

Implicaciones del estudio ONTARGET en hipertensión arterial y diabetes tipo 2

Mónica Doménech y Antonio Coca

Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna General. Instituto de Medicina y Dermatología.
Hospital Clínic (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

Múltiples evidencias muestran que la reducción más intensa de las cifras de presión arterial en los pacientes diabéticos comporta una reducción adicional de las complicaciones microvasculares y macrovasculares. Por esta razón, la guía de las sociedades ESH/ECS de 2007 recomienda que el objetivo de presión en estos pacientes sea < 130/80 mmHg y que el tratamiento se inicie con la combinación de dos fármacos antihipertensivos. Por otra parte, el bloqueo del sistema renina-angiotensina es obligado en los pacientes diabéticos, por lo que una posibilidad de tratamiento inicial sería el bloqueo intenso del sistema combinando un IECA con un ARA-II. El estudio ONTARGET ha analizado esta hipótesis en 25.620 pacientes de alto riesgo cardiovascular (el 38% eran diabéticos), que fueron aleatorizados a tres grupos de tratamiento: ramipril 10 mg en monoterapia, telmisartán 80 mg en monoterapia y combinación de IECA y ARA-II (ramipril 10 mg más telmisartán 80 mg). En el subgrupo de pacientes diabéticos, no se observaron diferencias significativas en el objetivo primario del estudio (muerte por IAM, IAM no mortal, ictus y hospitalización por insuficiencia cardíaca) ni en los secundarios (nuevo diagnóstico de insuficiencia cardíaca, revascularización, aparición de diabetes mellitus de nuevo diagnóstico, nefropatía, deterioro cognitivo o demencia y aparición de fibrilación auricular) al comparar las tres estrategias de tratamiento. Estos resultados no muestran que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina con IECA y ARA-II sea más efectivo que el bloqueo con cada uno de los componentes en monoterapia.

Palabras clave: Bloqueo dual del sistema renina angiotensina. Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Hipertensión arterial. Diabetes mellitus tipo 2.

Clinical Implications in Arterial Hypertension and Type-2 Diabetes Mellitus

There is a solid body of evidence showing that more intense blood pressure reduction in patients with type-2 diabetes leads to a further decrease in macrovascular and microvascular complications. Consequently, the 2007 guidelines of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology recommend that the blood pressure target in these patients should be below 130/80 mmHg and that treatment should be started with a combination of two antihypertensive drugs. Moreover, blockade of the renin-angiotensin system (RAS) is mandatory in diabetics, for which one possible initial treatment is dual RAS blockade using an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor and an angiotensin-II receptor antagonist (ARA II). The ONTARGET study examined this suggested approach in 25,620 patients at a high cardiovascular risk, 38% of whom had type-2 diabetes. Patients were randomized to one of three treatments: ramipril monotherapy, 10 mg; telmisartan monotherapy, 80 mg; or the combination of the two (i.e., ramipril, 10 mg, plus telmisartan, 80 mg). In the diabetic patient subgroup, no significant differences were observed between treatments with regard to either the primary study end point (i.e., fatal or non-fatal acute myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure) or secondary end points (i.e., new-onset heart failure, revascularization, new-onset diabetes, nephropathy, cognitive decline or dementia, and the development of atrial fibrillation). These results do not support the hypothesis that dual RAS blockade using an ACE inhibitor and an ARA II is more effective than blockade with either drug given as monotherapy.

Key words: Dual blockade of the renin-angiotensin system. Angiotensin-converting enzyme inhibitor. Angiotensin-II receptor antagonist. Arterial hypertension. Type-2 diabetes.

Correspondencia: Prof. A. Coca.
Unidad de Hipertensión. Instituto de Medicina y Dermatología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: acoca@clinic.ub.es

ABREVIATURAS

ABCD: The hypertensive and normotensive Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes.
 ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation.
 ARA-II: antagonista del receptor AT1 de la angiotensina II.
 CHARM: Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity program.
 COOPERATE: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease: a randomised controlled trial.
 ESH/ESC: European Society of Hypertension/European Society of Cardiology.
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
 HOPE: The Heart Outcomes Prevention Evaluation study.
 HOT: Hypertension Optimal Treatment study.
 IAM: infarto agudo de miocardio.
 IDNT: Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial.
 IECA: inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina.
 NYHA: clase funcional de la New York Heart Association.
 ONTARGET: The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial.
 RENAAL: Reduction of Endpoints in non-insulin diabetic Nephropathy with Angiotensin II Antagonist Losartan trial.
 SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation. Estimation of the ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe.
 SECURE: The Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E.
 SRA: sistema renina-angiotensina.
 TRANSCEND: Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant with cardiovascular Disease.
 UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.
 VALIANT: Valsartan in Acute myocardial Infarction Trial.

