

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Estudio ONTARGET: Telmisartan, ramipril o ambos en pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares.

Yusuf S., Phil. D., Teo K.K., Pogue J., Dyal L., Copland I. and the ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547-59.

Abreviaturas. ACV: accidente cerebrovascular; AIT: ataque isquémico transitorio; ARA II: antagonistas del receptor de angiotensina II; CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; Enf: enfermedad; FA: fibrilación auricular; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; InsufCard: insuficiencia cardíaca; MNI: margen de no inferioridad; Mort: mortalidad (por todas las causas); MortCV: mortalidad por causa cardiovascular; NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

NOTA: Los beneficios y riesgos los calculamos por “riesgos acumulados” salvo que indiquemos otra modalidad. Los intervalos los calculamos para un 95% de confianza (IC 95%), salvo que indiquemos expresamente otro porcentaje. Calculadora disponible en la web evalmed.es, pestaña HERRAMIENTAS.

I. INTRODUCCIÓN.

Los IECA reducen la mortalidad, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca y disfunción del ventrículo izquierdo en pacientes con enfermedad cardiovascular previa o en diabéticos de alto riesgo. Pero no ejercen un bloqueo completo de la producción de toda la angiotensina II y se cree que su bloqueo completo podría ser más efectivo. Además los IECA se asocian con tos y angioedema como consecuencia de inhibir parcialmente la bradiquinasa. Un estudio piloto mostró que en los pacientes con insuficiencia cardíaca los niveles de angiotensina II pueden aumentar y empeorar los síntomas.

Los ARA II: a) en comparación con placebo, reducen las muertes y la hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo baja, e intolerantes a los IECA o que ya los tomaban; b) en comparación con betabloqueantes, reducen eventos vasculares en pacientes de alto riesgo con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda. Sin embargo, en otras poblaciones de alto riesgo el papel de los ARA II como alternativa a los IECA para evitar eventos CV no se conocen.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO.

Evaluar si telmisartan es no inferior a ramipril, y si telmisartán más ramipril es superior a ramipril, para prevenir eventos vasculares en pacientes con al menos una de las siguientes condiciones: enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular o diabetes con afectación de órganos diana.

Duración programada: 4,5 años.

B) TIPO DE ESTUDIO.

Estudio controlado, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico. Los autores establecen un nivel de significación 0,025 (1 cola) y potencia 89% para rechazar la hipótesis de no inferioridad, consistente en que el extremo superior del IC del HR telmisartán vs ramipril en la variable [MortCV, IAM, ACV u hospitalización por InsufCard] no debe superar 1,13, según “conjeturan” desde el estudio HOPE¹, porque se ponen como condición que telmisartán vs ramipril en el ONTARGET debe mantener al menos la mitad del mejor efecto del placebo vs ramipril en el HOPE, es decir la mitad del RR 1,26. Como, según el estudio HOPE, esperan una tasa de 3,97% eventos por año en el grupo de ramipril para esa variable, el tamaño de muestra matemáticamente es de 7232 individuos por grupo.

¹ Yusuf S on behalf of the HOPE 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. (Errata, N Engl J Med 2000;342:784,1376.)

Sin embargo, estimamos que los autores incurren en dos anomalías. El RR 1,26 de placebo vs ramipril surge como inverso del RR 0,794 de ramipril vs placebo, que los autores eligen del percentil 40, en lugar del RR 0,775 de toda la población. Sin embargo, asumiendo todo esto, la mitad de 1,26 debería ser 1,222 y no 1,13. Efectivamente, puesto que los RR son log-transformados, el logaritmo neperiano de 1,259 = 0,231. De este valor buscamos la mitad del efecto dividiéndolo por dos, $0,231 / 2 = 0,115$. Este valor es el logaritmo neperiano de la mitad del efecto del placebo vs ramipril. Al hacer el antilogaritmo encontramos su "valor natural" así: $\text{anti-Ln}(0,115) = 1,122$. Por eso 1,122 se corresponde matemáticamente con el Margen de No Inferioridad (MNI) en la conjetura de los autores (y el tamaño entonces sería 8146 individuos por grupo).

