lado, en cuanto al bloqueo dual, el tratamiento combinado con telmisartán y ramipril no fue mejor que la monoterapia con ramipril en este grupo de pacientes en cuanto a pronóstico, y además fue peor tolerado y con un mayor número de efectos secundarios, de los que destacan la hipotensión y la insuficiencia renal<sup>1</sup>.

Resumiendo brevemente los resultados de ONTARGET, se observó que el objetivo primario se producía en 1.412 pacientes (16,5%) del grupo ramipril, en 1.423 pacientes (16,7%) del grupo telmisartán y en 1.386 pacientes (16,3%) del grupo de terapia dual, como se observa en la figura 4, esto es significativo en el estudio de no inferioridad (RR = 1,01; IC del 95%, 0,94-1,09; p = 0,003). En cuanto a los objetivos secundarios del estudio, no se observaron diferencias significativas, salvo en el apartado de empeoramiento de la función renal, donde esto se produjo en 871 pacientes

(10,2%) con ramipril, en 906 pacientes (10,6%) con telmisartán, y en 1.148 pacientes (13,5%) en el grupo de terapia combinada. En la comparación entre ramipril y telmisartán el riesgo relativo para desarrollar empeoramiento renal fue similar (1,04), mientras que la terapia dual suponía un incremento significativo del riesgo relativo (1,33; p < 0,001)<sup>1</sup>.

Los resultados del estudio TRANSCEND<sup>®</sup> demuestran que telmisartán reduce en un 13% el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus en pacientes de alto riesgo cardiovascular, en comparación con aquellos pacientes que ya reciben el mejor tratamiento de referencia (p = 0,048), según el mismo criterio de valoración definido como criterio principal en el estudio HOPE. El tratamiento con telmisartán resultó bien tolerado y mostró una tendencia hacia una menor tasa de abandono.

TRANSCEND<sup>®</sup> es el primer estudio clínico de referencia que ha analizado y demostrado los efectos protectores cardiovasculares de un antagonista de los receptores de la angiotensina II, telmisartán frente a placebo, administrado conjuntamente con el tratamiento de referencia (que incluye antihipertensores, antiagregantes plaquetarios y estatinas), en pacientes de alto riesgo que no toleran el tratamiento con un IECA.

En el estudio se observó una reducción del 8% de los episodios incluidos en el criterio principal de valoración preespecificado, compuesto por el conjunto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus y hospitalización debida a insuficiencia cardiaca congestiva, que no resultó estadísticamente significativa, con un valor p de 0,223 (HR: 0,92). Traducido a cifras absolutas, sólo 466 pacientes del grupo tratado con telmisartán experimentaron un episodio cardiovascular, frente a 505 pacientes tratados con placebo administrado conjuntamente con el mejor tratamiento de referencia actual.

Todas las hospitalizaciones por causas cardiovasculares se redujeron significativamente con la administración de telmisartán (890 frente a 976; p = 0,025). En general, los datos muestran que los efectos protectores de telmisartán fueron más pronunciados cuanto más tiempo duró el tratamiento de los pacientes.

### IMPLICACIONES CLÍNICAS EN CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO ONTARGET

Las implicaciones clínicas del estudio en pacientes con cardiopatía isquémica crónica son múltiples y van a modificar algunos aspectos de la práctica clínica habitual. Desgranaremos aquí las diferentes evidencias que apoyan los argumentos por los que podrían modificarse las actuales recomendaciones de las guías de práctica clínica a la luz de los resultados del estudio ONTARGET.

