

Telmisartán en la prevención de eventos vasculares

– Tendencias en coloquio con investigadores del estudio ONTARGET –

- El pasado 10 de abril fueron presentados en Buenos Aires los resultados preliminares del estudio ONTARGET, que compara la capacidad de prevención de eventos cardiovasculares de Telmisartán vs. Ramipril.
- El Dr. Ernesto Miguel Ylarri, miembro del Comité Científico de Tendencias y Director Técnico de Farmanuario Argentina, junto con la Dra. Djalma Oper, integrante de la Dirección Editorial de Tendencias, dialogaron en Buenos Aires con los Dres. Sánchez y Bendersky, dos de los investigadores principales del estudio ONTARGET.



El significado de **ONTARGET** es: **ON** going **Telmisartán Alone** in combination with **Ramipril Global Endpoint Trial**.

La realización de este estudio insumió 5 años y medio, más 6 meses para el análisis de los datos, o sea que requirió un tiempo prolongado. Este es el tiempo necesario para evaluar el efecto que tiene el tratamiento sobre la prevención de eventos vasculares, dado el diseño del estudio.

Recordemos que este es un estudio que se diseñó con un modelo parecido a lo que fue el primer y mejor estudio de prevención primaria y secundaria, o sea de prevención de eventos cardiovasculares, el estudio HOPE, en que se utilizó un inhibidor de enzima de conversión (IECA), el **ramipril**. Los resultados de este estudio fueron publicados en el año 2000 en la Revista New England Journal of Medicine.

Para fijar los objetivos del estudio ONTARGET nos hicimos las siguientes preguntas:

- Los antagonistas de angiotensina 2, ¿pueden tener similar efectividad que el IECA **ramipril** en la prevención primaria y secundaria en el contexto de una reducción de eventos en 4 o 5 años de 25 a 30%? No había hasta el momento ningún otro estudio que se hubiera diseñado con éstas características, por lo tanto era el primer estudio que podía llegar a demostrar esta situación.
- La segunda pregunta fue algo que estaba rondando en estudios más cortos, más pequeños, con otra característica de población, que era ver si realizando un bloqueo del sistema renina-angiotensina casi total, lo que es inhibición de la enzima de conversión más bloqueo de receptores AT1, se podía, sumando 2 drogas, en este caso **ramipril y telmisartán**, lograr un efecto superior en el mismo contexto, en pacientes de alto riesgo.

Ahora bien ¿por qué se eligieron los antagonistas de angiotensina II y por qué **telmisartán**?

Antagonistas de angiotensina II fundamentalmente porque sabemos que el bloqueo del sistema renina-angiotensina realizado a nivel de la enzima de conversión tiene un 30% de pacientes que presentan efectos colaterales lo que hace que no permita la continuidad del tratamiento, dentro de esos efectos adversos están: tos y edema angioneurótico.

¿Por qué **Telmisartán**? Tiene una característica farmacológica importante, es una droga de largo plazo de efecto, tiene un volumen de distribución farmacológico muy amplio, es decir tiene propiedades farmacológicas que la hacen una droga con buen potencial.

El telmisartán es un fármaco antihipertensivo, de la familia de los sartanes, o sea un antagonista del receptor AT1 de la angiotensina, que tiene como características propias:

1. vida media plasmática larga, de 24 hs, la más larga de su clase, que le permite ser administrado una vez al día, y entre otras ventajas cubrir el peligroso ascenso matinal de la presión,
2. mínimos efectos adversos,
3. gran liposolubilidad, con buena penetración en el Sistema Nervioso Central, con efectos preventivos del accidente cerebro-vascular,
4. buena penetración al núcleo celular y poder agonista PPAR gamma, con ventajas metabólicas sobre todo del metabolismo glucídico,
5. sin interacción con alimentos,
6. sin interacciones peligrosas con otras drogas,
7. poder antihipertrófico cardíaco y vascular,
8. mejora la disfunción endotelial,
9. nefroprotección probada.

Dados estos efectos protectores, y su gran potencia antihipertensiva, se pensó en testarlo ya no para hipertensión arterial sino para prevención cardiovascular en pacientes de alto riesgo, en el estudio ONTARGET. En este estudio se comparó con una de las pocas drogas ya comprobadas, que es el IECA Ramipril. Telmisartán es el primer sartán que se testea para prevención CV.

Si bien el diseño del estudio fue siguiendo las pautas del estudio HOPE, hay que hacer una salvedad, y es que estamos ante una primera

entrega de resultados, ya que debemos aclarar que el estudio consta de dos partes.

El estudio forma parte de un programa que se llama **ONTARGET TRANSCEND**. **ONTARGET** es la comparación cabeza a cabeza del Telmisartán con el Ramipril y también la combinación de ambos. El estudio **TRANSCEND** tiene mayor similitud con el diseño de HOPE, ya que compara a **Telmisartán** con placebo. Por tanto para dar una conclusión definitiva debemos esperar a tener todos los resultados, lo que va a suceder en setiembre de este año.