Pero hay una segunda anomalía, consistente en que el valor del RR sobre el que se calcula la mitad del efecto del placebo vs ramipril no debe ser la estimación puntual 1,259, sino el límite inferior del intervalo de confianza. Para llegar indirectamente a éste, haríamos los cálculos con 8146 individuos por grupo para mantener el RR de 1,259 del HOPE, e indirectamente obtendríamos 1617/8146 (19,85%) eventos en el grupo de ramipril frente a 2037/8146 (25%) en el grupo de placebo en 5 años, RR 1,259 (IC 95%, 1,198-1,324). Con esta conjetura, el mejor efecto del placebo vs ramipril sería 1,198, o límite inferior del intervalo de confianza, cuya mitad de efecto, es decir su MNI, se correspondería con 1,095.

Ahora bien, si utilizamos la población real del HOPE, obtenemos 1163/4652 (25%) eventos en el grupo de ramipril frente a 922/4645 (19,85%) en el grupo de placebo en 5 años, RR 1,259 (IC 95%, 1,167-1,369), y de esta manera el mejor efecto del placebo vs ramipril es 1,167, o límite inferior del intervalo de confianza, cuya mitad de efecto, es decir su MNI, se corresponde con 1,080 (con el que no hubiera cumplido el criterio de no inferioridad).

Los autores hacen un análisis de Kaplan Meier, y calculan las diferencias entre ambas curvas de supervivencia mediante el test log-rank. Para obtener el HR y sus IC 95% utilizan el modelo de Cox, con el que hacen los análisis de subgrupos, además de calcular la p de las posibles interacciones.

Cálculo del tamaño necesario de la muestra			
Abreviaturas: RAc: Riesgo Absoluto del grupo control; RAi: Riesgo Absoluto del grupo de intervención; Error alfa: significación estadística; Potencia estadística = 1 - Error beta; n: número de pacientes necesario de cada uno de los grupos			
CALCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES			
% RA control	17,87%	qA	0,821
% RA intervención	19,94%	qB	0,801
pM (=proporción Media)	0,189	qM	0,811
Para un error alfa	5%	=> z $\alpha/2$ =	1,960
Para un error beta	11%	=> z β =	1,227
Numerador	3,113		
Denominador	0,000		
n (cada grupo) =	7,232		
2n (total) =	14,464		

Seguimiento proyectado: 4,5 años

Riesgo esperado en el grupo de ramipril, RAc = 3,97%/año x 4,5 años = 17,87%

Riesgo máximo que no debe superar el grupo de telmisartán, RAi = 1 - (1 - RAc)^{HR} = 1 - (1 - 0,1787)^{1,13} = 19,94%

Significación estadística = 5%
 Si potencia estadística = 89% => error beta = 100% - 89% = 11%
 Utilizamos para los cálculos 0,05 ó 5% de dos colas porque es igual que 0,025 ó 2,5% de una cola

D) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Elegibles: Pacientes de 733 centros de 40 países.

2º Criterios de inclusión: Edad \geq 55 años y al menos una de las siguientes condiciones: enfermedad coronaria establecida, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular o diabetes con afectación de órganos diana.

3º Criterios de exclusión: Incapacidad para suspender el tratamiento o hipersensibilidad o intolerancia a los IECA o ARA II), enfermedad cardiovascular (por ejemplo: insuficiencia cardíaca, cardiopatía congénita compleja, hipertensión no controlada con tratamiento, trasplante de corazón o cirugía cardíaca prevista entre otras). Otras condiciones como: enfermedad renal significativa, disfunción hepática, volumen no corregido o depleción de sodio, hiperaldosteronismo primario, intolerancia hereditaria a la fructosa, enfermedad no cardíaca importante o que reduzca la esperanza de vida o invalidez significativa que interfiera la participación en el estudio.

E) VARIABLES DE MEDIDA.

1º **Variable principal:** Tiempo hasta el primer evento de [MortCV, IAM, ACV u hospitalización por InsufCard].

