

## EL SIGNIFICADO DEL ESTUDIO ONTARGET

Dr. Raúl Gamboa A.\*

La hiperactividad del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) ha sido demostrada a lo largo de todo el "Continuo cardiovascular"; desde la disfunción endotelial hasta el daño en órgano blanco y la muerte (1). En consecuencia es de fundamental importancia investigar y comprender el rol de la modulación del SRAA en la prevención de los procesos patológicos progresivos que culminan en eventos cardiovasculares (Figura 1)(2). El estudio ONTARGET (3), (ONgoing Telmisartan alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en su traducción hispana expresa que es un estudio en desarrollo dirigido a evaluar la frecuencia de eventos clínicos en pacientes de alto riesgo cardiovascular pero sin insuficiencia cardiaca, al ser distribuidos en tres brazos de tratamiento; 1) con Telmisartán, un inhibidor del receptor AT-1 de la angiotensina II (ARA-II), 2) con Ramipril, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (I-ECA), o 3) con la combinación Telmisartán & Ramipril. El Ontarget es indudablemente el más grande de todos los estudios realizados hasta el momento con bloqueadores del SRAA (ver Figura 2), representado un hito en la evolución de la terapia cardiovascular, sus resultados fueron presentados en el mes de Marzo del presente año durante las sesiones científicas del American College of Cardiology 2008 en Chicago por su investigador principal, el Dr. Salim Yusuf (3). La Figura 3 muestra el diseño del estudio y las metas buscadas, como se puede observar, el estudio ONTARGET es parte del mega-estudio ONTARGET/ TRANSCEND que incluye 31,546 pacientes (3) y que en su diseño plantea dos importantes y prácticas preguntas: 1ra) ¿puede la protección cardiovascular previamente demostrada con el I-ECA Ramipril en el estudio HOPE (4) (Figura 4), ser igualada o mejorada con la sustitución o adición del ARA-II Telmisartán ? (estudio ONTARGET), y 2da) en

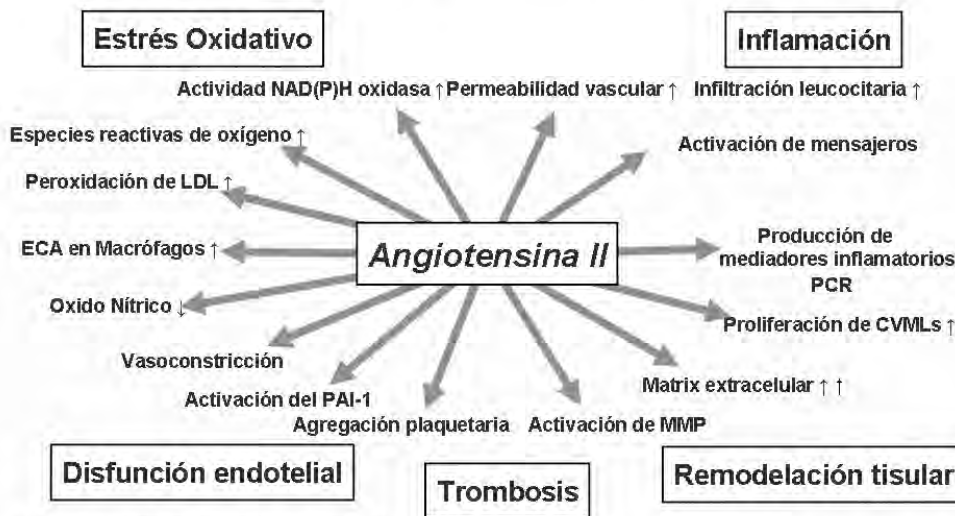
los pacientes no tolerantes al I-ECA, ¿qué ventajas aporta el Telmisartán frente al "placebo" (estudio TRANSCEND). Se debe mencionar que se escogió la comparación con Ramipril debido a que en el estudio HOPE (Heart Outcomes Protection Evaluation) (4) esta droga demostró reducir la incidencia de eventos cardiovasculares en una población con características clínicas similares a las del ONTARGET.

El estudio ONTARGET investigó 25,620 pacientes en 733 centros localizados en 40 países a través de Europa, Norte América, África, Australia, y Asia, los hallazgos han sido basados en datos de más de 150,000 pacientes-año (Figura 2), enrolando pacientes con edades  $\geq$  de 55 años, con enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica oclusiva, o accidente cerebro-vascular) o diabetes con daño en órgano blanco, más otros factores de riesgo, en porcentajes similares en los tres brazos de tratamiento. Los pacientes fueron realmente de alto riesgo; 68% fueron hipertensos, 49% con infarto miocárdico, 35% con angina estable, 22% con cirugía de coronaria, 29% con angioplastias coronarias, 21% con accidentes cerebro vasculares (ACV) o ataques isquémicos transitorios, 12% con claudicación intermitente, 37% con diabetes mellitus y daño en órgano blanco y 13% eran fumadores. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir Ramipril 10mg por día, Telmisartán 80mg por día, o la combinación de ambos durante un seguimiento de 55 meses (4 ½ años). De los 25,620 pacientes incluidos, 58% tenían historia de tratamiento con I-ECA y 9% con ARA.II. Durante el estudio permanecieron en beta-bloqueadores 57%, en diuréticos 28%, en bloqueadores de canales de calcio 34%, en antiplaquetarios 87%, en anticoagulantes orales 8%, en estatinas 61%, y en drogas antidiabéticas 35%. Además de lo reportado en la presentación del ONTARGET se continuara la investigación con 7 sub-estudios mostrados en la Figura 5.