INTRODUCCIÓN

El objetivo de todo tratamiento antihipertensivo es la reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular que la elevación de la presión arterial (PA) conlleva. Dicho objetivo terapéutico requiere de una previa estratificación del riesgo vascular del paciente

para hacer una primera aproximación de su riesgo total, que nos permita establecer a qué PA debemos iniciar ya el tratamiento farmacológico y qué cifras debemos alcanzar con la terapia antihipertensiva en ese paciente. Ambos aspectos están íntimamente relacionados con el riesgo cardiovascular total de los pacientes, que podemos calcular utilizando las diferentes tablas de estratificación del riesgo vascular. Este concepto se fundamenta en el hecho en que sólo una pequeña fracción de la población hipertensa presenta únicamente elevación de las cifras de PA como factor de riesgo vascular, ya que la mayoría de nuestros pacientes la presentan simultáneamente a otros factores de riesgo metabólico (lípidos, glucemia, aumento del perímetro de la cintura, etc.) que se potencian entre sí y determinan un riesgo cardiovascular total muy superior a la suma de sus componentes por separado. Con esta idea, ya en 2003 la guía conjunta de ESH/ESC incluyó una tabla que permitía calcular el riesgo total de los pacientes con valores de PA normales o normales-altas, así como en pacientes con hipertensión de grado leve, moderado o grave. Esa tabla actualizada se mantiene en la nueva guía de ESH/ESC¹ de 2007 y permite clasificar el riesgo en bajo, moderado, alto o muy alto, para indicar una determinada probabilidad de que ocurran eventos cardiovasculares mórbidos o mortales durante los 10 años siguientes, que son en cierta medida análogos al grado creciente de riesgo cardiovascular total calculado por los modelos de Framingham² y SCORE³. Sin embargo, siempre que hacemos referencia al riesgo total o riesgo absoluto debemos considerar la existencia de un factor «limitante» que es la edad, de manera que los pacientes jóvenes con cifras elevadas de PA y otros factores de riesgo asociados podrían ser falsamente catalogados en riesgo absoluto bajo. Por este motivo, en la tabla de estratificación del riesgo cardiovascular total aparece el término «añadido» para indicar, en todas las categorías, que el riesgo es mayor que el riesgo medio en la población incluso cuando se habla de «riesgo bajo».

OBJETIVOS DE LA PA EN EL PACIENTE DIABÉTICO

Actualmente, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está considerada como una enfermedad vascular que asociada a cifras elevadas de PA produce un sustancial incremento del riesgo vascular de esos pacientes, y aumenta de forma significativa la probabilidad de eventos vasculares como el ictus, la cardiopatía isquémica y la enfermedad vascular periférica. La prevalencia de hipertensión en los pacientes diabéticos, cuando la definimos con los criterios clásicos de 140/90 mmHg⁴, está alrededor del 70%. Esta prevalencia es todavía más elevada con los nuevos criterios de corte establecidos para cifras de PA > 130/80 mmHg. En la práctica, casi la totalidad de los pacientes de mediana edad con DM2 tie-

nen hipertensión⁵, y desde fases muy iniciales ya presentan lesión silente en forma de microalbuminuria, que es un marcador precoz no sólo de lesión renal, sino también del elevado riesgo vascular que tienen estos pacientes⁶.

El grado de control de la presión arterial conseguido para los pacientes diabéticos, que por definición son de alto riesgo, es determinante para la prevención de eventos vasculares en ellos. Reducir la PA en estos pacientes por debajo de 130/80 mmHg tiene importantes beneficios para la reducción de su morbilidad y mortalidad. Por ello, a fin de maximizar la protección cardiovascular, la nueva guía de las sociedades ESH/ECS de 2007 recomienda que el tratamiento antihipertensivo sea más intensivo en el paciente diabético y propone como objetivo una reducción a PA < 130/80 mmHg.

