

El estudio ONTARGET

El New England Journal of Medicine ha publicado recientemente los resultados del estudio ONTARGET¹ (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global End-point Trial), ensayo que compara la eficacia de un antagonista de angiotensina (ARA II) frente a un inhibidor de la ECA (IECA) y la combinación de ambos frente al IECA en pacientes de alto riesgo. Como comparador se ha elegido ramipril, que ya mostró beneficios en el estudio HOPE² (reducción del 22% del evento primario, mortalidad cardiovascular+infarto de miocardio+ictus, frente a placebo) y como ARA II a telmisartán.

En el ensayo, doble-ciego y aleatorizado, han participado 25.620 pacientes durante un período de 56 meses, distribuidos en 3 grupos y tratados con ramipril (10 mg/día), telmisartán (80 mg/día) y con la combinación de ramipril y telmisartán (10+80mg/día). Con los pacientes que era conocida su intolerancia a los IECA, se está realizando el ensayo TRANSCEND, comparando telmisartán frente a placebo.

Tabla 1. Incidencia de acontecimientos primarios

	Ramipril n=8576	Telmisartan n=8542	Ram + Tel n=8502	Tel. vs. Ram. RR (IC95%)	R+T vs. Ram. RR (IC95%)
Objetivo primario	16,5%	16,7%	16,3%	1,01 (0,94-1,09)	0,99 (0,92-1,07)
IM	4,8%	5,2%	5,2%	1,07 (0,94-1,22)	1,08 (0,94-1,23)
ACV	4,7%	4,3%	4,4%	0,91 (0,79-1,05)	0,93 (0,81-1,07)
Hospitalización por ICC	4,1%	4,6%	3,9%	1,12 (0,97-1,29)	0,95 (0,82-1,10)
Muerte CV	7,0%	7,0%	7,3%	1,00 (0,89-1,12)	1,04 (0,93-1,17)
Muerte por cualquier causa	11,8%	11,6%	12,5%	0,98 (0,90-1,07)	1,07 (0,98-1,16)
Insuficiencia renal	10,2%	10,6%	13,5%	1,04 (0,96-1,14)	1,33 (1,22-1,44)

Los pacientes del ONTARGET son de alto riesgo cardiovascular similares a los estudiados en el estudio HOPE; se han incluido pacientes mayores de 55 años, con antecedentes de enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, diabetes con daño orgánico, sin insuficiencia cardíaca.

El objetivo primario de valoración es una variable combinada de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, ictus y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Los resultados del estudio (tabla 1) muestran que telmisartán es tan efectivo como ramipril en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Se observó que la incidencia en la variable combinada fue del 16,5% en el grupo de ramipril y del 16,7% en el grupo de pacientes tratados con telmisartán (RR 1,01; IC 95% 0,94 a 1,09).

Sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de abandonos motivado por efectos adversos (tabla 2).

Telmisartán registró un menor número de abandonos por episodios de tos (1,1% vs. 4,2%, P<0,001) y de angioedema (0,1% vs. 0,3% P=0,01) que

ramipril, pero mayor número de abandonos por síntomas hipotensivos (2,7% vs. 1,7%, P<0,001).

Respecto a la pregunta de si la combinación de ramipril con telmisartán es más efectivo que ramipril sólo, la respuesta es que no (RR 0,99; IC 95% 0,92 a 1,07). Además la asociación es peor tolerada, con un incremento significativo de disfunción renal (RR 1,33; IC95% 1,22-1,44) y de riesgo de hipotensión, síncope, diarrea e hiperpotasemia.

Los resultados del ONTARGET son similares a los obtenidos en el estudio VALIANT³, este último con pacientes que ya habían sufrido un infarto complicado con insuficiencia cardíaca, donde captopril con valsartan no mejoró los resultados de captopril solo, pero incrementó la hipotensión.

En el estudio CHARM-added⁴, se obtuvo un beneficio en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, al añadir candesartan a pacientes con un IECA. Para los autores en este

caso menos de la mitad de los pacientes recibían dosis máximas de IECA, lo que sería una diferencia con el ONTARGET y el VALIANT, donde los IECA se han utilizado a dosis plenas.

Un aspecto controvertido, que tratamos en el primer

boletín *Hemos leído*, es si los ARA II incrementan el riesgo de infarto de miocardio. Una revisión sistemática concluía que no, aunque esperaba a que la publicación de los resultados del ONTARGET y TRANSCEND despejasen la duda. Pues bien, a la vista de los datos que se publican ahora la respuesta confirma esta negativa con un 4,8% de infartos de miocardio en el grupo tratado con ramipril y un 5,2% en el grupo con telmisartán (RR 1,07 IC95% 0,94-1,22). Tampoco con la terapia combinada con un 5,2% de infartos y un RR de 1,08 (IC95% 0,94-1,23).

Para la editorial⁵ que acompaña el estudio, los resultados confirman, sin lugar a dudas, que los ARA II no son superiores a los IECA en la reducción de eventos cardiovasculares fatales y no fatales. Añaden además, que como los ARA II son más caros que los IECA y tienen más efectos adversos, los considera una alternativa para los pacientes que no toleren los IECA porque les causen tos.