(\*): Profesor Investigador y Emérito.  
Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Figura 1

## Angiotensina II es factor central en los mecanismos ateroscleróticos

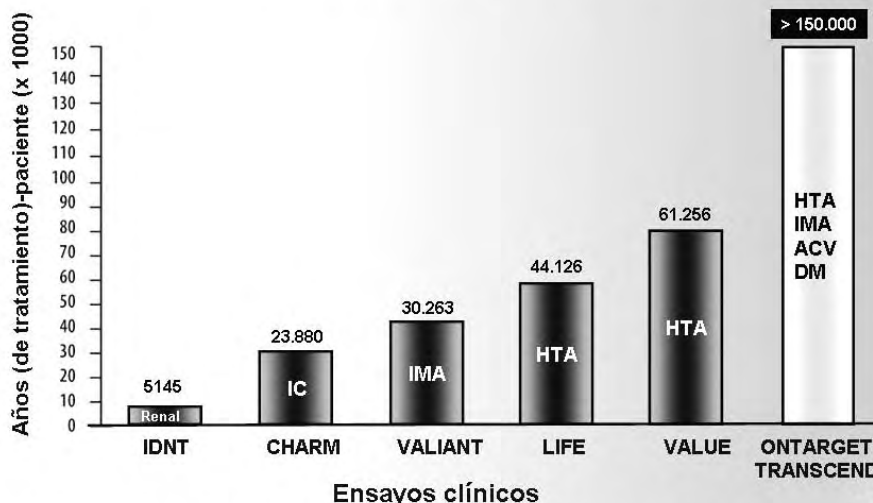


Schmieder RE et al. Am J.Hypertens, 2005

Figura 1. Múltiples participaciones de la Angiotensina II a través de mediadores en el proceso aterosclerótico.

Figura 2

## ONTARGET: El mayor estudio con ARAII



Collaborative Study Group, N Engl J Med 2001;345:851-860; Pfeffer M.A., N Engl J Med 2003;349:1893-1906; Swedberg K., J Card Fail 1999;5:276-282; Dahlöf B., Lancet 2002;359:995-1005; Mann J., Blood Press 1998;7:176-183; Unger T., Am J Cardiol 2003; 91 (suppl 1):28G-34G

ONTARGET

Figura 2. El Estudio ONTARGET es el más grande ensayo clínico entre los ARA-II evaluando más de 150,000 pacientes/año.

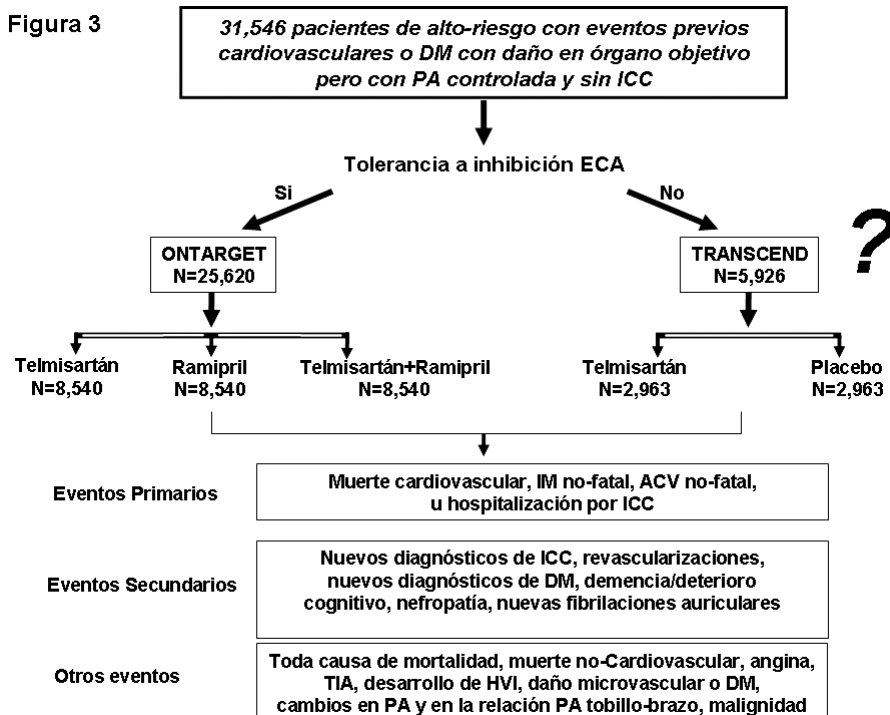


Figura 3. Diseño del Estudio ONTARGET/TRANSCEND. Número de pacientes estudiados, características y distribución de acuerdo a su tolerancia al uso de I-ECA. En los pacientes tolerantes al I-ECA (Estudio ONTARGET) se comparó el efecto del Telmisartán en relación con el Ramipril, y el efecto de la combinación Telmisartán & Ramipril en relación con el Ramipril. En los no tolerantes al I-ECA (Estudio TRANSCEND), se comparó el efecto del Telmisartán en relación con el Placebo. Las metas fueron los Eventos Primarios, Secundarios, y otros.

**HOPE**  
**Objetivos Primarios**

Figura 4

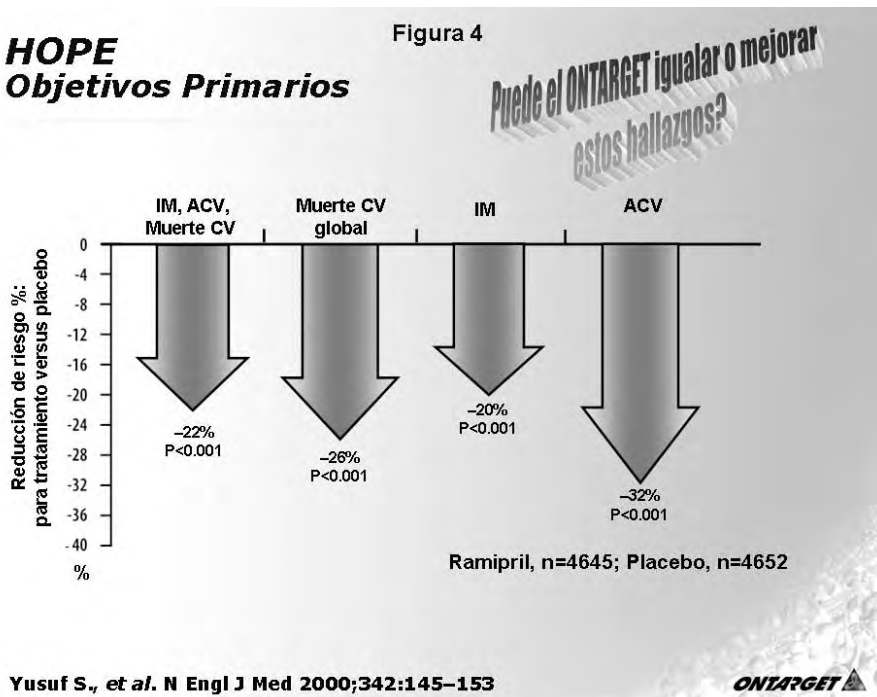


Figura 4. Muestra la reducción del Riesgo Relativo de aparición de Eventos Primarios en el estudio HOPE donde se estudió una población clínicamente semejante a la estudiada en el ONTARGET. La gran pregunta fue saber si el ONTARGET podía mejorar estos hallazgos.