Hay sólida evidencia procedente de los estudios UKPDS⁷ y HOT⁸, que muestran que la reducción más intensa de las cifras de PA en los pacientes diabéticos comporta una reducción de las complicaciones microvasculares y macrovasculares, lo cual se confirma en los estudios ABCD⁹ y ADVANCE¹⁰. En un metaanálisis reciente de los ensayos realizados en pacientes diabéticos, se ha calculado una incidencia de episodios cardiovasculares reducida en los pacientes con una terapia más intensa frente a otras menos intensas¹¹.

EVIDENCIAS DE LOS BENEFICIOS DEL DOBLE BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Históricamente el sistema renina-angiotensina (SRA) se ha considerado como un sistema regulador de la PA y de la regulación hidroelectrolítica. Además, estudios recientes indican que la angiotensina II parece tener per se un efecto directo en la aceleración del proceso aterosclerótico¹². Las alteraciones de este sistema contribuyen en mayor o menor medida a la fisiopatología de la hipertensión arterial esencial, la enfermedad renal y la insuficiencia cardíaca. No es de extrañar, pues, que se haya demostrado que el bloqueo del sistema mediante el tratamiento con IECA y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) mejora estas situaciones clínicas y disminuye significativamente la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares por hipertensión arterial y sus complicaciones, como el ictus, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal, particularmente en los pacientes con DM2.

La angiotensina II se sintetiza también en el endotelio y contribuye de forma directa a la vasoconstricción de la pared vascular. La enzima de conversión de angiotensina (ECA), la angiotensina II y sus receptores se encuentran incrementados cuando hay lesión aterosclerótica, posiblemente mediada por una reducción del óxido nítrico y la disfunción endotelial causada por los diferentes factores de riesgo. Este incremento de la

ECA tisular y la angiotensina II contribuye de forma significativa a la lesión vascular por diferentes mecanismos. Uno bastante aceptado es el de la estimulación de los receptores AT1 de diferentes tipos celulares, con la consecuente producción de otros mediadores como la endotelina, el plasminógeno, el factor tisular, las citocinas, los factores de crecimiento y las enzimas proteolíticas. Todos estos mediadores causan vasoconstricción, trombosis, inflamación, rotura de placa y lesión vascular que, en última instancia, conducen al evento cardiovascular¹³. Por lo tanto, la reducción de la síntesis de angiotensina II (vía IECA) o el bloqueo de los receptores AT1 de la angiotensina II (vía ARA-II) debería romper esta cascada de desarrollo y progresión de la lesión vascular. Así, los pacientes que presentan cualquier manifestación clínica del proceso aterosclerótico deberían beneficiarse de una estrategia terapéutica basada en la inhibición intensa del sistema renina-angiotensina.

En el estudio HOPE¹⁴ se aleatorizó a 9.297 pacientes mayores de 55 años con enfermedad vascular previa (cerebral, cardíaca o periférica) o con DM2 y un factor de riesgo cardiovascular (hipertensión, elevadas concentraciones de colesterol total, bajas concentraciones de HDL, tabaquismo o microalbuminuria). Los pacientes incluidos en el estudio tenían valores medios de PA alrededor de 139/79 mmHg en la visita basal. Los pacientes eran aleatorizados a placebo o ramipril 2,5 mg de inicio, con una titulación hasta alcanzar 10 mg siempre que fuera posible. El objetivo principal del estudio estaba compuesto de infarto de miocardio, ictus o muerte de origen cardiovascular. El tratamiento activo produjo un descenso significativo del 21% en el objetivo primario. El estudio HOPE demostró que el beneficio del tratamiento con IECA aparecía desde el inicio y perduraba; además, otra de las aportaciones importantes de este estudio fue la reducción de eventos vasculares en pacientes con diferente riesgo vascular, independientemente de la edad y tener o no DM, enfermedad cerebrovascular o cardiovascular o microalbuminuria. Todos los subgrupos observados presentaron una reducción del riesgo en comparación con placebo.

