Análisis crítico de un artículo: La adición de antagonistas del receptor de angiotensina 2 al tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en pacientes con riesgo de enfermedad renal, aumenta la incidencia de falla renal y la necesidad de diálisis

IGNACIO NEUMANN^{1,2}, BRUNO GRASSI¹

¹Unidad de Medicina Basada en Evidencia, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Unidad Docente Asociada, Hospital Dr. Sótero del Río, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

Correspondencia a:
Dr. Ignacio Neumann.
E-mail: ignacio.neumann@gmail.com

Critically appraised article

Mann J, Schmieder R, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltaj M, Metsärinne K, Oto S; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-5

Background: Angiotensin receptor blockers (ARB) and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors are known to reduce proteinuria. Their combination might be more effective than either treatment alone, but long-term data for comparative changes in renal function are not available. We investigated the renal effects of ramipril (an ACE inhibitor), telmisartan (an ARB), and their combination in patients aged 55 years or older with established atherosclerotic vascular disease or with diabetes with end-organ damage. **Methods:** The trial ran from 2001 to 2007. After a 3-week run-in period, 25,620 participants were randomly assigned to ramipril 10 mg a day ($n = 8,576$), telmisartan 80 mg a day ($n = 8,542$), or to a combination of both drugs ($n = 8,502$; median follow-up was 56 months), and renal function and proteinuria were measured. The primary renal outcome was a composite of dialysis, doubling of serum creatinine, and death. Analysis was by intention to treat. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00153101. **Findings:** 784 patients permanently discontinued randomised therapy during the trial because of hypotensive symptoms (406 on combination therapy, 149 on ramipril, and 229 on telmisartan). The number of events for the composite primary outcome was similar for telmisartan ($n = 1,147$ [13.4%]) and ramipril (1,150 [13.5%]; hazard ratio [HR] 1.00, 95% CI 0.92-1.09), but was increased with combination therapy (1,233 [14.5%]; HR 1.09, 1.01-1.18, $p = 0.037$). The secondary renal outcome, dialysis or doubling of serum creatinine, was similar with telmisartan (189 [2.21%]) and ramipril (174 [2.03%];

HR 1.09, 0.89-1.34) and more frequent with combination therapy (212 [2.49%]: HR 1.24, 1.01-1.51, $p = 0.038$). Estimated glomerular filtration rate (eGFR) declined least with ramipril compared with telmisartan (-2.82 [SD 17.2] mL/min/1.73 m^2 vs -4.12 [17.4], $p < 0.0001$) or combination therapy (-6.11 [17.9], $p < 0.0001$). The increase in urinary albumin excretion was less with telmisartan ($p = 0.004$) or with combination therapy ($p = 0.001$) than with ramipril. **Interpretation:** In people at high vascular risk, telmisartan's effects on major renal outcomes are similar to ramipril. Although combination therapy reduces proteinuria to a greater extent than monotherapy, overall it worsens major renal outcomes.

Conclusión de los revisores

La adición de un antagonista del receptor de angiotensina 2 (ARA-2) al tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal (mayores de 55 años con enfermedad vascular aterosclerótica o diabetes con daño de órgano blanco) aumenta la incidencia de falla renal y la necesidad de diálisis.

Pregunta clínica

En pacientes con riesgo de enfermedad renal, ¿la adición de un ARA-2 al tratamiento con iECA reduce la progresión de la falla renal?

Introducción

La proteinuria es un factor conocido de progresión de la enfermedad renal crónica, causando daño túbulointersticial por radicales libres. En estudios previos y un metaanálisis se ha demostrado que la asociación de un iECA con un ARA-2 logra reducir la proteinuria en mayor medida que cada droga por separado¹.

El presente artículo es un análisis crítico del reporte parcial del estudio ONTARGET (*The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*)¹, que se centra en los *outcomes* renales.

La hipótesis ensayada en el estudio ONTARGET fue que el doble bloqueo del eje renina-angiotensina podría reducir eventos cardiovasculares mayores. En los resultados globales del estudio, se definió un *outcome* primario compuesto (muerte cardiovascular, infarto, accidente vascular encefálico y hospitalización por falla cardíaca) no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ni en la comparación telmisartán vs ramipril, ni en la comparación telmisartán + ramipril vs ramipril.

Características del estudio

Tipo de estudio: Estudio clínico con distribución aleatoria de 25.620 pacientes en 70 centros de 40 países.

Pacientes: Mayores de 55 años, con enfermedad aterosclerótica establecida o diabetes con daño de órgano blanco.

Intervención:

Grupo 1: Telmisartán 80 mg/día.

Grupo 2: Ramipril 10 mg/día + telmisartán 80 mg/día.

Comparación: Ramipril 10 mg/día

Outcomes: Primario: *Outcome* compuesto de diálisis, duplicación de la creatininemia y muerte. Secundarios: Necesidad de diálisis, aguda o crónica; duplicación de creatininemia; muerte; reducción en proteinuria.

Seguimiento: 56 meses (mediana).