Figura 5

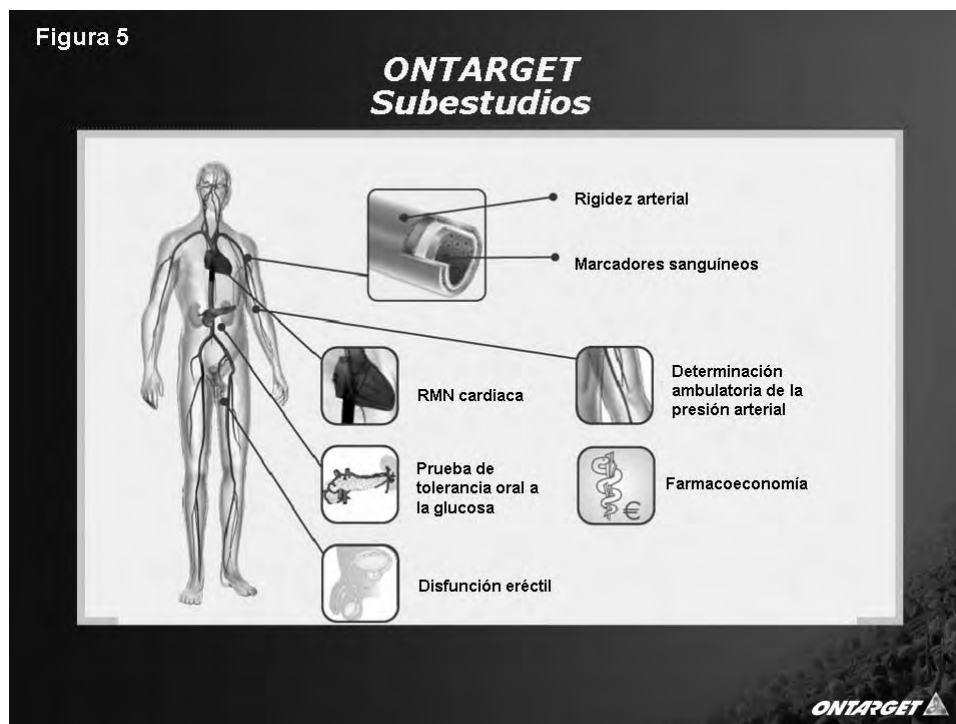


Figura 5. Relación los subestudios efectuados y que ilustran sobre modificaciones en la rigidez arterial, marcadores sanguíneos, resonancia magnética nuclear del corazón, pruebas de tolerancia a la glucosa, disfunción eréctil, determinación ambulatoria de la presión arterial, así como aspectos de fármaco-economía.

## RESULTADOS DEL ESTUDIO ONTARGET:

A lo largo del estudio, el Ramipril redujo las Presiones Sistólica y Diastólica en 6.6/4.3mmHg respectivamente, mientras que el Telmisartán las redujo en 8.4/5.6mmHg, y la terapia de combinación Telmisartan & Ramipril obtuvo la mayor reducción alcanzando 12.2/7.7mmHg., (ver Tabla I).

Al final del estudio los Puntos finales primarios (Muerte cardiovascular, IM, ACV o internamiento por ICC), ocurrieron con igual frecuencia en los 3 grupos (ver Tabla II y Figura 6). El hallazgo de mayor reducción de la Presión Arterial con Telmisartán y en particular con la Combinación en comparación con la obtenida con Ramipril, sin demostrar con ello mayor reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, merece mayor análisis y discusión.

Comparado con Ramipril, los pacientes en Telmisartán tuvieron menos tos y angioedema, pero más frecuentes episodios sintomáticos de hipotensión (ver Tabla III).

Los pacientes en terapia de combinación tuvieron más síntomas hipotensivos, más síncope, más disfunción renal e hiperkalemia, con tendencia a un incremento en la necesidad de diálisis. La Tabla III muestra como los síntomas de hipotensión crecieron progresivamente ( $p < 0.001$  al ir de Ramipril a Telmisartán y al uso de la

Combinación; como la tos es dominante con el Ramipril sobre el Telmisartán ( $p < 0.001$ ) y acompaña a la Combinación; como el Angioedema es dominante con el Ramipril, como la diarrea es significativa ( $p < 0.001$ ) con la Combinación; y finalmente como la elevación de la creatinina y el potasio se hacen significativamente manifiestos cuando se usa la terapia de Combinación en comparación con Ramipril ( $p < 0.001$ ) (Tabla IV).

## CONCLUSION

El Dr. Salim Yusuf (3) concluye que en pacientes con enfermedad cardiovascular y/o diabetes sin insuficiencia cardíaca, Telmisartan es una efectiva alternativa, con resultados "no inferiores" a los logrados con Ramipril en la prevención de los puntos finales primarios y con mayor reducción de la presión arterial, con Telmisartán solo o en combinación. Se destaca la falta de beneficio adicional de la combinación de Ramipril y Telmisartán en relación a la reducción de puntos primarios finales, observándose en cambio más hipotensión, síncope, y problemas renales, particularmente la elevación del potasio, concluyendo que la combinación de un IECA y un ARA-II no debe ser usada en el tipo de población del ONTARGET, al menos que se tenga una indicación específica tal como la presencia de insuficiencia cardíaca

**Tabla I: Variaciones de la Presión Arterial en el Estudio ONTARGET**

	Ramipril	Telmisartan	Combinación
Basal	141.8/82.1	141.8/82.1	141.8/82.1
6ª Semana	135.2/77.8	134.4/77.1	132.0/75.8
Final	135.2/77.8	133.5/76.5	129.6/74.4

**Tabla II. ONTARGET : Resultados principales en Puntos Finales y Compromiso renal**

Punto final	Ramipril N=8576(%)	Telmisartan N=8542(%)	Combinación N=8502(%)	
Muerte CV /IM /ACV Hosp.por ICC	16.5	16.7	16.3	
Muerte CV / IM / ACV	14.1	13.9	14.1	
IM	4.8	5.2	5.2	
ACV	4.7	4.3	4.4	
Hosp.por ICC	4.1	4.6	3.9	
Muerte CV	7.0	7.0	7.0	
Todas las muertes	11.8	11.6	12.5	
Compromiso renal	10.2	RR 1.04 N.S.	10.6	RR 1.33 P<0.001