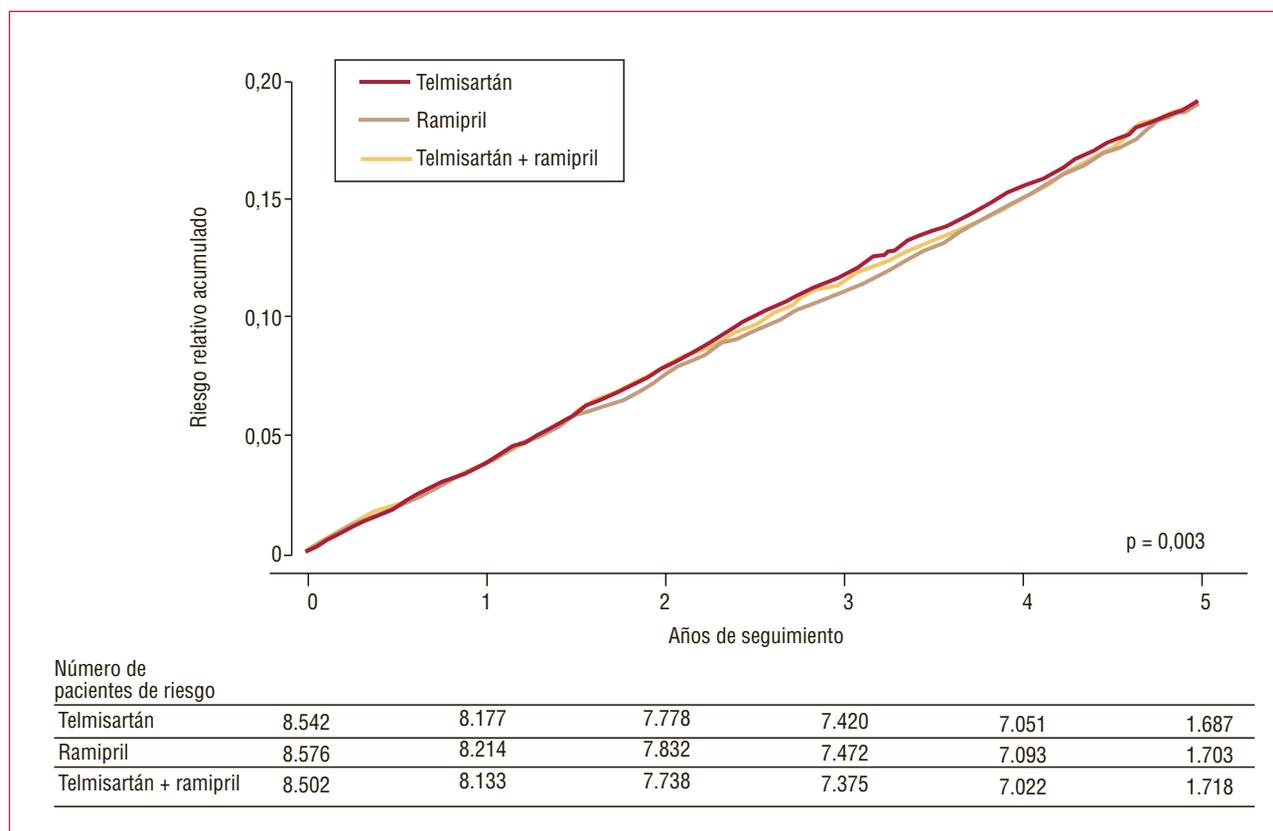


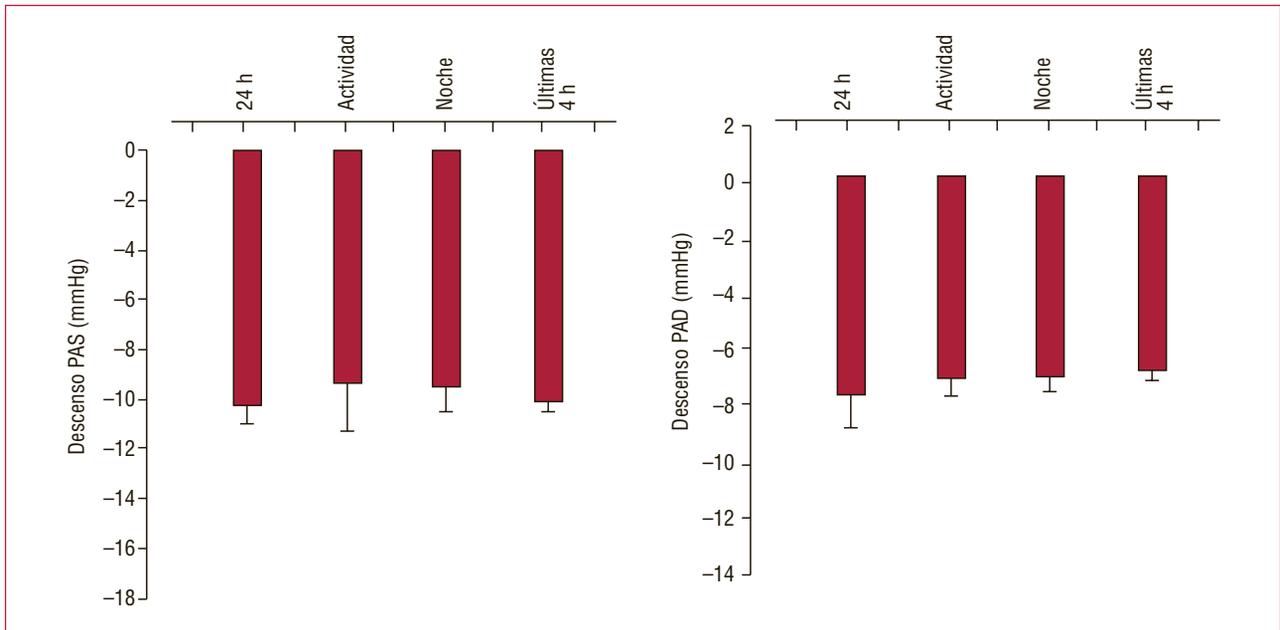
Fig. 4. Curvas de Kaplan-Meier de los 3 grupos del estudio ONTARGET para el objetivo primario.