Un subestudio del estudio HOPE evaluó los cambios por ecografía carotídea en pacientes con doble tratamiento con ramipril y vitamina E (SECURE¹⁵), y mostró de forma directa que ramipril reducía la progresión de la aterosclerosis. Un total de 732 pacientes fueron incluidos en este subestudio, donde se observó una reducción del 37% en la progresión de la lesión aterosclerótica después de 5 años de tratamiento con ramipril a la dosis de 10 mg. A dosis de 2,5 mg también se produjo un descenso no significativo, aunque en ambos grupos los descensos de las cifras de PA fueron muy parecidos. Por lo tanto, parece que evitar la progresión se debe más a un efecto dependiente de la dosis de IECA que a la reducción de la PA.

En cualquier caso, los IECA por sí solos no son capaces de frenar toda la producción de angiotensina II. Aunque la ECA es la principal vía de producción de angiotensina II, existen también otras vías alternativas de producción (cimasa) a pesar del tratamiento con IECA. Por lo tanto, parece lógico pensar que el tratamiento combinado de IECA y ARA-II pueda comportar un mayor beneficio a la hora de frenar el SRA. En esta línea se desarrollaron varios estudios que consideraban la acción del doble bloqueo en tres escenarios distintos: la disfunción ventricular postinfarto, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica.

El estudio VALIANT¹⁶ incluyó una cohorte de pacientes post-IAM con disfunción ventricular izquierda en la que el tratamiento combinado de valsartán y captopril no mostró beneficios adicionales a la monoterapia con captopril. Al igual que con la disfunción ventricular en el postinfarto, los IECA también habían demostrado ya una mejoría en el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca de origen sistólico. Un estudio preliminar, el estudio RESOLVD¹⁷ (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular dysfunction), aleatorizó a 768 pacientes en clase funcional NYHA II-IV y fracción de eyección (FE) < 40% a recibir durante 43 semanas candesartán (en dosis de 4, 8 y 16 mg), enalapril (20 mg) o la terapia combinada de IECA y ARA-II. La combinación mostró mayor descenso de las cifras de PA que la monoterapia sin modificación de la frecuencia cardíaca, mejoría de niveles de algunas neurohormonas y mejoría de la FE. La conclusión del estudio fue que la terapia combinada con IECA y ARA-II producía mayor beneficio que la monoterapia con cualquiera de los otros fármacos.

Dos estudios más han evaluado la estrategia del tratamiento combinado a este nivel con resultados similares. Uno es el estudio Val-HeFT¹⁸, que incluyó a pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional II-IV y FE < 40%. Ese estudio comparó el ARA-II valsartán con placebo añadidos al tratamiento de base en pacientes con insuficiencia cardíaca (la mayoría recibían IECA). La asociación de valsartán al tratamiento con IECA redujo el objetivo combinado de mortalidad y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, aunque no la mortalidad evaluada de forma aislada. En el otro estudio, el CHARM-Added¹⁹, se incluyó a 2.548 pacientes con insuficiencia cardíaca en tratamiento previo con IECA y se los aleatorizó a recibir placebo o candesartán añadidos al tratamiento basal; fueron seguidos durante 41 meses de media. El objetivo principal del estudio fue muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca. En ese estudio, la adición de candesartán al tratamiento de base con IECA redujo el objetivo combinado de mortalidad cardiovascular y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Ambas estrategias farmacológicas han demostrado también su importante papel en el tratamiento de la hi-

pertensión arterial esencial en pacientes con enfermedad renal y proteinuria. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, el principal estudio que ha utilizado la estrategia de combinación es el japonés COOPERATE²⁰, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento combinado de un IECA y un ARA-II en comparación con la monoterapia a dosis altas en pacientes con enfermedad renal no diabética. Inicialmente se incluyó a 336 pacientes y, después de un periodo de *run-in* de 18 semanas, se aleatorizó a 263 pacientes a recibir losartán 100 mg/día, trandolapril 3 mg/día o la combinación de ambos. El objetivo del estudio fue valorar el desarrollo de insuficiencia renal terminal o duplicación de las cifras de creatinina sérica. Una vez más, la asociación volvió a demostrar una mejor evolución de la función renal y reducción de la proteinuria.

