

Resultados modestos de los antagonistas de angiotensina II

En septiembre se publicó en *N Eng J Med* los resultados del ensayo clínico multicéntrico PROFESS¹ (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) realizado para conocer el efecto de un tratamiento con telmisartán iniciado tras un ictus.

En el estudio se incluyeron 20.332 pacientes que habían tenido recientemente un ictus isquémico, y se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos, uno que recibió telmisartán (80 mg/día) y el otro que recibió placebo. Como objetivo principal se evaluó el ictus recurrente, y como secundarios los eventos cardiovasculares (muertes por causas cardiovasculares, ictus recurrente, infarto de miocardio y inicio o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca) y diabetes de nuevo inicio. El seguimiento medio fue de 2.5 años y la mediana del tiempo transcurrido hasta la aleatorización fue de 15 días.

No se encontró diferencias estadísticamente significativas ni en el objetivo principal: ictus recurrente HR 0.95, IC95% 0.86-1.04, ni en los secundarios: eventos cardiovasculares mayores HR 0.94; IC95% 0.87-1.01; diabetes de nuevo inicio HR 0.82, IC95% 0.65-1.04. En cuanto a los efectos adversos, fueron más frecuentes en el grupo telmisartán (14.3% vs 11.1%).

Los autores concluyen que la terapia con telmisartán iniciada de forma temprana tras un ictus y mantenida durante 2,5 años no disminuye las tasas de ictus recurrente, eventos cardiovasculares mayores o diabetes.

PROFESS	Telmisartán	Placebo	HR (IC95%)
Ictus recurrente	880 (8.7%)	934 (9.2%)	0,95 (0,86-1,04)
Eventos cardiovasculares mayores	1.367 (13.5%)	1.463 (14.4%)	0,94 (0,87-1,01)
Diabetes inicio	125 (1.2%)	151 (1.5%)	0,82 (0,65-1,04)
Efectos adversos	1.450 (14.3)	1.127 (11.1)	P<0.001

En el mismo mes se publicaba en *Lancet* el ensayo TRANSCEND², estudio paralelo del [ONTARGET](#) que ya comentamos ([HL marzo 2008](#)), que evaluaba la efectividad del telmisartán en pacientes de alto riesgo cardiovascular que no toleran los IECA.

Se aleatorizaron 5926 pacientes a recibir telmisartán 80 mg/día (n=2954) o placebo (n=2972) durante una media de 56 meses. El resultado primario medido fue la variable combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Al realizar el análisis por intención a tratar, encontraron que 465 pacientes (15,7%) del grupo telmisartán experimentaron el resultado primario, frente a 504 pacientes (17%) del grupo placebo (HR=0,92, IC95% 0,81-1,05; p=0,216). Uno de los resultados secundarios –variable combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus- ocurrió en 384

pacientes con telmisartán frente a 440 del grupo placebo (HR=0,87, 0,76-1, p=0,048 sin ajustar y p=0,068 ajustado). 894 pacientes con telmisartán fueron hospitalizados por causas cardiovasculares, comparado con 980 del grupo placebo (RR=0,92, 95% IC 0,85-0,99; p=0,025). Menos pacientes abandonaron el tratamiento en el grupo telmisartán que el placebo, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (639 [21,6%] vs. 705 [23,8%]; p= 0,055). Más pacientes abandonaron por síntomas hipotensivos en el grupo telmisartán que en el grupo placebo (29 [0,98%] vs. 16 [0,54%]).

Para los autores, telmisartán fue bien tolerado en pacientes con intolerancia a los IECA. A pesar de que el medicamento no tuvo un efecto significativo sobre el resultado primario, el telmisartán parece reducir modestamente el riesgo de resultado combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus.

TRANSCEND	Telmisartán	Placebo	HR (IC95%)
Variable principal compuesta	465 (15.7%)	504 (17%)	0.91 (0.8-1.05)
Mortalidad cardiovascular	227 (7.7%)	223 (7.5%)	1,03 (0,85-1,24)
IM	116 (3.9%)	147 (5.0%)	0,79 (0,62-1,01)
Ictus	112 (3.8%)	136 (4.6%)	0,83 (0,64-1,06)
Hospitalización por IC	134 (4.5%)	129 (4.3%)	1.05 (0.82-1.34)

Más recientemente se ha publicado en *N Eng J Med*, el estudio I-PRESERVE³, del cual se desprende que irbesartán no aporta beneficios en pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica normal. Se trata de un estudio aleatorizado realizado en 4.128 mayores de 60 años con insuficiencia cardíaca clase NYHA II-IV y una fracción de eyección $\geq 45\%$. Los pacientes fueron tratados con irbesartán 300 mg al día o placebo y seguidos durante 5 años. La variable principal compuesta incluyó mortalidad cardiovascular + hospitalización por causas cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina inestable, arritmia o ictus) y no mostró diferencias estadísticamente significativas frente al placebo (HR = 0.95; IC 95% 0.86-1.05; p=0,35).