### Monoterapia: telmisartán frente a ramipril

La selección de ramipril como comparador de telmisartán se basó en los resultados del estudio HOPE<sup>8</sup> y la eficacia del fármaco en dosis única diaria. En dicho estudio el ramipril había mostrado una reducción de la incidencia de IAM (-20%) y de los episodios de ictus (-32%), y en la prolongación en abierto del seguimiento, en el estudio HOPE-TOO<sup>17</sup>, se ha visto que ese beneficio se mantiene a 7 años de seguimiento tanto para IAM (-19%) como ictus (-19%), y ofrece además otro dato de interés, que es la disminución del 34% de nuevos casos de diabetes. Los resultados del estudio HOPE habían aportado una información de gran utilidad clínica para el tratamiento de pacientes con cardiopatía isquémica crónica (angina o infarto de miocardio) sin insuficiencia cardiaca, ya que el 80% del conjunto de pacientes (cerca de 10.000) incluidos en el estudio HOPE presentaban este diagnóstico. En una publicación de Dagenais et al<sup>18</sup>, se analizó el efecto de ramipril en este importante subgrupo de pacientes; el grupo aleatorizado al IECA mostraba un menor riesgo (-21%) de una nueva complicación isquémica (infarto fatal y no fatal). Debido al tamaño de la muestra, esos resultados habían obligado a considerar el ramipril en la estrategia terapéutica de pacientes con car-

diopatía isquémica (angina o infarto de miocardio previo), en particular en aquellos con un inadecuado control de su presión arterial y en diabéticos.

Otro elemento de reflexión es que no debemos olvidar que en patología cardiovascular no siempre es aplicable el efecto de clase para los fármacos; un ejemplo de esto podrían ser los resultados del estudio PEACE<sup>10</sup> y los del reciente ensayo IMAGINE (Ischemia Management with Accupril post-bypass Graft via Inhibition of the coNverting Enzyme)<sup>19</sup> con IECA. En éste se utilizó quinapril en pacientes de bajo riesgo sometidos a revascularización coronaria quirúrgica y en los que el esperable efecto beneficioso en la función endotelial del IECA no se reflejó en el pronóstico de los pacientes, sino que aumentó el número de efectos adversos. Es cierto que el fármaco se utilizó en los primeros 7 días tras la cirugía, ventana terapéutica no evaluada hasta dicho estudio, y la hipotensión en el postoperatorio inmediato asociada al empleo del quinapril pudo haber limitado el beneficio del IECA. Los ejemplos también se pueden dar con los ARA-II; así, en el OPTIMAAL<sup>13</sup>, un ensayo de insuficiencia cardiaca tras IAM que comparó losartán (50 mg/día) con captopril (150 mg/día), no se pudo demostrar la no inferioridad del losartán respecto al IECA; las diferencias en el objetivo primario a favor de captopril no al-



**Fig. 5.** Adaptado de una revisión de Fabia et al. Se muestra la excelente reducción mantenida de la presión arterial (PA) ambulatoria que consigue telmisartán valorada mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA). PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