**Tabla III. ONTARGET**  
**Razones para discontinuación permanente**

Sucesos	Ramipril (%)	Telmisartan (%)	Combinación (%)	Telmisartan Vs Ramipril	Combinación Vs Ramipril
Síntomas hipotensión	1.7	2.7	4.8	<0.001	P<0.001
Síncope	0.2	0.2	0.3	0.49	P=0.03
Tos	4.2	1.1	4.6	<0.001	P=0.19
Diarrea	0.1	0.2	0.5	0.20	<0.001
Angioedema	0.3	0.1	0.2	0.01	P=0.30
Disfunción renal	0.7	0.8	1.1	0.46	P<0.001
Necesidad de Diálisis	0.6 (N°48)	0.6 (N°52)	0.8 (N°65)	NS	P=0.10

**Tabla IV: Creatinina y Potasio**

	Ramipril	Telmisartán	Combinación
Número de pacientes que duplican valor de Creatinina	<b>159</b>	<b>170</b>	<b>180</b>
Número de pacientes que incrementan nivel de Potasio > 5.5 mmol/L	<b>283</b>	<b>287</b>	<b>480</b>
		P<0.001	
	P<0.001		

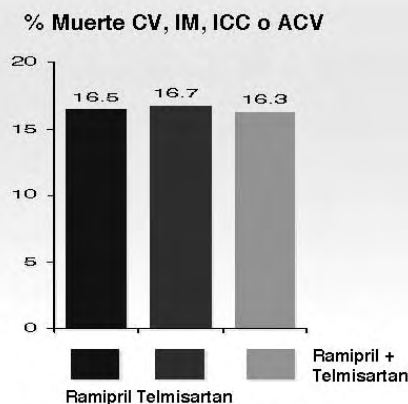
Tabla V

### **Medicamentos integrantes del “Placebo” en el estudio ONTARGET**

Medicación	Ramipril (N=8576-%)	Telmisartán (N=8542-%)	Combinación (N=8502-%)
<b>Estatina</b>	5234 (61.0)	5294 (62.0)	5255 (61.8)
<b>Beta-bloc.</b>	4847 (56.5)	4860 (56.9)	4876 (57.4)
<b>Aspirina</b>	6473 (75.5)	6469 (75.7)	6461 (76.0)
<b>Clopidogrel o Ticlopidina</b>	927 (10.8)	966 (11.3)	931 (11.0)
<b>Antiplaquet.</b>	6903 (80.5)	6926 (81.1)	6898 (81.1)
<b>Diuréticos</b>	2454 (28.6)	2359 (27.6)	2351 (27.7)
<b>Bloc.Canales de Calcio</b>	2821 (32.9)	2787 (32.6)	2864 (33.7)

Figura 6

## ONTARGET



Yusuf et al., Presented at ACC meeting. Chicago, Abril 2008.

Figura 6. La frecuencia de eventos primarios fue la misma con Ramipril y Telmisartán. En pacientes sin Insuficiencia Cardíaca pero con factores de riesgo pre-existentes el uso de un I-ECA en combinación con un ARA-II no redujo los puntos primarios finales más que cada droga aislada.

no controlable con una u otra droga aisladamente. La elección de uno u otro fármaco es dependiente del criterio del médico tratante, basándose en la reducción de la presión arterial, costos, tolerabilidad en relación con hipotensión, tos y/o angioedema, estado de la función renal, y presencia de insuficiencia cardiaca.

**DISCUSION**

El estudio ONTARGET nos brinda importantes lecciones para la práctica clínica y para el diseño y análisis del resultado de las investigaciones terapéuticas. El ONTARGET demuestra que el Telmisartán, el ARA-II de más larga vida media (5), no es mejor ni inferior que el I-ECA Ramipril para reducir eventos cardiovasculares fatales y no fatales entre pacientes de alto riesgo, sin insuficiencia cardiaca, y que no suspendieron su previa terapia cardiovascular.

Desde que el SRAA regula bajo condiciones de normalidad el balance del sodio, el volumen de los líquidos, las resistencias periféricas y como resultado el nivel de la presión arterial, su hiperactividad se involucra, a través de diversos mecanismos pro-ateroescleróticos, en la progresión de la insuficiencia coronaria, insuficiencia cardiaca, accidentes cerebrovasculares, hipertensión arterial, y enfermedad renal. En consecuencia, su bloqueo es considerado un blanco muy importante en las actuales intervenciones

terapéuticas cardiovasculares. Sin embargo si bien es cierto que la Angiotensina II es el más poderoso vasoconstrictor conocido, su hiperactividad no es necesariamente dañina en todas las circunstancias ya que desempeña también otros roles fisiológicos tales como la prevención de la hipotensión en situaciones de deshidratación o trauma (6).

La enzima convertidora de la angiotensina (ECA) es la principal enzima responsable de la producción de Angiotensina-II desde su precursor la Angiotensina-I, siendo los inhibidores de esa enzima (I-ECA), los reguladores de esa producción (Fig.7). La administración de los I-ECA se asocia con el incremento de los niveles de Bradikina al impedir su degradación y así contribuir con efectos vasculares saludables a través de la generación del óxido nítrico endotelial (7), del mismo modo que en ocasiones con efectos indeseables tales como la tos seca y el angioedema. El control de la presión arterial ha sido la primera meta de la terapia con I-ECA, pero múltiples evidencias indican que estos agentes originan beneficios clínicos independientes de sus efectos antihipertensivos (8). Aunque los I-ECA se han convertido en uno de los principales pilares de la terapia cardiovascular, sus ya mencionados efectos colaterales como resultado del incremento de Bradiquininas, y la existencia de vías ECA-independientes para la formación de Ang II (ver Fig.7), hicieron virar la atención hacia el

