

¿Es efectivo y seguro el uso de patiromer para el control de la hiperpotasemia en pacientes con hipertensión resistente y enfermedad renal crónica en tratamiento con espironolactona (ensayo AMBER)?

Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:1540-50.


Análisis crítico: **Melissa Cintra, Laura Medina, Roberto Alcázar***

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid


NefroPlus 2020;12(1):39-42

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Ensayo clínico de fase 2, multicéntrico, a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, por intención de tratar. Llevado a cabo desde el 13 de febrero de 2017 hasta el 20 de agosto de 2018. Se realizó el seguimiento durante 12 semanas y se evaluó la diferencia en la proporción de pacientes en tratamiento con espironolactona en la semana 12, además de la seguridad y la eficacia del patiromer.


■ Asignación

 Aleatorizada en proporción 1:1 mediante un sistema web interactivo y estratificada según el nivel de potasio sérico (de 4,3 a < 4,7 mmol/l y de 4,7 a 5,1 mmol/l) y según si tenían antecedentes de diabetes.


■ Enmascaramiento

 Doble ciego.

■ Ámbito

 Pacientes reclutados de 62 ambulatorios de 10 países diferentes (Bulgaria, Croacia, Georgia, Hungría, Ucrania, Francia, Alemania, Sudáfrica, Inglaterra y Estados Unidos).

■ Pacientes

 Un total de 295 pacientes de 62 centros participantes. Los criterios de inclusión fueron: tener 18 años o más, filtrado glomerular de 25-45 ml/min, potasio sérico entre 4,3 y 5,1 mmol/l e hipertensión resistente. Se definió la hipertensión resistente como una presión sistólica de 135-160 mmHg, medida en la consulta de forma no presencial mediante un sistema automatizado, a pesar de tomar 3 antihipertensivos o más que incluirían un inhibidor de la enzima con-

vertidora de la angiotensina o bien un antagonista de los receptores de la angiotensina II. Se excluye a los pacientes con hipertensión arterial secundaria no tratada.

■ Intervención

Los pacientes reclutados se estratificaron según las cifras de potasio sérico (de 4,3 a < 4,7 mmol/l o de 4,7 a 5,1 mmol/l) y según si eran diabéticos o no. Mediante un sistema web interactivo no especificado se aleatorizaron en 2 grupos (relación 1:1):

- Grupo tratado con tratamiento antihipertensivo habitual + espironolactona + patiromer (n = 147; GPTR).
- Grupo tratado con tratamiento antihipertensivo habitual + espironolactona + placebo (n = 148; GPL).

■ Variables de resultado

Variable principal

- Diferencia en la proporción de pacientes que seguían en tratamiento con espironolactona a las 12 semanas.

Variables secundarias

- Diferencia en el cambio en la presión sistólica automatizada entre ambos grupos desde el inicio hasta la semana 12 (o la última medición de presión disponible hasta realizar cualquier cambio en el tratamiento antihipertensivo).
- Diferencias entre los grupos en cuanto a la espironolactona: dosis acumulada, duración del tiempo de exposición y tiempo hasta la interrupción.
- Tiempo y proporción de pacientes con potasio sérico $\geq 5,5$ mmol/l. Cambios en la albuminuria.
- Resultados del cuestionario EuroQol-5D-5L.
- Cambios en la presión sistólica en el domicilio.

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

- Seguridad del fármaco: efectos secundarios descritos, parámetros de laboratorio y situación clínica del paciente.

■ Tamaño muestral



Se estimó en 280 pacientes el tamaño muestral necesario para detectar una diferencia entre ambos grupos, al menos, del 20% en la proporción de pacientes que permanecen con espironolactona en la semana 12, con una potencia del 90% ($\alpha = 0,05$). Además se detectó una diferencia de 4 mmHg de cambio en la presión arterial sistólica automatizada con una potencia del 80%.

■ Promoción

El estudio fue patrocinado por Relypsa (Redwood City, California, Estados Unidos), empresa integrada en Vifor Pharma. Cinco de los 9 autores son empleados de la empresa Relypsa. Worldwide Clinical Trials fue el responsable de la gestión y recopilación de los datos. Todos los autores tuvieron acceso a los datos del estudio, que fueron analizados por la empresa patrocinadora. Los autores se comprometen a compartir los datos individualizados del estudio a partir de los 24 meses de la publicación del estudio.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los grupos eran homogéneos en cuanto a características basales: media de edad en el grupo con placebo (GPL): $68,5 \pm 11$ y en el grupo con patiomer (GPTR): $67,8 \pm 12,2$; predominio de varones (52% en ambos grupos); raza blanca (GPL, 98%; GPTR, 99%); la mitad de los pacientes eran diabéticos (GPL, 49%; GPTR, 50%); presión sistólica automatizada (GPL, 144,9 mmHg; GPTR, 143,3 mmHg) y potasio sérico $> 5,1$ mmol/l (GPL, 9%; GPTR, 13%); filtrado glomerular medio semejante (GPL, 36,1 ml/min/1,73 m²; GPTR, 35,4 ml/min/1,73 m²).

Resultado primario

Véase la tabla 1.

Variables secundarias

1. Tensión arterial sistólica (tabla 2).
2. Dosis acumulada de espironolactona (v. tabla 2).

Tabla 1. Diferencias en la variable principal en ambos grupos

Variables	Espironolactona y placebo (n = 148)	Espironolactona y patiomer (n = 147)	Diferencia (IC del 95%)	Valor de p
Pacientes con espironolactona en la semana 12	98 (66%)	126 (86%)	19,5% (10-29)	< 0,0001

IC: intervalo de confianza.