Respecto a los principales acontecimientos adversos de la combinación, destacan la hiperpotasemia, la hipotensión ortostática y la disfunción renal secundaria al contexto hemodinámico más deteriorado de estos pacientes. De los pacientes con insuficiencia renal crónica en estadios 3 y 4 no hay información hasta la fecha.

APORTACIONES DEL ESTUDIO ONTARGET

Una de las razones por las que el estudio HOPE es uno de los estudios de mayor relevancia clínica radica en la importante información que ha proporcionado sobre la eficacia de una estrategia terapéutica basada en el uso de un fármaco antihipertensivo en la prevención de morbilidad y mortalidad en pacientes de alto riesgo, incluso con cifras normales de PA. El estudio HOPE basó su estrategia en el papel de los IECA en la prevención de la progresión de la aterosclerosis y sus complicaciones clínicas. Por su parte, el estudio ONTARGET²¹ se diseñó emulando el estudio HOPE en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, aunque en este caso no se trató de una comparación con el placebo, sino de una comparación de tres estrategias de tratamiento activo capaces de inhibir en distinta forma los efectos deletéreos de la angiotensina II: un IECA (ramipril 10 mg), un inhibidor de los receptores de la angiotensina II (telmisartán 80 mg) y la combinación de los dos (ramipril 10 mg + telmisartán 80 mg). Se utilizó como referencia el ramipril, porque ya se había demostrado que reduce el riesgo de infarto de miocardio y muerte de causa cardiovascular en pacientes de alto riesgo vascular. Además de intentar demostrar que la monoterapia con telmisartán era similar (no inferior) a la terapia con ramipril en la prevención de morbilidad, se estudió el efecto de un bloqueo más intenso del SRA mediante la combinación de ambos fármacos en comparación con el ramipril.

Los pacientes incluidos en el estudio ONTARGET tienen una edad ≥ 55 años e historia de enfermedad co-

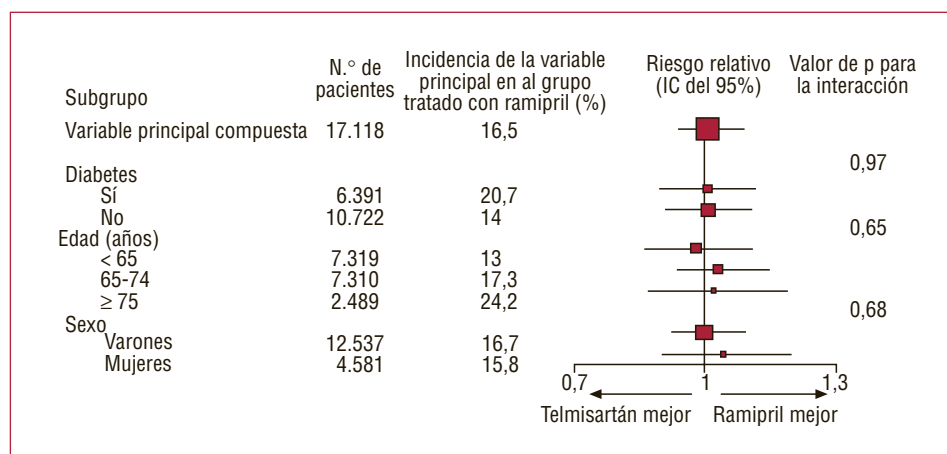


Fig. 1. Riesgo relativo de mortalidad cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM), ictus y hospitalización por insuficiencia cardíaca (objetivo primario compuesto) en los pacientes tratados con telmisartán en comparación con los tratados con ramipril. Modificada de ONTARGET, 2008²⁵.