**Figura 7 Vías de producción y acción de la Angiotensina II**

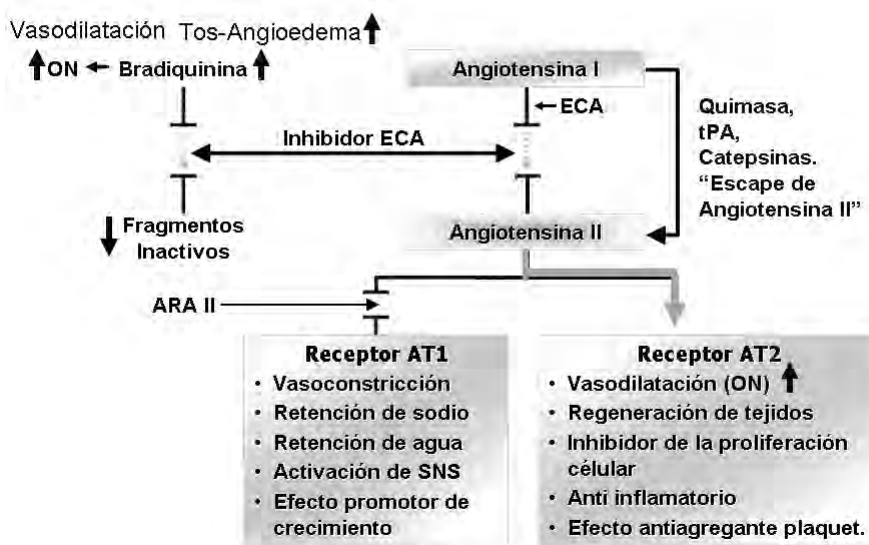


Figura 7. Las vías de formación de la Angiotensina II; el Bloqueo del Receptor AT-1, la Activación del Receptor AT-2, la Inhibición ECA y las vías alternas de producción de Angiotensina II.

Figura 8

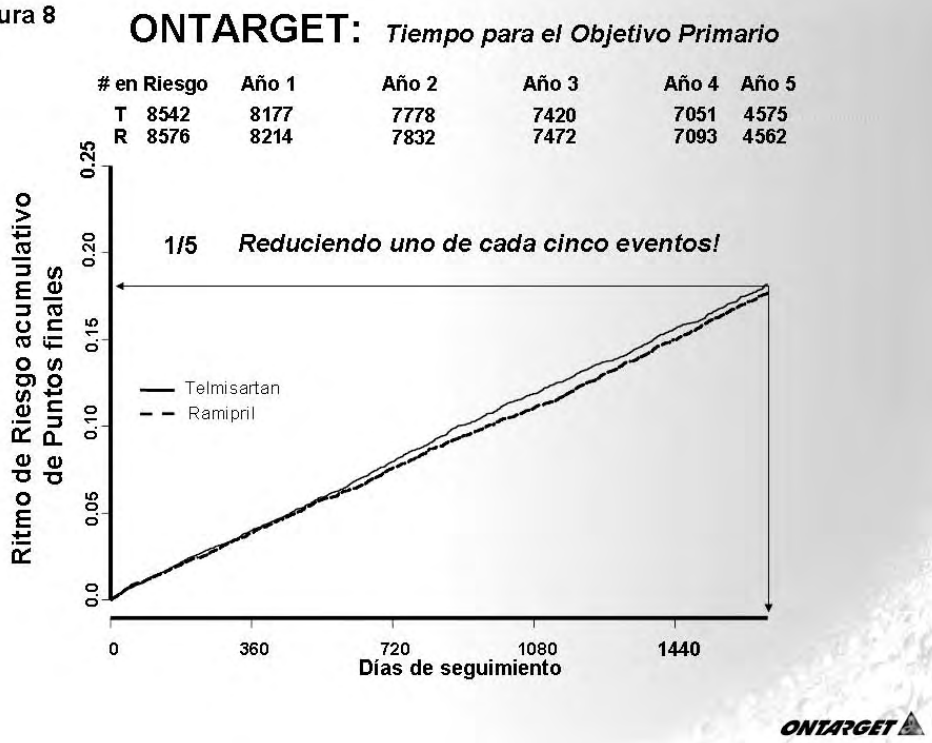


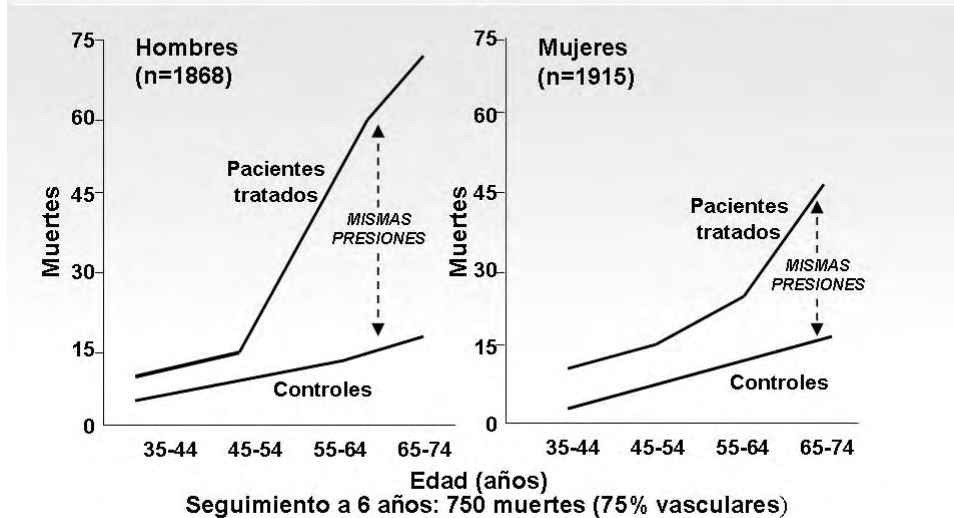
Figura 8. Telmisartán 80mg/día ha demostrado ser tan eficaz como Ramipril 10mg en el ritmo de riesgo acumulado de puntos finales en el tiempo.