Validez (riesgo de sesgo) del estudio

1. Generación adecuada de la secuencia	SI
2. Ocultamiento de la secuencia de asignación	SI
3. Seguimiento	99%
4. Análisis con intención de tratar	SI
5. Fueron ciegos a la intervención	
Pacientes:	SI
Tratantes:	SI
Recolectores de datos:	SI
Adjudicadores de eventos:	SI
Analistas de datos:	No claro

Resultados

Telmisartán vs Ramipril					
Outcome	Eventos		Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto (a los 56 meses)	
	Ramipril (%)	Telmisartán (%)		Ramipril	Telmisartán
Primario	13,4	13,4	HR 1,00 (0,92 a 1,09)	134 en 1.000 pacientes	0 paciente más por cada 1.000
Diálisis aguda	0,15	0,23	HR 1,55 (0,77 a 3,11)	2 en 1.000 pacientes	0 paciente más por cada 1.000
Diálisis crónica	0,39	0,36	HR 0,94 (0,58 a 1,54)	4 en 1.000 pacientes	0 paciente más por cada 1.000
Duplicar creatinina	1,63	1,81	HR 1,11 (0,88 a 1,39)	16 en 1.000 pacientes	2 pacientes más por cada 1.000
Telmisartán/Ramipril vs Ramipril					
Outcome	Eventos		Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto (a los 56 meses)	
	Ramipril (%)	Telmisartán/ Ramipril (%)		Ramipril	Telmisartán/ Ramipril
Primario*	13,4	14,5	HR 1,09 (1,01 a 1,18)	134 en 1.000 pacientes	2 pacientes más por cada 1.000
Diálisis aguda*	0,15	0,33	HR 2,19 (1,13 a 4,22)	2 en 1.000 pacientes	1 paciente más por cada 1.000
Diálisis crónica	0,39	0,4	HR 1,05 (0,65 a 1,69)	4 en 1.000 pacientes	0 paciente más por cada 1.000
Duplicar creatinina	1,63	1,95	HR 1,20 (0,96 a 1,50)	16 en 1.000 pacientes	4 pacientes más por cada 1.000

*Diferencia significativa. HR = Hazard Ratio. IC = Intervalo de confianza.

Comentarios y aplicación práctica

Comentarios sobre validez interna (riesgo de sesgo)

El estudio ONTARGET es un estudio clínico con distribución aleatoria, con bajo riesgo de sesgo. Pese a que no está claro si los analistas de datos fueron “ciegos”, es poco probable que esto introduzca sesgo dado que los adjudicadores de eventos del estudio sí lo fueron.

Comentarios sobre los resultados

Al analizar los *outcomes* renales del estudio, respecto de la asociación ramipril + telmisartán vs ramipril, se observa un aumento significativo del *outcome* primario compuesto. Hay que destacar que existe una gradiente muy significativa en este *outcome*, con la duplicación de la creatinina en un extremo y la muerte por el otro. Para el paciente, su familia y el médico tratante resulta de mucha menor importancia una alteración en un examen de laboratorio que la muerte del paciente, por lo cual este *outcome* compuesto es difícil de interpretar.

En sus componentes se observa un aumento significativo en la incidencia de diálisis aguda de 1 episodio por cada 1.000 pacientes tratados con la combinación ramipril/telmisartán por 56 meses, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en diálisis crónica, duplicación de la creatinina o mortalidad. Aunque este efecto parece ser de pequeña magnitud, es importante considerarlo en el contexto de que la terapia asociada no parece entregar ningún beneficio en otros *outcomes* importantes para los pacientes.

Otro *outcome* analizado fue la evolución de la proteinuria (datos no mostrados en la Tabla). El riesgo de desarrollar nueva proteinuria (microalbuminuria, macroalbuminuria o ambas) luego de completado el seguimiento fue significativamente menor en los pacientes en terapia combinada de ramipril con telmisartán comparada con la monoterapia con ramipril (HR 0,88; IC 95% 0,81 a 0,96) y así mismo el riesgo de progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria fue menor al comparar estos grupos (HR 0,76; IC 95% 0,60 a 0,96). Sin embargo, esta reducción de la proteinuria no se reflejó en un beneficio en *outcomes* importantes para los pacientes.

Comentarios sobre aplicabilidad

Toda intervención debiera ser evaluada respecto del balance entre las consecuencias favorables y desfavorables. La adición de un ARA-2 al tratamiento con iECA en pacientes con alto riesgo cardiovascular no es efectiva en prevenir ningún *outcome* importante para los pacientes, y por otro lado, parece ser riesgosa, dado que aumenta discretamente el riesgo de diálisis.

Respecto a los pacientes analizados es importante notar que este estudio estaba centrado en la reducción de eventos cardiovasculares mayores en pacientes de alto riesgo, por lo cual se incluyen pocos pacientes con proteinuria al inicio del estudio (13% presentaban microalbuminuria y 4% macroalbuminuria). Por esto, los resultados de este estudio podrían no ser aplicables a pacientes con síndrome nefrótico.

Referencias

1. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the rennin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30-48.
2. The Ontarget Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59