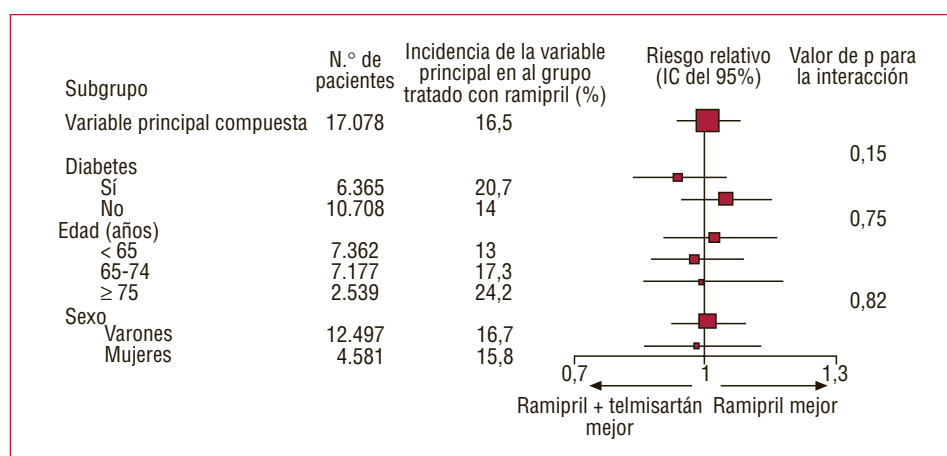


Fig. 2. Riesgo relativo de mortalidad cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM), ictus y hospitalización por insuficiencia cardíaca (objetivo primario compuesto) en los pacientes tratados con la combinación de telmisartán y ramipril en comparación con los tratados con ramipril solo. Modificada de ONTARGET, 2008²⁵.

ronaria, ictus reciente (> 7 días, < 1 año), accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular periférica o DM, con lesión de órgano diana como microalbuminuria, índice tobillo/brazo < 0,8 o hipertrofia ventricular izquierda. Los pacientes que no podían continuar en el estudio ONTARGET por intolerancia a IECA eran incluidos en el estudio TRANSCEND²². Dado que dos estudios recientes, el RENAAL²³ y el IDNT²⁴, ya habían demostrado que el tratamiento respectivo con losartán (RENAAL) o irbesartán (IDNT) se asociaba a una menor progresión de la nefropatía diabética, en el estudio TRANSCEND²² no se incluyó a pacientes diabéticos con microalbuminuria por motivos éticos, al tratarse de una comparación con placebo. Los estudios ONTARGET y TRANSCEND no son estudios de eficacia antihipertensiva, por lo que los pacientes con PA no controlada, con cifras > 160/100 mmHg, eran excluidos del estudio. El objetivo principal de los estudios ONTARGET²⁵ y TRANSCEND²² son muerte cardiovascular, IAM, ictus y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Los objetivos secundarios eran nuevo diagnóstico de insuficiencia cardíaca, revascularización, aparición de DM de nuevo

diagnóstico, nefropatía, deterioro cognitivo o demencia y aparición de fibrilación auricular.

Se incluyó a 25.620 pacientes cuyas características clínicas fueron similares en los tres grupos. El 38% de los pacientes incluidos en cada grupo eran diabéticos. La disminución de las cifras medias de PA fue de 6,4/4,3 mmHg en el grupo de ramipril, 7,4/5 mmHg en el grupo de telmisartán y 9,8/6,3 mmHg en el grupo de la combinación. Las complicaciones incluidas en el compuesto del objetivo primario del estudio incidieron en el 16,5% de los pacientes del grupo de ramipril, el 16,7% del grupo de telmisartán y el 16,3% del de terapia de combinación, sin diferencias significativas entre los tres grupos. En cuanto a los objetivos secundarios, tampoco hubo diferencias significativas en las tres ramas de tratamiento. En comparación con el grupo de ramipril, los pacientes tratados con telmisartán presentaron menor incidencia de tos (el 1,1 frente al 4,2%; $p < 0,001$) y angiedema (el 0,1 frente al 0,3%; $p = 0,001$) y mayor frecuencia de hipotensiones sintomáticas (el 2,6 frente al 1,7%; $p = 0,001$). En el grupo de combinación, el objetivo primario se presentó en el