receptor AT-1, el mayor punto final del accionar del SRAA, desarrollando entonces los ARA-II, antagonistas selectivos del receptor AT1 e independientes de las vías de síntesis de la Ang-II. Ello ha permitido un bloqueo más selectivo del receptor AT1 y que a diferencia de los I-ECA, no impiden la degradación de Bradiquininas reduciendo así, considerablemente, la aparición de los tos y el angioedema, y permitiendo además que el flujo de la Ang II se dirija hacia el receptor AT-II, con todas las ventajas vasodilatadores y vasoprotectoras de la activación de este receptor (ver Fig.7) (9). Sin embargo el estudio ONTARGET nos ha demostrado que las diferencias en actividades fisiológicas de los I-ECA y de los ARA-II no son suficientes para marcar diferencias en la prevención de eventos finales primarios en la población de alto riesgo del ONTARGET, no obstante las diferencias entre mayor o menor producción de Angiotensina II, Bradiquininas y/o estímulo del receptor AT-II. En contraste con las observaciones del ONTARGET demostrando no diferencias entre un I-ECA o un ARA-II en su relación con la aparición de los puntos finales primarios: muerte cardiovascular, infarto miocárdico, ACV u hospitalización por ICC, el estudio TRENDY(10) (Telmisartán versus Ramipril en Disfunción Endotelial Renal), que tuvo como punto

final primario la medida del flujo plasmático renal, demostró que ambos Telmisartán y Ramipril mejoraron la función endotelial (medida por el incremento de la actividad de óxido nítrico) en pacientes con diabetes tipo2, hipertensión arterial y nefropatía temprana, evidenciando el incremento del flujo plasmático renal, y la reducción de la resistencia vascular y de la albuminuria. La medición de la dilatación de la arteria braquial por incremento de flujo demostró un incremento de 96% con Telmisartán en comparación de 36% con Ramipril, notablemente la combinación Telmisartán & Ramipril incrementó la dilatación arterial braquial en 111%! (10). En el estudio DETAIL (11) (Diabéticos Expuestos a Telmisartán y Enalapril) en pacientes hipertensos con temprana nefropatía diabética y seguidos durante 5 años el punto final primario fue la reducción de la tasa filtración glomerular, el empleo del Telmisartán y del I-ECA Enalapril redujo el deterioro de la tasa de filtración glomerular así como de la microalbuminuria, sin diferencias significativas en los niveles de presión arterial (11). En ambos estudios, TRENDY y DETAIL con pacientes aún en bajo riesgo y con puntos finales primarios diferentes en severidad que los del ONTARGET, el empleo del Telmisartán y/o el I-ECA fue exitoso, con mejores resultados con el

Figura 9

**Persistencia del Riesgo Cardiovascular en pacientes hipertensos tratados (<140/90): misma eficacia, diferente efectividad !**



Isles J. et al. *J Hypertension* 1986;4:141

Figura 9. Pacientes hipertensos tratados y que lograron las mismas presiones arteriales que los controles normales, presentaron mayor mortalidad.

Figura 10

**La historia natural de la hipertensión arterial**

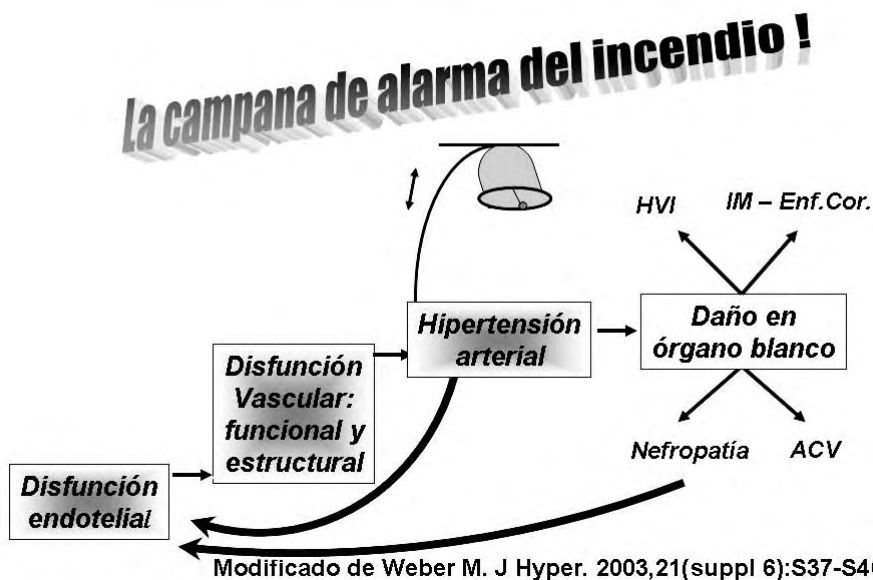


Figura 10. La hipertensión arterial representa la campana del incendio que se origina con la disfunción endotelial seguida por disfunción vascular funcional y estructural, y que van a dar lugar al daño en órganos blanco.

Telmisartán, sugiriendo que en individuos de menor riesgo si se manifiestan las diferentes actividades de ambos antagonistas del SRAA. Es importante tener en cuenta que el razonamiento inicial de las diferencias funcionales entre los I-ECA o los ARA-II se ha basado en el análisis de condiciones fisiológicas, otro es evidentemente el panorama bajo condiciones fisiopatológicas severas, donde la disfunción endotelial y la aterosclerosis difusa presentes en la población de alto riesgo del ONTARGET modifican las teóricas respuestas fisiológicas, reducen la sensibilidad de los presorreceptores e incrementan la actividad del SRAA no permitiendo hacer notar las diferencias entre los dos modos de inhibir el SRAA en la reducción de los puntos primarios finales, mientras que en las poblaciones de menor riesgo del TRENDY y DETAIL si se manifiesta el mayor rol protector de la inhibición del SRAA.

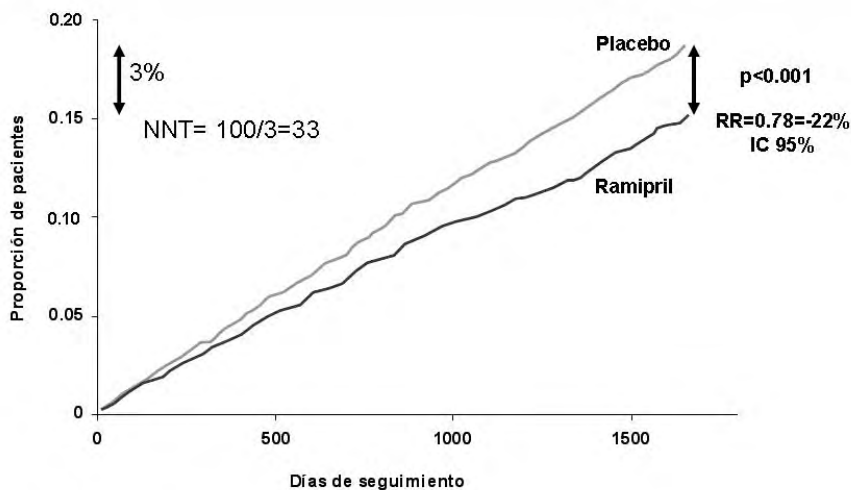
La mayor reducción de la presión arterial con Telmisartán o con la combinación Ramipril & Telmisartán en el ONTARGET (Tabla I) demostró mayor poder de bloqueo del SRAA sin poder ser traducido en la reducción de puntos finales primarios (Figura 8). La falta de beneficio clínico aún con importante reducción de la presión arterial, es sorprendente pero comprensible. La persistencia del riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos tratados hasta su “normalización” (logrando