2º **Variables secundarias:** Tiempo hasta el primer evento de [MortCV, IAM o ACV].

3º **Otras variables:** Se muestran en la tabla de resultados.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º **¿Se efectuó la aleatorización?:** Sí, por un servicio telefónico automatizado, utilizando bloques permutados.

2º **¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?:** Sí.

3º **Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.**

a) **Grupo A de intervención:** Telmisartan, 8.542 pacientes.

b) **Grupo B de intervención:** Telmisartan y ramipril, 8.502 pacientes.

c) **Grupo C de control:** Ramipril, 8.576 pacientes.

4º **¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?:** Sí, en el inicio. Resumidamente fueron: Edad 66,4 años (DE 7,2); Mujeres 27%; Presión sanguínea 141,8 (DE 17,4) / 82,1 (DE 10,4) mm Hg; Col Total/ LDL/ HDL: 189/ 112/ 50 mg/dl; Triglicéridos 151 mg/dl; Glucosa 121 mg/dl; Creatinina 1,06 mg/dl; Potasio 17,2 mg/dl = 4,4 mmol/L; HISTORIA CLÍNICA: Enf arterial coronaria 75%; Enf arterial periférica 14%; IAM 49%; Angina estable 35%; Angina inestable 15%; ACV o AIT 21%; Hipertensión 69%; DM 38%; Hipertrofia ventricular izquierda: 13%; Microalbuminuria 13%; Bypass aorto coronario 22%; Intervención coronaria percutánea 29%; Fumadores 12,5%; Exfumadores 52%; MEDICACIÓN: Estatinas 61,5%; Betabloqueantes 57%; Diuréticos 28%; Calcioantagonistas 33%; Aspirina 75,5%; Clopidogrel o ticlopidina 11%.

5º **¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?:** Sí, sí. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí.

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º **Pauta de tratamientos y cuidados:** Telmisartan, 80 mg/día, telmisartan 80 mg/día + ramipril 5 mg/día (y después de 2 semanas, 10 mg/día), o ramipril, 5 mg/día (y después de 2 semanas, 10 mg/día).

Las visitas de seguimiento fueron en la 6ª semana, en el 6º mes y cada 6 meses a partir de aquí.

2º **¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los evaluadores?:** Sí.

3º **Tiempo de seguimiento conseguido:** Mediana 56 meses (4,66 años).

4º **¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?:** No.

5º **Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:**

1. **Abandonos totales:** Hubo significativamente más abandonos entre los 1796/8542 (21,03%) con telmisartán que los 2029/8576 (23,66%) con ramipril ($p < 0,001$). En el grupo de terapia combinada abandonaron ambas medicaciones 1929/8052 (22,7%), y adicionalmente 566/8052 (6,7%) una de ambas.

2. **Abandonos por efectos adversos:** No informan de todos los abandonos por efectos adversos. Únicamente informan los efectos adversos más importantes que motivaron el abandono de la medicación de estudio (ver tabla de resultados).

3. **Pérdidas:** No lo informa el artículo ni el apéndice suplementario.

6º **Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...):** Practican por protocolo para el análisis de no inferioridad, e indirectamente inferimos que practican por intención de trata el resto de análisis de superioridad.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias: Mostramos las tabla al final para ver los resultados con más nitidez y narramos los resultados en la DISCUSIÓN.

2º Efectos adversos: Mostramos la tabla al final para ver los resultados con más nitidez y narramos los resultados en la DISCUSIÓN.

3º Variables intermedias y/o de laboratorio: Narramos los resultados en la DISCUSIÓN.

4º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?: Sí, según protocolo, por censura de datos de pacientes que no tomaron el fármaco de estudio en menos del 50% del período de estudio.