Tabla 2. Abandonos del estudio y porcentaje

	Ramipril	Telmisartan	Ram+Tel	Tel vs Ram	T+R vs Rampril
Hipotensión	1,7%	2,7%	4,8%	<0,001	<0,001
Síncope	0,2%	0,2%	0,3%	0,49	0,03
Tos	4,2%	1,1%	4,6%	<0,001	0,19
Diarrea	0,1%	0,2%	0,5%	0,20	<0,001
Angioedema	0,3%	0,1%	0,2%	0,01	0,30
Insuficiencia renal	0,7%	0,8%	1,1%	0,46	<0,001

Se puede concluir que telmisartán es una alternativa válida a ramipril en pacientes con alto riesgo cardiovascular y sin insuficiencia cardiaca y que la terapia combinada no debe ser utilizada en estos pacientes, ya que se asocia con mayores efectos adversos sin que ello incremente el beneficio.

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. [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. [Pfeffer MA, 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.](#)
4. [McMurray JJ, 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. \(Abstract\)](#)
5. [ACE Inhibitors in Cardiovascular Disease — Unbeatable? N Engl J Med 2008, 349:1615-6](#)

Efectividad a largo plazo de las pautas TDO en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento directamente observado (TDO) de corta duración de la tuberculosis, fue una iniciativa promovida por la OMS en 1995 para corregir la alta variabilidad de pautas terapéuticas y organizativas que existían, especialmente en países en vías de desarrollo, y establecer un marco estratégico completo para el control de la enfermedad.

A diferencia de los países desarrollados, en los que el TDO se reserva para pacientes y situaciones concretas, con alto riesgo de incumplimiento terapéutico¹, en países en vías de desarrollo se concibe como un programa de cobertura universal. En 2005, 187 países habían puesto en marcha esta iniciativa con 4,9 millones de pacientes tratados sólo ese año, de los cuales un 84% recibían tratamiento por primera vez².

En este planteamiento global del TDO, la identificación temprana y precisa de los casos, la quimioterapia efectiva y simplificada (corta duración de 6-8 meses, suministro regular de fármacos esenciales y en presentaciones adecuadas) y la monitorización de resultados, son tan importantes o más que la observación directa de la toma de la medicación. De hecho, en la revisión Cochrane publicada en 2007³ que comparaba las pautas de "observación directa" frente a los regímenes en las mismas condiciones asistenciales pero con "autoadministración", no hallaba diferencias en cuanto a tratamientos completados y tasas de curación. No obstante, los autores advierten del posible sesgo al encontrar pocos ensayos clínicos controlados que cumplieran los criterios mínimos de calidad y no poder incorporar, por contra, la información de numerosos estudios observacionales más cercanos a la realidad asistencial, que avalan el TDO en países en vías de desarrollo.

La reciente revisión de Cox HS et al. publicada en el BMJ⁴ analiza la efectividad a largo plazo de las pautas TDO de cobertura universal en países en vías de desarrollo, cuantificando la recurrencia de la enfermedad en pacientes tratados y curados en 16 estudios: 10 ensayos clínicos controlados y 6 estudios observacionales en programas estandarizados.

La proporción de casos con reaparición de la enfermedad osciló entre el 0% (IC95% 0,0-7,5) en un pequeño ensayo clínico de Singapur y el 14,2% (IC95% 9,0-19,7) en un estudio de cohortes en Sudáfrica. Este segundo estudio fue además el único que diferenció entre casos por recidivas del proceso inicial o por

reinfecciones exógenas. Esta segunda situación podría explicar en parte las elevadas cifras de reaparición de la enfermedad en países con alta prevalencia de tuberculosis.

En los tratamientos TDO con pauta intermitente, sólo se incluyen estudios con tres tomas semanales, por considerarse más validados en eficacia y seguridad con respecto al tratamiento de referencia de una toma diaria⁴. Los estudios pioneros con dos tomas semanales siguen usándose en los TDO de países desarrollados, incluido el nuestro. No sólo eso, sino que resulta sorprendente que algunas Guías de nuestro medio⁵ sólo describan el esquema de dos tomas semanales para el TDO de pauta intermitente, posible reflejo de un uso más bien esporádico.

Las conclusiones finales de esta revisión de Cox HS et al coinciden con el editorial posterior en la misma revista⁶ al plantear que antes de cuestionar la suficiente efectividad de los programas TDO, es necesario una mayor investigación: diseño riguroso de ensayos clínicos que controlen las múltiples variables y también la investigación exhaustiva de resultados en las difíciles y diversas condiciones reales de aplicación de los tratamientos.

1. [Blasco D et al. Guía para la Vigilancia y el Control de la Tuberculosis. Conselleria de Sanitat 2007. www.sp.san.gva.es/DgspWeb/ \(Dia Mundial de la Tuberculosis\).](#)
2. [Cox HS et al. Long term efficacy of DOTS regimens for tuberculosis: systematic review. BMJ 2008;336:484-92.](#)
3. [Volmink J et al. Directly observed therapy for treating tuberculosis \(Review\). Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; Issue 4. Art. No.: CD003343. DOI: 10.1002/14651858.CD003343.pub3.](#)
4. [Mwandumba HC et al. Fully intermittent dosing with drugs for treating tuberculosis in adults \(Review\). Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD000970. DOI: 10.1002/14651858.CD000970.](#)
5. Vilaseca J et al. Guía Terapéutica en Atención Primaria basada en la Evidencia 3ª edición. Semfyc 2007, pag 256 (tratamiento enfermedad tuberculosa). Acceso restringido en: www.quiaterapeutica.net.
6. [Davies GR et al. Doubts about DOTS. BMJ 2008 ; 336: 457-8.](#)