presiones <140/<90mmHg), cuando comparados con individuos normotensos, reveló que la misma eficacia hipotensora se acompañó de diferente efectividad, siendo la mortalidad mayor entre los hipertensos tratados (ver Figura 9) (12). Evidentemente no basta acallar la campana de alarma del incendio, la hipertensión arterial, cuando ya existe daño en órgano blanco, disfunción endotelial y disfunción vasculo-estructural, precios de la aterosclerosis (ver Figura 10) (13). Además se debe tener presente que los pacientes incluidos en el ONTARGET son individuos de muy alto riesgo, con múltiples factores de riesgo o “variables de confusión”(14) que dificultan la comparación de los estudios farmacológicos.

Cuando se tienen en consideración las características de las poblaciones de alto riesgo del Ontarget y del HOPE, es evidente que poblaciones con esas características no pueden ser curadas, y que las metas terapéuticas serán entonces las de prolongar y mejorar la calidad de vida. Aún observando los resultados del estudio HOPE(4) (Fig.11), modelo comparativo y no superado en el estudio ONTARGET (Fig.8), es dable apreciar como la frecuencia de aparición de puntos finales primarios (IM, ACV, muerte cardiovascular) crece permanentemente de manera lineal en el tiempo, tanto con “placebo” como con Ramipril, o con Telmisartán Vs Ramipril

Figura 11

**Puntos finales primarios en el estudio HOPE  
(Heart Outcomes Prevention Evaluation)**



Yusuf S et al. *N Engl J Med* 2000;342:145-153

Figura 11. Estimados Kaplan-Meier de los resultados compuestos primarios de Infarto Miocárdico, ACV o muerte por causas cardiovasculares en el estudio HOPE en 9,297 pacientes: Ramipril 4,645 y Placebo 4,652.

cumpliendo tal vez con la meta de prolongar la vida, y posiblemente también su calidad al reducir uno de cada cinco eventos (Fig.8). Otro factor de variabilidad a discutir es la presencia del “placebo”; con una población con las características descritas en el ONTARGET(3) es claro que por razones éticas no se puede suspender tratamientos y comparar cada brazo del estudio contra un verdadero placebo, bajo estas circunstancias es evidente que se torna más difícil demostrar los beneficios cardiovasculares de una determinada nueva droga en presencia de los actuales “mejorados y exitosos placebos” (ver Tabla V) que deben modificar en alguna forma, no predecible, las respuestas terapéuticas de las drogas comparadas así como el substrato fisiopatológico. Con gran interés se espera el resultado del TRANSCEND donde la comparación del Telmisartán contra un “placebo” similar al utilizado frente al Ramipril en el estudio HOPE, nos informará sobre el efecto de una u otra droga contra “el mismo placebo”. El Estudio ONTARGET es el cuarto gran estudio dirigido a la comparación de los efectos de los ARA-II y de los I-ECA (Figura 12), con la gran particularidad de que el ONTARGET no incluyó pacientes con insuficiencia

cardíaca crónica. El Estudio VALIANT (15) enroló pacientes dentro de los 10 días después de un infarto miocárdico agudo, en este estudio, Valsartán 80mg x 2 demostró ser tan efectivo como Captopril 50mg x 3, en reducir mortalidad así como eventos cardiovasculares incluyendo el infarto miocárdico. Sin embargo, la combinación de Valsartán más Captopril no fue más efectiva que uno u otro tratamiento aislado mostrando incremento en efectos adversos tal como en el Ontarget. Estos hallazgos contrastan con las observaciones de otros dos estudios en pacientes con insuficiencia cardíaca el Val-HeFT (valsartán)(16) y el CHARM (candesartan) (17), ambos estudios mostraron beneficios adicionales cuando se añadió I-ECA a la terapia. Se debe considerar que en estos dos estudios no se usó la dosis total de I-ECA en todos los pacientes, y por consiguiente no se puede saber con seguridad si los beneficios de la terapia de combinación vista en estos estudios fue debida a la condición estudiada (insuficiencia cardíaca) o al régimen de I-ECA utilizado. A la luz de las previas investigaciones surge la gran interrogante al preguntar si el ONTARGET al no incluir pacientes en insuficiencia cardíaca no ha permitido evaluar su efecto justamente en la población con más hiperactividad del SRAA, población que podría