IV. CALIDAD DEL ESTUDIO Y CONFLICTO DE INTERESES.

A) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

<p>¿Pregunta clara y precisa?: Sí.</p> <p>¿Se efectuó una aleatorización correcta?: Sí.</p> <p>¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: Sí.</p> <p>¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: Sí.</p> <p>¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento? Sí, Sí. ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: Sí.</p> <p>¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: Sí.</p> <p>¿Se contabilizaron los abandonos?: Sí. ¿Y las pérdidas?: No.</p> <p>¿Se hicieron los cálculos por “intención de tratar”?: No lo menciona pero inferimos indirectamente que sí.</p> <p>¿Cumplieron con no detenerlo antes de lo previsto?: Sí.</p>

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia ALTA-MODERADA. Justificamos la rebaja por: a) no explicar transparentemente el cálculo del Margen de No Inferioridad; b) no mencionar nada sobre las pérdidas; y c) no explicar transparentemente los denominadores del análisis por protocolo (para la no inferioridad) y del análisis por intención de tratar (para la superioridad).

B) CONFLICTOS DE INTERESES. Financiado por Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Sanofi-Aventis, Servier, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline y Novo Nordisk.

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

A) ANÁLISIS DE LA NO INFERIORIDAD DE TELMISARTÁN FRENTE A RAMIPRIL.

En la variable principal [MortCV, IAM, ACV u hospitalización por InsufCard], hubo 1423 /8542 (16,66%) eventos en el grupo de telmisartán frente a 1412 /8576 (16,46%) en el grupo de ramipril, con un HR (calculado por tiempo hasta el primer evento) de 1,01 (0,94-1,09) y un RR (calculado por riesgos acumulados) de 1,01 (0,946-1,082), cumpliendo éste el criterio de no inferioridad, porque el límite superior del intervalo de confianza 1,082 no supera el MNI 1,13, establecido según la conjetura de los investigadores (p de no inferioridad = 0,0004). También lo cumple aplicando el MNI 1,122, según nuestros cálculos (p de no inferioridad = 0,0008).

B) ANÁLISIS DE LA SUPERIORIDAD DE TELMISARTÁN Y DE LA TERAPIA COMBINADA FRENTE A RAMIPRIL.

1º Telmisartán frente a ramipril.

1. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas (resultados en salud) en el resto de variables analizadas: 1) Mortalidad por cualquier causa; 2) Mortalidad por causa cardiovascular; 3) Mortalidad por causa no CV; 4) IAM; 5) ACV; 6) Hospitalización por insuficiencia cardíaca; 7) [MortCvm, IAM o ACV]; 8) Revascularización; 9) Hospitalización por angina; 10) Empeoramiento o nueva angina; 11) Nuevo diagnóstico de Diabetes; 12) Insuficiencia cardíaca; 13) Nueva fibrilación auricular; 14) Deterioro renal; 15) Insuficiencia renal que requiere diálisis.

2. Beneficios (resultados en salud). En 4,66 años hubo significativamente menos abandonos por eventos de tos con telmisartán que con ramipril, 1,09% vs 4,2%, NNT 32 (28 a 38). Y menos por eventos de angioedema con telmisartán que con ramipril, 0,12% vs 0,29%, NNT 573 (322 a 3847), cuya magnitud de efecto estimamos muy baja.

3. Riesgos añadidos (resultados en salud). En 4,66 años hubo más abandonos por eventos de hipotensión con telmisartán que con ramipril, 2,68% vs 1,74%, NND 106 (72 a 201), cuya magnitud de efecto estimamos muy baja.

4. Valores en variables intermedias. No hubo diferencias en: a) el descenso de la presión sanguínea (telmisartán redujo 0,9 / 0,6 mm Hg más que ramipril); b) duplicación de creatinina (1,99% vs 1,85%); ni c) incremento en el nivel de potasio en más de 21,50 mg/dl (3,36% vs 3,3%).

2º Terapia combinada frente a ramipril.

1. Beneficios (resultados en salud). No se encontró beneficio con la terapia combinada respecto a ramipril en ninguna variable.