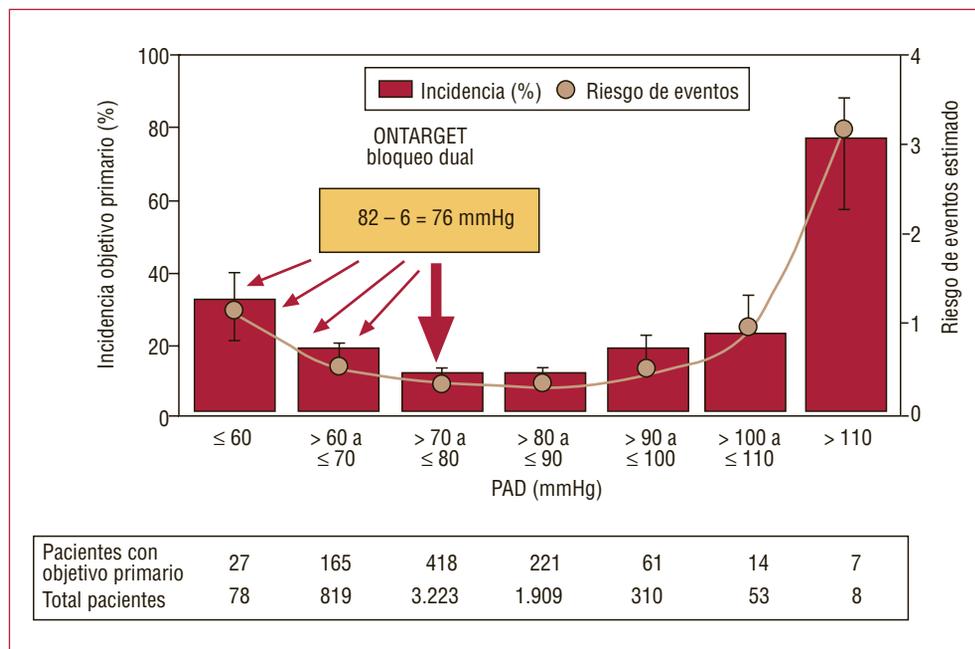
canzaban significación estadística, que se observaba en uno de los objetivos secundarios principales (mortalidad cardiovascular). En el estudio VALIANT<sup>12</sup>, la no inferioridad de valsartán (160 mg dos veces al día) frente a la misma dosis de captopril, en el mismo grupo de pacientes, indica que la baja dosis de losartán en el OPTIMAAL<sup>13</sup> sería la causa de sus resultados. Estos datos obligan a mantener a los ARA-II como alternativa a los IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca tras IAM. En esta misma línea y tras los resultados del estudio ONTARGET, cuando se plantea emplear un ARA-II en pacientes de alto riesgo cardiovascular, en particular pacientes con cardiopatía isquémica crónica y en diabéticos, el telmisartán (80 mg/día) constituye una buena opción, ya que es el único ARA-II que ha mostrado efectos en el pronóstico equivalentes a los de ramipril.

La demostrada eficacia antihipertensiva de telmisartán, tanto en comparación con IECA como con otros ARA-II, es un hecho que refuerza su empleo en hipertensos de alto riesgo en los que se precisa un buen control de su presión arterial. Los resultados del metaanálisis de Fabia et al<sup>20</sup> indican que el telmisartán muestra una excelente duración de su eficacia antihipertensiva las 24 h de intervalo de dosis (fig. 5), evaluada mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA); además, el telmisartán es mejor que otros ARA-II en dicho control de presión, como demostraron Lacourcière et al<sup>21</sup>, ya que este fármaco tiene un índice valle-pico (TP) y un índice de homogeneidad elevados, lo que determina que mantenga sus

efectos antihipertensivos más allá del final del intervalo de dosis. La importancia de este efecto se fundamenta en el subóptimo cumplimiento terapéutico, reflejado en clínica como retraso en la toma de una dosis y en el olvido de dosis. Lacourcière et al imitan el efecto de la pérdida de una dosis y demuestran que telmisartán mantiene la reducción de la presión arterial de manera constante, y en comparación con valsartán se observa una reducción más estable del efecto antihipertensivo. Por otro lado, esos autores demuestran que hay una diferencia significativa entre valsartán y telmisartán en las últimas 6 h del intervalo de dosis, el período del día que frecuentemente se asocia con un mayor riesgo cardiovascular. Por último, estudios como PRISMA I (prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring)<sup>22</sup> y PRISMA II<sup>23</sup> han comparado la eficacia antihipertensiva de telmisartán 80 mg/día respecto a ramipril 10 mg/día, y han demostrado reducciones estadísticamente mayores en la presión arterial valorada mediante MAPA (presión de pulso, media diurna, media nocturna, media de las últimas 6 h) y en la tasa de respondedores en los tratados con telmisartán.