También debemos decir que **ONTARGET** tiene 5 subestudios: estudio neuro-cognitivo, estudios en demencia y trastornos neurocognitivos, estudios con resonancia magnética nuclear cardíaca, estudio de arterias en lo que hace a elasticidad arterial, monitoreo ambulatorio de la presión arterial donde intervienen 1000 pacientes (nosotros somos coordinadores de ese estudio), farmacoeconomía, y en la rama **TRANSCEND** tiene toda la parte de tolerancia a la glucosa.

El número de pacientes fue de 23.400 para **ONTARGET** y 6000 para el **TRANSCEND**.

ONTARGET

- Estudio importante para la Salud Pública.
- Telmisartán / Micardis® previene 1 de cada 5 eventos cardiovasculares, más allá de su efecto antihipertensivo.
- Telmisartán / Micardis® probó ser tan protector como el gold standard en prevenir Muerte CV, IM, ACV y hospitalización por ICC, es mejor tolerado, lo que resultó en una mayor adherencia, fundamental en el tratamiento crónico de la hipertensión.
- Telmisartán / Micardis® ofrece potencia superior en la reducción de la PA durante las 24 hs.

ONTARGET

Se trata de un estudio multicéntrico, intervinieron 40 centros y en la Argentina hubo 26 centros con 1600 pacientes involucrados. Los pacientes seleccionados fueron aquellos con edades iguales o mayores a 55 años que han tenido una de las siguientes características de enfermedad cardiovascular: pacientes coronarios con o sin IAM, enfermedad vascular periférica arteriosclerótica, accidente cerebrovascular, diabetes (un 30% de pacientes diabéticos), o diabetes de alto riesgo, sería diabetes más microalbuminuria o alguna complicación, o insuficiencia cardíaca pero no como una disfunción ventricular, sino el antecedente, es decir con función ventricular conservada.

En cuanto a los resultados, podemos decir que **Telmisartán** es igual de efectivo que **Ramipril** a la hora de prevenir eventos cardiovasculares, es decir, se obtuvo el mismo resultado que obtuvo Ramipril con HOPE.

No hubo ninguna diferencia en el número de eventos, o sea como reducción de la enfermedad, de la progresión de la enfermedad en el mismo nivel de confianza que obtuvo el estudio HOPE. Pero desde el punto de vista de la tolerancia significativamente fue mejor tolerado el Telmisartán.

Los pacientes presentaron mínima tos, menor cantidad de edema angioneurótico, por el otro lado hubo más episodios de hipotensión con **Telmisartán**, o sea que esto indicaría que de alguna manera sería más potente en reducir la presión arterial por lo cual hubo algunos episodios de hipotensión pero sin síncope. Esa es una primera conclusión de la comparación.

Mientras tanto, con la combinación, pese a lo que uno esperaba por lo racional, no hubo beneficios. Es decir que desde el punto de vista de la efectividad, la combinación **telmisartán con ramipril** no fue superior a ramipril solo, tuvo el mismo comportamiento preventivo que tuvo telmisartán y que ramipril tuvo en el estudio HOPE también. Por el contrario, con la asociación hubo más efectos colaterales, más hipotensión, algunos episodios de síncope y más disfunción renal. Uno se pregunta ¿por qué? yo creo que al tratarse de una población vascular, y que además son pacientes que estaban recibiendo diuréticos (25 a 30% de ellos los recibían), adicionar dos compuestos que bloquean el sistema renina-angiotensina puede pro-

vocar una hipotensión importante. También por tratarse de una población vascular puede tener enfermedad renovascular y eso no se investigó directamente para determinar si había una estenosis arterio-renal o no, en esos pacientes, entonces un bloqueo total también puede contribuir a una caída de la función renal y puede inclusive acelerar un proceso en la insuficiencia renal crónica avanzada.

Esto es una apreciación personal, ya que se conocen otros estudios que han usado combinaciones, como Telmisartán con Lisinopril en población renal, y que ha mostrado más protección, pero se utilizaron diferentes dosis, acá se usa prácticamente durante los 5 años y medio la dosis máxima de la droga y sabemos que en los pacientes que tienen algún problema renal hay que empezar con cautela.

Sobre la implicancia clínica, debemos destacar que es el primer estudio con un antagonista de angiotensina II que demuestra efectividad similar al más probado en prevención CV, un inhibidor de enzima de conversión y al estudio más completo en pacientes de alto riesgo, eso es un dato muy importante porque si le agregamos el tema de tolerancia evidentemente una misma efectividad con más tolerancia es una buena implicancia, pero además preventivamente lo mismo que se está hablando de una prevención de 1 cada 5 casos en eventos CV como mortalidad CV, IAM, ACV o complicaciones diabéticas, entonces esa es una implicancia clínica poderosa.

Por otra parte sabemos que el 60 o más del 60% de los grupos que se estudiaron acá son hipertensos y esa es una ligera diferencia con el HOPE en el que solamente lo son el 40%, la efectividad del **Telmisartán** en potencia y en efectividad le da un valor agregado.

Debemos hacer una salvedad mencionada por el Dr. Yusuf, director del estudio, y es referente a la calidad de la investigación. La misma fue superior, porque se logró una adherencia al tratamiento del 86% de los pacientes, lo que sabemos que es muy difícil de conseguir.

Y otro dato relevante es la comprobación del estudio por el comité de evaluación de eventos que fueron confirmadas en un 98%, es decir lo que el médico demostró fue confirmado por el comité en un 98%.