2. Riesgos añadidos (resultados en salud). Se encontró un aumento del riesgo con la terapia combinada frente a ramipril en las variables: a) Deterioro renal: 1148 /8502 (13,5%) vs 871 /8576 (10,16%), NND 30 (23 a 42); b) Abandono del tratamiento por insuficiencia renal que requiere diálisis: 94 /8502 (1,11%) vs 60 /8576 (0,7%), NND 246 (145 a 867); c) Abandono del tratamiento por hipotensión: 406 /8502 (4,78%) vs 149 /8576 (1,74%), NND 33 (28 a 40); d) Abandono por síncope: 29 /8502 (0,34%) vs 15 /8576 (0,17%), NND 602 (313 a 37968).

3. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas (resultados en salud) en el resto de variables analizadas.

4. Valores en variables intermedias. La terapia combinada: a) redujo 2,4 / 1,4 mm Hg más que ramipril en la presión sanguínea; b) incrementó el nivel de potasio en más de 21,50 mg/dl (5,5 mmol/L), con un NND 43 (34 a 58) frente a ramipril; y c) mantuvo similar tasa de duplicación de creatinina (2,12% vs 1,85%).

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para pacientes de 66 años (DE 7,2) con al menos una de las siguientes condiciones: enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular o diabetes con afectación de órganos diana, basándonos en lo observado en este estudio, en la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de sus resultados, hacemos:

1º Una recomendación débil en contra de utilizar telmisartán en lugar de ramipril, salvo que estos pacientes presenten una tos que motive el abandono del IECA.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: En los pacientes sin tos, telmisartán no ofrece ningún beneficio frente a ramipril en las variables de resultados en salud. En los efectos adversos que motivan el abandono del tratamiento, telmisartán presenta en 4,66 años: a) más casos de hipotensión que ramipril, con un NND 106 (72 a 201), cuya magnitud de efecto estimamos baja a muy baja; y b) menos casos de angioedema, con un NNT 573 (322 a 3847), cuya magnitud de efecto estimamos es aún más baja.

B) INCONVENIENTES: No hay diferencias en tomar una pastilla de uno u otro fármaco.

C) COSTES: Telmisartán 80 mg: 260 euros/año; Ramipril 10 mg: 137 euros/año.

2º Una recomendación fuerte en contra de utilizar la terapia combinada de "telmisartán más ramipril" en lugar de "ramipril solo".

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: La terapia combinada de telmisartán más ramipril no ofrece ningún beneficio frente a ramipril en las variables de resultados en salud. En 4,66 años se encontró un aumento del riesgo en el abandono de tratamiento por: a) Deterioro renal, NND 30 (23 a 42); b) Insuficiencia renal que requiere diálisis, NND 246 (145 a 867); c) Hipotensión, NND 33 (28 a 40); y d) Síncope, NND 602 (313 a 37968).

B) INCONVENIENTES: En contra de la terapia combinada al tener que tomar una pastilla adicional.

C) COSTES: Telmisartán 80 mg más Ramipril 10 mg: 397 euros/año. Ramipril 10 mg: 137 euros/año.

Paciente de 66 años (DE 7,2) con al menos una de las siguientes condiciones: enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular o diabetes con afectación de órganos diana.

Margen de No Inferioridad (MNI) para [MortCV, IAM, ACV u hospitalización por InsufCard] en RR de telmisartán vs ramipril => lo cumple porque el límite superior del IC = 1,082 no supera el MNI 1,13 (p de no inferioridad = 0,0004). También lo cumple aplicando el MNI 1,122 (p de no inferioridad = 0,0008).

ONTARGET; mediana de seguimiento 4,66 años	Telmisartán; N° con 1 ^{er} evento y (%) n= 8.542	Ramipril; N° con 1 ^{er} evento y (%) n= 8.576	Cálculos por riesgos acumulados			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

VARIABLE PRINCIPAL

[MortCV, IAM, ACV u hospitalización por InsufCard]	1423 /8542 (16,66%)	1412 /8576 (16,46%)	1,01 (0,946-1,082)	-0,19% (-1,31% a 0,92%)	-515 (109 a -76)	5,28%
--	---------------------	---------------------	--------------------	-------------------------	------------------	-------