Como implicaciones clínicas de la rama de monoterapia con telmisartán podemos afirmar:

- Telmisartán es el único ARA-II con un beneficio clínico y pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica crónica de la misma magnitud que el IECA de referencia. Estos resultados indican que el telmisar-



**Fig. 6.** «Curva J» diastólica en el INVEST para su cohorte de diabéticos. El objetivo primario evalúa un compuesto de muerte de cualquier causa, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal. Se integran en dicha curva los valores alcanzados para presión diastólica en los pacientes del bloqueo dual del ONTARGET.

tán debería ser el ARA-II de elección en pacientes con cardiopatía isquémica crónica.

– El excelente perfil antihipertensivo del telmisartán y su buena tolerabilidad refuerzan la indicación del fármaco como primera línea de tratamiento en hipertensos con cardiopatía isquémica y mal control de su presión arterial.

– Las guías de práctica clínica en hipertensión y cardiopatía isquémica crónica deberían plantear la inclusión del telmisartán en primera línea de tratamiento.

### Bloqueo dual con telmisartán y ramipril

El tratamiento combinado con telmisartán y ramipril fue equivalente a la monoterapia con ramipril. La elevada proporción de pacientes en los que fue necesario interrumpir la terapia combinada pudo haber condicionado estos resultados.

Los resultados del estudio ONTARGET plantean de nuevo la hipótesis de que en cardiopatía isquémica podría existir un límite para la reducción de la presión arterial, y que este hecho podría explicar la ausencia de beneficio del bloqueo dual en el estudio ONTARGET derivado de un mayor descenso de la presión arterial con el tratamiento más intensivo. Ese efecto negativo de la reducción de la presión arterial es lo que se conoce en la literatura científica como «curva en J», que ya fue descrita en 1979<sup>24</sup> y ha continuado apareciendo de forma recurrente con el paso del tiempo<sup>25,26</sup>.

Las guías más recientes<sup>6</sup> establecen al respecto del fenómeno de la curva en J las siguientes reflexiones. Aunque los valores más bajos de presión sistólica se

asocian sin duda con un mejor pronóstico de la cardiopatía isquémica, la evidencia de que un excesivo descenso de la presión diastólica pueda comprometer el pronóstico cardiovascular (la curva en J) es inconsistente; los hallazgos epidemiológicos y de ensayos clínicos respaldan tanto como rechazan la existencia de una curva en J para la presión diastólica, pero no se la acepta en el caso de la sistólica; es posible que diversos factores de confusión influyan en la interpretación de los datos, que incluyen sesgo de selección, comorbilidades e interacciones no lineales entre las diferentes edades, que disminuirían la presión diastólica y aumentarían el riesgo cardiovascular. Así, las guías mencionan que la gran mayoría de los hipertensos, también aquellos con presiones de pulso amplias o enfermedad cardíaca manifiesta, no tendrán problemas relacionados con el descenso de la presión diastólica cuando se utilicen las medicaciones antihipertensivas habituales. La preocupación al respecto de si la perfusión coronaria está limitada por un umbral autorregulatorio, según dichas recomendaciones, aún no ha sido confirmada en humanos sanos o con enfermedad coronaria, y no hay consenso alguno sobre si existe un nivel seguro de presión diastólica en estos individuos<sup>26</sup>. De todas formas, dada la incertidumbre al respecto, sería prudente reducir lentamente la presión arterial en los pacientes con presión sistólica elevada y enfermedad coronaria oclusiva con evidencia de isquemia miocárdica, y se advierte del riesgo de inducir caídas de la presión diastólica por debajo de 60 mmHg si los pacientes son diabéticos o mayores de 60 años.

A pesar de lo que dicen esas recomendaciones, en-

sayo tras ensayo comprobamos que es posible la existencia de un efecto deletéreo derivado de un excesivo descenso de la presión diastólica en pacientes con cardiopatía isquémica; de ello son ejemplos claros los resultados del estudio VALIANT<sup>12</sup>, en el que el grupo que recibió tratamiento combinado con valsartán y captopril presentó un mayor número de hipotensiones que probablemente limitó el beneficio de esta combinación tras el IAM. En este sentido, sabemos que la hipotensión de la fase aguda del infarto se relaciona con aumentos de la mortalidad en el seguimiento. Otro de los estudios donde se propone esa curva en J es el INVEST (INternational VERapamil SR-Trandolapril study)<sup>26,27</sup>, que comparó el uso de verapamilo de liberación sostenida con atenolol en pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica. En ese estudio se documentaba que los descensos de presión por debajo de 118/84 mmHg se asociaban con una mayor incidencia de complicaciones, que se relacionaban con la magnitud de reducción de la presión diastólica (fig. 6).