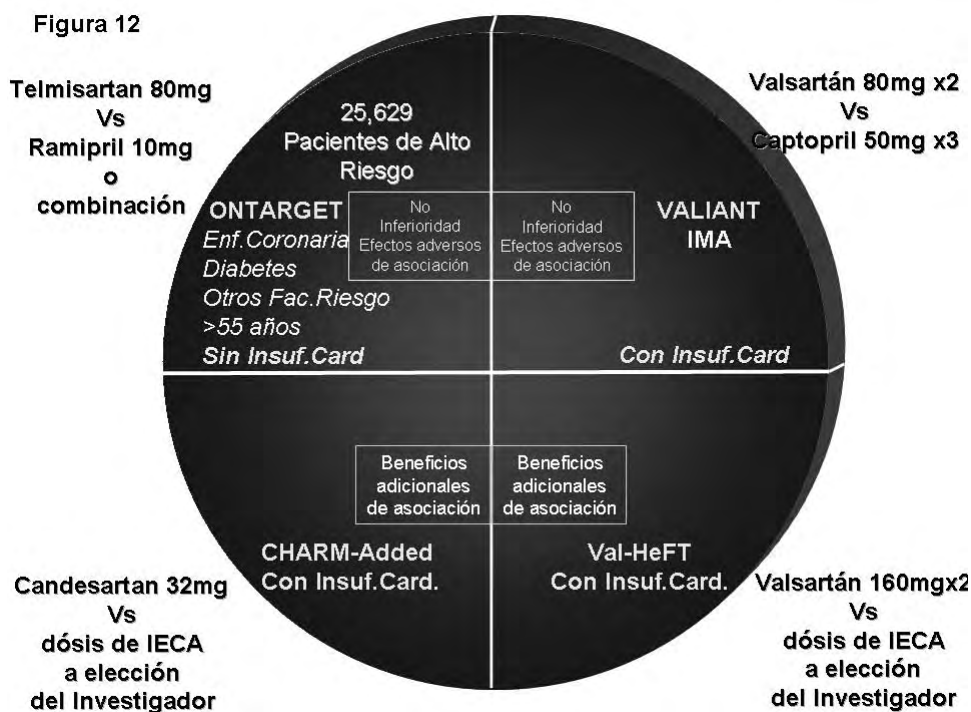


Figura 12. Presentación de los cuatro grandes estudios en relación con el uso de ARA-II e I-ECA. Se puede observar que el Ontarget es el único estudio que no incluyó pacientes con Insuficiencia cardíaca. Tanto en el Ontarget como en Valiant se cumplió el criterio de no-inferioridad en la comparación de las drogas en estudio, en ambos se observó efectos adversos de la asociación. En contraste tanto en el CHARM como en el Val-Heft se observaron efectos beneficiosos con la asociación (ver discusión).

Figura 13

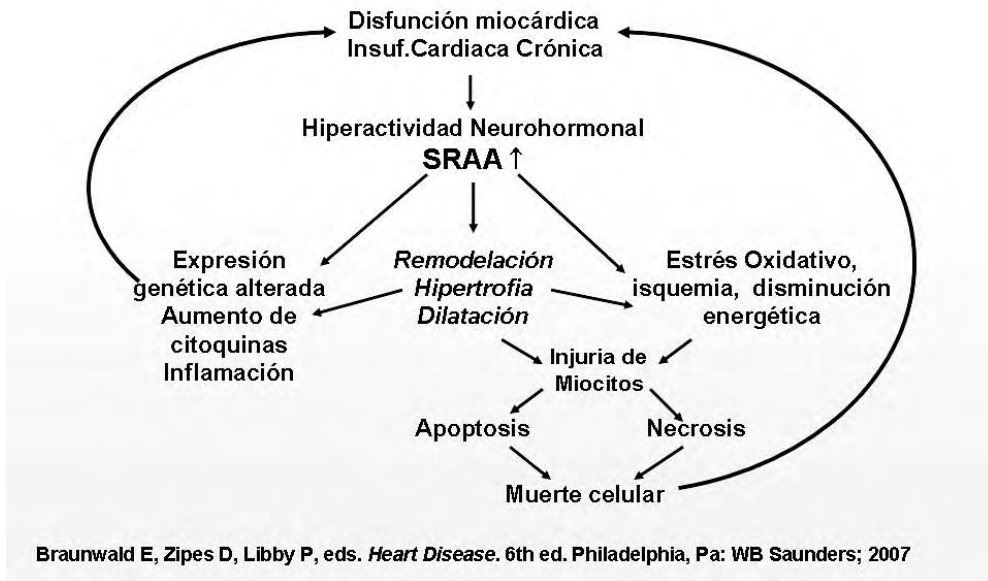


Figura 13. Los círculos viciosos que operan en presencia de daño miocárdico y que conducen a la disfunción ventricular. La hiperactividad del SRAA ocupa un lugar central.

**Figura 14 - A**

**! Alto  
Riesgo  
Total !**

**Fig. 14 - B**

**! Bajo  
Riesgo  
Total !**

**Gamboa R. 2008. El significado del Estudio ONTARGET**

Figura 14. En un escenario como el observado, con tanto riesgo, con toda seguridad que no es posible determinar cual nadador es mejor, el final posiblemente será igual!

verse favorecida con el uso del Telmisartán ( ver Figura 13). Sin embargo se puede especular en que si estamos tratando con una población de tan alto riesgo “total”, las posibles diferencias o ventajas entre el bloqueo de los receptores AT-1 y la I-ECA se dispararían y significarían poco en términos de puntos finales (ver Figura 14).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *J Hypertens.*2005;23(suppl 1): S9-S17.
2. Schmieder RE. Mechanism for the clinical benefits of Angiotensin II receptor blockers. *Am J Hypertens.*2005;18:720-730.
3. Yusuf S, Phil D, Koon K, et al. for the ONTARGET investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
4. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2002;342:145-53.
5. Wienen W, Entzeroth M, van Meel JCA, et al. A review on Telmisartan: a novel, long-acting angiotensin II-receptor antagonist. *Cardiovasc Drug Rev* 2000;18:127-156.
6. Fleming I. Signaling by the angiotensin-converting enzyme. *Circ Res.* 2006;98:887-896.
7. Ignarro LJ, Boga GM, Wood KS, et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc.Natl.Acad Sci USA* 1987;84:9265-9269.
8. Schiffrin EL. Beyond blood pressure: the endothelium and atherosclerosis progression. *Am J Hypertension* 2002;15:115-1120S.
9. Kang PM, Landau AJ, Eberhardt RT, et al. Angiotensin II receptor antagonist: A new approach to blockade of the renin-angiotensin system. *Am Heart J* 1994, 127:1388-1401.
10. Schmieder RE, Delles C, Mimram A, et al. Effects of Telmisartan versus Ramipril on endothelium function of the renal vasculature in type 2 diabetes. *J Hypertens.*2005;23:S147.
11. Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And Enalapril. (DETAIL) study. *Acta Diabetol*, 2005, 42(Suppl 1):S42-9.
12. Isles CG, Walker LM, Beevers GD et al. Mortality in patients of the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J Hypertens* 1986;4:141-156.
13. Weber M. Natural history of hypertension. *J Hypertension* 2003. 21(Suppl 6): S37-S46.
14. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiología Clínica.* 1999. Barcelona:Ediciones Consulta.
15. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. (VALIANT). *N England J Med* 2004;350:203
16. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-Receptor blocker valsartan in chronic heart failure. 2001;345:1667-75.
17. McMurray JJ, Young JB, Dunlap ME, et al. Relationship of dose of background angiotensin-converting enzyme inhibitor to the benefits of candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity. (CHARM)-Added trial. *Am Heart J* 2006;151:985-91.