Detalles variable principal

MortCV	598 /8542 (7%)	603 /8576 (7,03%)	1,00 (0,89-1,11)	0,03% (-0,74% a 0,8%)	3274 (126 a -136)	2,99%
IAM	440 /8542 (5,15%)	413 /8576 (4,82%)	1,07 (0,94-1,22)	-0,34% (-0,99% a 0,32%)	-298 (314 a -101)	17,03%
ACV	369 /8542 (4,32%)	405 /8576 (4,72%)	0,91 (0,8-1,05)	0,4% (-0,22% a 1,03%)	248 (97 a -452)	24,40%
Hospitalización por InsufCard	394 /8542 (4,61%)	354 /8576 (4,13%)	1,12 (0,97-1,29)	-0,48% (-1,1% a 0,13%)	-206 (771 a -91)	34,08%

VARIABLE SECUNDARIA PRINCIPAL

[MortCV, IAM o ACV]	1190 /8542 (13,93%)	1210 /8576 (14,11%)	0,99 (0,92-1,06)	0,18% (-0,86% a 1,22%)	562 (82 a -116)	5,21%
---------------------	---------------------	---------------------	------------------	------------------------	-----------------	-------

OTRAS VARIABLES

Mortalidad por todas las causas	989 /8542 (11,58%)	1014 /8576 (11,82%)	0,98 (0,9-1,06)	0,25% (-0,72% a 1,21%)	407 (83 a -139)	7,21%
Mortalidad por causa no cardiovascular	391 /8542 (4,58%)	411 /8576 (4,79%)	0,96 (0,83-1,09)	0,22% (-0,42% a 0,85%)	465 (118 a -238)	9,77%
Revascularización	1290 /8542 (15,1%)	1269 /8576 (14,8%)	1,02 (0,95-1,1)	-0,3% (-1,37% a 0,76%)	-328 (131 a -73)	8,05%
Hospitalización por angina	954 /8542 (11,17%)	925 /8576 (10,79%)	1,04 (0,95-1,13)	-0,38% (-1,32% a 0,55%)	-261 (180 a -76)	12,29%
Empeoramiento o nueva angina	536 /8542 (6,27%)	567 /8576 (6,61%)	0,95 (0,85-1,06)	0,34% (-0,4% a 1,07%)	297 (93 a -250)	14,37%
Nuevo diagnóstico de Diabetes	399 /5294 (7,54%)	366 /5427 (6,74%)	1,12 (0,97-1,28)	-0,79% (-1,77% a 0,19%)	-126 (539 a -57)	35,37%
Insuficiencia cardíaca	537 /8542 (6,29%)	514 /8576 (5,99%)	1,05 (0,93-1,18)	-0,29% (-1,01% a 0,43%)	-341 (234 a -99)	12,26%
Nueva Fibrilación auricular	550 /8259 (6,66%)	570 /8296 (6,87%)	0,97 (0,87-1,09)	0,21% (-0,55% a 0,98%)	473 (102 a -180)	7,79%
Deterioro renal (*)	906 /8542 (10,61%)	871 /8576 (10,16%)	1,04 (0,96-1,14)	-0,45% (-1,36% a 0,46%)	-222 (215 a -73)	15,98%
Insuficiencia renal que requiere diálisis	52 /8542 (0,61%)	48 /8576 (0,56%)	1,09 (0,74-1,61)	-0,05% (-0,28% a 0,18%)	-2039 (543 a -356)	6,19%

(*) Deterioro renal: No se usaron definiciones específicas. La determinación del deterioro renal se basó en el informe del investigador clínico de un evento que llevó a la suspensión de un fármaco en estudio.