Los resultados del estudio ONTARGET en el brazo del bloqueo dual podrían estar influidos por el nivel de presión diastólica final, ya que es seguro que en una importante proporción de pacientes se lograsen cifras < 70 mmHg, fenómeno que puede haber limitado el beneficio de la combinación al alcanzar valores como los del INVEST, que se asocian con un aumento de eventos y que de nuevo indican la presencia de una curva en J en un ensayo que incluyó a pacientes con cardiopatía isquémica.

Otro elemento que pudo limitar el beneficio del bloqueo dual fue la mayor frecuencia de disfunción renal y necesidad de diálisis en el grupo sometido a tratamiento combinado. Conocemos la asociación entre la disfunción renal y el incremento del riesgo cardiovascular en los pacientes con cardiopatía isquémica por los resultados de un metaanálisis publicado por Tonelli et al<sup>28</sup>, que indican que en pacientes con cardiopatía isquémica hay relación entre proteinuria con disfunción renal y el riesgo cardiovascular.

Las implicaciones clínicas que ofrece el bloqueo dual en el estudio ONTARGET son las siguientes:

- El bloqueo dual del SRAA para pacientes de alto riesgo cardiovascular no aporta beneficios clínicos ni pronósticos respecto a la monoterapia, por lo que su uso no debería recomendarse en dicho escenario, salvo para casos restringidos o individualizados.

- El ensayo ONTARGET de nuevo indica la existencia de una curva en J para la presión arterial diastólica en pacientes con cardiopatía isquémica crónica.

- Los resultados del bloqueo dual deberían llevar a la revisión de las guías de práctica clínica en hipertensión y cardiopatía isquémica crónica, ya que en los pacientes isquémicos (especialmente con síndrome coronario agudo previo) no está demostrada la seguridad de reducir la presión arterial por debajo de 130/80

mmHg y dicha combinación no debería considerarse, salvo excepciones, en el tratamiento de la hipertensión arterial.

## BIBLIOGRAFÍA

1. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
2. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation.* 1999;100:1056-64.
3. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362:772-6.
4. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003;362:767-71.
5. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995-1003.
6. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL Jr, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Ischemic Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2007;115:2761-88.
7. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006;27:1341-81.
8. 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.
9. The European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events in stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362:782-8.
10. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;351:2058-68.
11. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet.* 2006;368:581-8.
12. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, 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.
13. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. 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.

14. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777-81.
15. Fraker TD Jr, Fihn SD, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation*. 2007;116:2762-72.
16. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28:1462-536.
17. Bosch J, Lonn E, Pogue J, Arnold JM, Dagenais GR, Yusuf S, et al. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation*. 2005;112:1339-46.
18. Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG, Yi Q, Bosch J, Lonn E, et al. Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: Results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation*. 2001;104:522-6.
19. Rouleau JL, Warnica WJ, Baillot R, Block PJ, Chocron S, Johnstone D, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in low-risk patients early after coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2008;117:24-31.
20. Fabia MJ, Abdilla N, Oltra R, Fernandez C, Redon J. Antihypertensive activity of angiotensin II AT1 receptor antagonists: a systematic review of studies with 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2007;25:1327-36.
21. Lacourcière Y, Krzesinski JM, White WB, Davidai G, Schumacher H. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. *Blood Press Monit*. 2004;9:203-10.
22. Williams B, Gosse P, Lowe L, Harper R; PRISMA I Study Group. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *J Hypertens*. 2006;24:193-200.
23. Lacourcière Y, Neutel JM, Davidai G, Koval S. A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. 2006;19:104-12.
24. Stewart IM. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet*. 1979;1:861-5.
25. Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, Lucey CR, Tuley MR. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension: is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA*. 1991;265:489-95.
26. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144:884-93.
27. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, Mancia G, Erdine S, Cooper-DeHoff R, et al. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril study. *Hypertension*. 2004;44:637-42.
28. Tonelli M, Jose P, Curhan G, Sacks F, Braunwald E, Pfeffer M; Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. *BMJ*. 2006;332:1426.