16,9% (riesgo relativo [RR] = 0,99; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,92-1,07). En comparación con los pacientes tratados con ramipril, la combinación presentó un incremento en el riesgo de hipotensiones sintomáticas (el 4,8 frente al 1,7%; $p < 0,001$) y síncope (el 0,3 frente al 0,2%; $p = 0,03$), seguramente atribuibles a mayor reducción de las cifras de PA, si bien este descenso no se tradujo en un mayor beneficio adicional, ya que se produjo disfunción renal en el 13,5%, frente al 10,2% ($p < 0,001$) del grupo de combinación. A día de hoy disponemos de muy pocos datos en cuanto al análisis de los diferentes subgrupos. En el único artículo publicado²⁵ se menciona que el 38% de los pacientes de cada grupo eran diabéticos y que la tasa de eventos incluidos en el objetivo primario de los pacientes que recibieron ramipril (grupo comparador de referencia) fue mayor entre los pacientes diabéticos (20,7%) que en los no diabéticos (14%), tal como era previsible. No obstante, como puede apreciarse en la figura 1, no se observaron diferencias significativas en cuanto al objetivo primario al comparar ramipril y telmisartán. Sin embargo, al comparar ramipril con la combinación de ramipril y telmisartán (fig. 2), se apreció una tendencia no significativa a un mejor resultado respecto al objetivo primario en los pacientes diabéticos que recibieron la combinación.

CONCLUSIONES

A tenor de los resultados ya descritos en el total de los pacientes y de los escasos datos aportados correspondientes a los pacientes con DM, no es esperable que en el análisis pormenorizado del subgrupo de pacientes diabéticos se obtenga evidencia de que el bloqueo dual del SRA con IECA y ARA-II sea más efectivo que el bloqueo con cada uno de los componentes en monoterapia. En cualquier caso, deberemos esperar a las próximas publicaciones específicas del subgrupo de pacientes diabéticos para hacer una evaluación más completa y menos especulativa del impacto clínico del estudio en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. 2007 Guidelines for management of Arterial Hypertension. The Task force for arterial hypertension of European Society of Hypertension and European Society of Cardiology. *J Hypertens.* 2007;25:1105-87.
2. D'Agostino RBS, Grundy S, Sullivan L, Wilson. Validation of Framingham coronary heart disease prediction scores: Results of multiple group investigators. *JAMA.* 2001;28:180-7.
3. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Baker G, et al, on behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE. *Eur Heart J.* 2003;24:987-1003.
4. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial Hypertension in diabetics patients before and after JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-72.
5. Czupryniak L, Saryusz-Wolska M, Pawloski M, Loba J. Elevated systolic blood pressure is present in almost all individuals with newly diagnosed diabetes. *J Hum Hypertens.* 2006;20:231-3.
6. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of literature. *Arch Intern Med.* 1997;157:1413-8.
7. UK Prospective Diabetes Study. Tight blood pressure control and risk of microvascular and macrovascular complication in type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ.* 1998;317:703-13.
8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet.* 1998;351:1755-62.
9. Schrier S, Stacio R, Esler A, Melher P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive diabetes 2 patients in microalbuminuria and stroke. *Kidney Int.* 2002;61:1086-97.
10. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:829-40.
11. Blood pressure lowering treatment in Trialist Collaboration. Effects of blood pressure lowered-regimens on major in cardiovascular events in individuals with or without diabetes mellitus. Results of a prospectively designed overviews of randomize trials. *Arch Intern Med.* 2005;165:1410-9.
12. Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathology of vascular disease. A unifying hypothesis. *Hypertension.* 2001;37:1027-52.
13. Weir MR. Effects of renin angiotensin inhibition on end organ protection: can we do better? *Clin Pharmacol.* 2007;29:1803-24.
14. The Heart Outcome 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.
15. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris I, Yi Q, Smith S, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation.* 2001;103:919-25.
16. Pfeffer M, McMurray J, Velazquez E, Rouleau J, Køber L, Maggioni A, et al; for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349:1893-906.
17. 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. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation.* 1999;100:1056-64.
18. Cohn JN, Tognoni G; for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1667-75.
19. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-added Trial. *Lancet.* 2003;362:767-76.
20. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme-inhibitor in non diabetic renal disease: COOPERATE: a randomize control trial. *Lancet.* 2003;361:117-24.
21. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and TRASCEND studies: Challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol.* 2002;89 Suppl 1:A18-25.
22. Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, et al; for the ONTARGET and TRANSCEND investigators. The

- ongoing Telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint Trial/Telmisartan randomised assessment study in ACE intolerant with cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2004;148:52-61.
23. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
24. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851-60.
25. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.