Tampoco hubo diferencias en las tasas de mortalidad (HR = 1.00; IC 95% 0.88-1.14; p=0,98) ni en las tasas de hospitalización por causas cardiovasculares (HR = 0.95; IC 95% 0.85-1.08; p=0,44). Estos hallazgos son concordantes con los resultados de otros dos estudios realizados con candesartán y perindopril en pacientes con IC y FE normal: [CHARM-preserved](#) y [PEP-CHF](#) y contrastan con los beneficios mostrados por otros inhibidores del sistema renina-angiotensina, aunque estos realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca con baja fracción de eyección: [SOLVD](#), [RALES](#), [CHARM-alternative-added](#) y [Val-HeFT](#).

I-PRESERVE	Irbesartan	Placebo	HR (IC95%)
Variable principal compuesta	742 (35,9%)	763 (37,0%)	0.95 (0.86-1.05)
Mortalidad por cualquier causa	445 (21,5%)	436 (21,1%)	1.00 (0.88-1.14)
hospitalización por causas cardiovasculares	521 (25,2%)	537 (26,1%)	0.95 (0.85-1.08)
Efectos adversos	702 (34%)	684 (33%)	P= 0.6

1.- [Yusuf S, et al. Telmisartan to Prevent Recurrent Stroke and Cardiovascular Events. N Eng J Med 2008; 359: 1225-37](#)

2.- [TRANSCEND Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 1174-83](#)

3.- [Massie BM, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2008 0: NEJMoa0805450](#)

Prevención del ictus recurrente: ¿clopidogrel de elección?

A través del ensayo PRoFESS⁽¹⁾, con diseño factorial 2 x 2, también se ha evaluado la eficacia y seguridad de aspirina más dipyridamol de liberación prolongada (AAS-DLP) *versus* clopidogrel en pacientes con ictus reciente. Inicialmente se pretendía comparar la eficacia de AAS-DLP frente a la asociación de AAS-clopidogrel, pero su diseño tuvo que modificarse tras la publicación de los resultados del ensayo [MATCH](#), que mostró un incremento en el riesgo de sangrado con la asociación AAS-clopidogrel.

La variable principal del estudio fue la prevención de ictus recurrente, y la secundaria una variable combinada compuesta por ictus, infarto miocardio y muerte por causas vasculares. Los 20.332 pacientes incluidos se distribuyeron en dos grupos que recibieron aleatoriamente AAS 25mg+ DLP 200mg 2 veces al día o clopidogrel 75 mg en dosis única diaria. Tras 2,5 años de seguimiento no se han detectado diferencias estadísticamente significativas en la variable principal entre el grupo tratado con AAS-DLP o con clopidogrel (9,0% vs. 8,8% HR 1,01; IC95%, 0,92 - 1,11). En la variable secundaria, tampoco se registraron diferencias significativa (HR 0,99; IC95% 0,92-1,07). En las variables terciarias, sólo se encontró diferencia estadísticamente significativas en el incremento en el número de episodios de insuficiencia cardiaca congestiva (HR 0,78 IC95% 0,62-0,96) para clopidogrel.

En cuanto a los resultados de seguridad, en el grupo de AAS-DLP se registró un número mayor de hemorragias (HR 1.15%; IC95%, 1.00-1.32), siendo la hemorragia intracraneal la más frecuente (HR 1.42; IC95%, 1.11-1.83).

Los autores concluyen que no existen evidencias de que el tratamiento con AAS-DLP sea superior a clopidogrel en la prevención del ictus recurrente.

Los ensayos ESPS-2 (Second European Stroke Prevention Study) y ESPRIT, han demostrado que la asociación AAS-DLP es superior a aspirina sola en la prevención secundaria de eventos vasculares después de un ictus isquémico ([HL junio 2006](#)).

Recientemente un meta-análisis publicado en JNNP online ⁽²⁾, donde se incluyen 5 estudios y 7.612 pacientes, también concluye que la combinación de AAS-DLP es más efectiva que AAS sola en la prevención del ictus recurrente (HR 0,78; IC95% 0,68-0,90). Además esta superioridad se ha encontrado en todos los subgrupos e independientemente del riesgo de base.

El National Institute for Clinical Excellence ([NICE](#)) recomienda AAS+DLP de liberación prolongada como primera elección en la prevención de ACV isquémico o un Accidente Isquémico Transitorio (AIT) durante un período de dos años. La reciente guía [SIGN para el manejo de pacientes con ictus o AIT](#), también recomienda AAS+DLP de liberación prolongada para la prevención secundaria del ictus, pero dado que no está comercializado en España y a tenor de los datos del estudio PRoFESS, el clopidogrel 75 mg/día parece la mejor alternativa.

1.- [Sacco RL et al. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. NEJM 2008 359:1238-51](#)

2.- [Halkes PH et al. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in the secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. JNNP online 2008 Nov;79\(11\):1218-23. Epub 2008 Jun 5.](#)

PRoFESS	AAS-DLP	Clopidogrel	HR (IC95%)
ictus recurrente	916 (9.0%)	898 (8,8%)	1,01; (0,92- 1,11)
ictus + infarto miocardio + muerte por causas vasculares.	1333 (13.1%)	1333 (13.1%)	0,99 (0,92-1,07)
Eventos hemorrágicos mayores	419 (4.1%)	365 (3.6%)	1,15 (1.00-1.32)
hemorragia intracraneal	147 (1.4%)	103 (1.0%)	1,42 (1.11-1.83)
insuficiencia cardiaca congestiva	144 (1.4%)	182 (1.8%)	0,78 (0,62-0,96)