Abreviaturas: ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; InsufCard: insuficiencia cardíaca; MNI: margen de no inferioridad; Mort: mortalidad (por todas las causas); MortCV: mortalidad por causa cardiovascular; NNT: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

ABANDONOS DE LA MEDICACIÓN DE ESTUDIO

ONTARGET; mediana de seguimiento 4,66 años	Telmisartán; N° de eventos y (%) n= 8.542	Ramipril; N° de eventos y (%) n= 8.576	Cálculos por riesgos acumulados			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

N° total de abandonos	1962 /8542 (22,97%)	2099 /8576 (24,48%)	0,94 (0,89-0,99)	1,51% (0,23% a 2,78%)	66 (36 a 430)	63,85%
-----------------------	---------------------	---------------------	------------------	-----------------------	---------------	--------

EFFECTOS ADVERSOS MAS IMPORTANTES QUE MOTIVARON EL ABANDONO DE LA MEDICACION DE ESTUDIO

Por síntomas de hipotensión	229 /8542 (2,68%)	149 /8576 (1,74%)	1,54 (1,26-1,89)	-0,94% (-1,38% a -0,5%)	-106 (-201 a -72)	98,73%
Por síncope	19 /8542 (0,22%)	15 /8576 (0,17%)	1,27 (0,65-2,5)	-0,05% (-0,19% a 0,09%)	-2104 (1053 a -537)	10,34%
Por tos	93 /8542 (1,09%)	360 /8576 (4,2%)	0,26 (0,21-0,33)	3,11% (2,62% a 3,58%)	32 (28 a 38)	100%
Por diarrea	19 /8542 (0,22%)	12 /8576 (0,14%)	1,59 (0,77-3,27)	-0,08% (-0,21% a 0,06%)	-1212 (1791 a -467)	24,45%
Por angioedema	10 /8542 (0,12%)	25 /8576 (0,29%)	0,4 (0,19-0,84)	0,17% (0,03% a 0,31%)	573 (322 a 3847)	71,36%
Por insuficiencia renal	68 /8542 (0,8%)	60 /8576 (0,7%)	1,14 (0,81-1,61)	-0,1% (-0,36% a 0,17%)	-1037 (601 a -280)	10,97%

Paciente de 66 años (DE 7,2) con al menos una de las siguientes condiciones: enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular o diabetes con afectación de órganos diana.

ONTARGET; mediana de seguimiento 4,66 años	Telmsartán+Ramipril;	Ramipril; N° con 1 ^{er}	Calculos por riesgos acumulados			
	N° con 1 ^{er} evento y (%) n= 8.502	evento y (%) n= 8.576	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

VARIABLE PRINCIPAL

[MortCV, IAM, ACV u hospitalización por InsufCard]	1386 /8502 (16,3%)	1412 /8576 (16,46%)	0,99 (0,93-1,06)	0,16% (-0,95% a 1,27%)	615 (79 a -106)	4,71%
--	--------------------	---------------------	------------------	------------------------	-----------------	-------

Detalles variable principal

MortCV	620 /8502 (7,29%)	603 /8576 (7,03%)	1,04 (0,93-1,16)	-0,26% (-1,04% a 0,51%)	-383 (195 a -97)	9,69%
IAM	438 /8502 (5,15%)	413 /8576 (4,82%)	1,07 (0,94-1,22)	-0,34% (-0,99% a 0,32%)	-298 (314 a -101)	17,02%
ACV	373 /8502 (4,39%)	405 /8576 (4,72%)	0,93 (0,81-1,07)	0,34% (-0,29% a 0,96%)	298 (104 a -343)	18,10%
Hospitalización por InsufCard	332 /8502 (3,9%)	354 /8576 (4,13%)	0,95 (0,82-1,1)	0,22% (-0,37% a 0,81%)	449 (123 a -272)	11,12%

VARIABLE SECUNDARIA PRINCIPAL

[MortCV, IAM o ACV]	1200 /8502 (14,11%)	1210 /8576 (14,11%)	1,00 (0,93-1,08)	-0,01% (-1,05% a 1,04%)	-19289 (96 a -95)	2,56%
---------------------	---------------------	---------------------	------------------	-------------------------	-------------------	-------

OTRAS VARIABLES

Mortalidad por todas las causas	1065 /8502 (12,53%)	1014 /8576 (11,82%)	1,06 (0,98-1,15)	-0,7% (-1,68% a 0,28%)	-142 (359 a -59)	28,82%
Mortalidad por causa no cardiovascular	445 /8502 (5,23%)	411 /8576 (4,79%)	1,09 (0,96-1,24)	-0,44% (-1,1% a 0,21%)	-226 (466 a -91)	26,10%
Revascularización	1303 /8502 (15,33%)	1269 /8576 (14,8%)	1,04 (0,96-1,11)	-0,53% (-1,6% a 0,54%)	-189 (184 a -62)	15,96%
Hospitalización por angina	952 /8502 (11,2%)	925 /8576 (10,79%)	1,04 (0,95-1,13)	-0,41% (-1,35% a 0,53%)	-243 (190 a -74)	13,52%
Empeoramiento o nueva angina	538 /8502 (6,33%)	567 /8576 (6,61%)	0,96 (0,85-1,07)	0,28% (-0,46% a 1,02%)	353 (98 a -220)	11,34%
Nuevo diagnóstico de Diabetes	323 /5280 (6,12%)	366 /5427 (6,74%)	0,91 (0,78-1,05)	0,63% (-0,3% a 1,56%)	160 (64 a -329)	25,86%
Insuficiencia cardiaca	478 /8502 (5,62%)	514 /8576 (5,99%)	0,94 (0,83-1,06)	0,37% (-0,33% a 1,07%)	269 (93 a -302)	17,75%
Nueva Fibrilación auricular	537 /8218 (6,53%)	570 /8296 (6,87%)	0,95 (0,85-1,07)	0,34% (-0,43% a 1,1%)	297 (91 a -234)	13,61%
Deterioro renal (*)	1148 /8502 (13,5%)	871 /8576 (10,16%)	1,33 (1,22-1,44)	-3,35% (-4,31% a -2,38%)	-30 (-42 a -23)	100,00%
Insuficiencia renal que requiere diálisis	65 /8502 (0,76%)	48 /8576 (0,56%)	1,37 (0,94-1,98)	-0,2% (-0,45% a 0,04%)	-488 (2225 a -222)	37,72%

(*) Deterioro renal: No se usaron definiciones específicas. La determinación del deterioro renal se basó en el informe del investigador clínico de un evento que llevó a la suspensión de un fármaco en estudio.

ABANDONOS DE LA MEDICACIÓN DE ESTUDIO

ONTARGET; mediana de seguimiento 4,66 años	Telmsartán+Ramipril;	Ramipril; N° de eventos y (%)	Calculos por riesgos acumulados			
	N° de eventos y (%) n= 8.502	n= 8.576	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

N° total de abandonos	2495 /8502 (29,35%)	2099 /8576 (24,48%)	1,20 (1,14-1,26)	-4,87% (-6,2% a -3,54%)	-21 (-28 a -16)	100,00%
-----------------------	---------------------	---------------------	------------------	-------------------------	-----------------	---------

EFFECTOS ADVERSOS MÁS IMPORTANTES QUE MOTIVARON EL ABANDONO DE LA MEDICACIÓN DE ESTUDIO

Por síntomas de hipotensión	406 /8502 (4,78%)	149 /8576 (1,74%)	2,75 (2,28-3,31)	-3,04% (-3,56% a -2,5%)	-33 (-40 a -28)	100%
Por síncope	29 /8502 (0,34%)	15 /8576 (0,17%)	1,95 (1,05-3,63)	-0,17% (-0,32% a 0%)	-602 (-3796 a -313)	57,04%
Por tos	392 /8502 (4,61%)	360 /8576 (4,2%)	1,10 (0,95-1,26)	-0,41% (-1,03% a 0,2%)	-242 (489 a -97)	25,86%
Por diarrea	39 /8502 (0,46%)	12 /8576 (0,14%)	3,28 (1,72-6,26)	-0,32% (-0,48% a -0,14%)	-314 (-711 a -208)	96,78%
Por angioedema	18 /8502 (0,21%)	25 /8576 (0,29%)	0,73 (0,4-1,33)	0,08% (-0,08% a 0,23%)	1253 (427 a -1265)	17,83%
Por insuficiencia renal	94 /8502 (1,11%)	60 /8576 (0,7%)	1,58 (1,14-2,18)	-0,41% (-0,69% a -0,12%)	-246 (-867 a -145)	79,96%