Tabla 2. Resultados en las variables secundarias

Variables	Espironolactona y placebo (n = 148)	Espironolactona y patiomer (n = 147)	Diferencia (IC del 95%)	Valor de p
TAS basal/TAS 12. ^a semana (mmHg)	144,9/133,9	143,3/131,9		
Δ TAS 0-12. ^a semana (mmHg)	-10,8 (13,2-8,3)	-11,7 (14,1-9,3)		
Dosis acumulada de espironolactona (mg)	2.580,7	2.942,3	384,7 (140,4-629)	0,0021

Δ TAS: variación de la tensión arterial sistólica entre la basal y la semana 12; TAS: tensión arterial sistólica.

3. Concentración sérica de espironolactona: en la semana 1 de tratamiento, 271 pacientes (93%) tenían concentraciones detectables; 258 (96%) pacientes en la semana 4; 226 (91%) en la semana 8, y 202 (91%) en la semana 12 de tratamiento.
4. Tiempo de exposición a la espironolactona: la media del tiempo de exposición fue 68,6 días en el GPL y 75,6 días en el GPTR, con una diferencia de 7,1 días (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,2-12; $p = 0,0045$).
5. Potasio sérico $\geq 5,5$ mmol/l a las 12 semanas: mayor proporción en el GPL, el 9 frente al 6% ($p < 0,0001$).
6. Tensión arterial sistólica (TAS) a las 2 semanas de suspender la espironolactona: la TAS aumentó 6 mmHg (IC del 95%, 4,2-7,8%).
7. Albuminuria: no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento.
8. Cuestionario EQ-5D-5L: mejor resultado de la puntuación en el GPTR; puntuación media de 2,8 en el GPL frente a 4,8 en el GPTR.
9. Parámetros de laboratorio: el filtrado glomerular (FG) a las 12 semanas descendió en ambos grupos (GPL, 2,1 ml/min/1,73 m² y GPTR, 1,4 ml/min/1,73 m²). El descenso del FG fue superior al 50% solo en 4 pacientes del GPL y en 1 paciente en el GPTR. En ningún paciente con FG basal < 50 ml/min/1,73 m² hubo un descenso del FG superior al 50%. Los niveles de magnesio y calcio permanecieron normales en ambos grupos.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios fueron leves-moderados y aparecieron en el 53% de los pacientes tratados con placebo (79/148) y el 56% de los tratados con patiromer (82/147). Los más frecuentes fueron los gastrointestinales (16% en el GPL y 16% en el GPTR). No hubo diferencias en las concentraciones de calcio y magnesio en ambos grupos.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con patiromer en pacientes con hipertensión arterial refractaria y enfermedad renal crónica avanzada que inician tratamiento con espironolactona facilita la persistencia de este tratamiento al mejorar el control de las cifras de potasio sérico. Es un fármaco bien tolerado y seguro.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un ensayo clínico de fase 2, aleatorizado, a doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, con un tamaño muestral que le confiere una potencia adecuada y analizado por intención de tratar. Estudia la capacidad de establecer y mantener el tratamiento con espironolactona, administrada de forma concomitante con placebo o patiromer. La población estudiada son pacientes con enfermedad renal crónica (con un filtrado glomerular entre 25 y 45 ml/min) e hipertensión resistente, bien definida esta última particularidad con criterios concretos. Como es sabido, se trata de una población especialmente susceptible tanto a los eventos cardiovasculares como a los efectos secundarios de los tratamientos dirigidos a reducirlos, principalmente la hiperpotasemia.

Precisamente, la inclusión de estos pacientes dota al ensayo de un aspecto más novedoso frente a trabajos anteriores donde se les había excluido.

Con un análisis más detallado de la población, se observa que entre los grupos hay una buena distribución de las comorbilidades basales, como la diabetes, la insuficiencia cardíaca o la fibrilación auricular, así como de otras características importantes, como sexo y edad, mientras que las diferencias raciales no están bien representadas.

La medición de los metabolitos de la espironolactona y su concentración sérica elimina el sesgo por abandono, fundamental para evaluar la aparición de hiperpotasemia posterior; no obstante, no se especifica con la misma exactitud la adherencia al patiromer.

Como era de esperar, en ambos grupos la espironolactona disminuyó las cifras de presión arterial. Sin embargo, no se observaron diferencias considerables entre el GPL y el GPTR a pesar de un uso más extendido del antialdosterónico en el segundo grupo. Como los mismos autores sugieren, es posible que un seguimiento más prolongado pusiera de manifiesto estas diferencias.

En este ensayo se analizan variables clínicas y de laboratorio relevantes (filtrado glomerular, potasemia, albuminuria, etc.), pero no se evalúa la existencia de un beneficio real en la morbimortalidad cardiovascular derivado del mantenimiento de la espironolactona a lo largo del tiempo, de nuevo limitado por el tiempo de seguimiento.

Este tiempo de seguimiento tan corto es, probablemente, a juicio de los revisores, la principal limitación del estudio, ya que no permite contestar a la pregunta de si a largo plazo se mantendrán estos resultados con idéntico perfil de seguridad.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

En este ensayo clínico se ha verificado su objetivo, que ha sido mostrar la eficacia del patiomer en el control de las cifras de potasio sérico en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada e hipertensión resistente en tratamiento con espironolactona. No obstante, habría que valorar a más largo plazo si realmente este grupo poblacional se beneficia, en términos de morbilidad, de mantener el antialdosterónico.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Patiomer

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Hipertensión resistente. Espironolactona. Hiperpotasemia. Enfermedad renal crónica

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

Conflicto de intereses

Las Dras. Melissa Cintra Cabrera y Laura Medina Zahonero declaran que no tienen conflictos de interés. El Dr. Roberto Alcázar ha recibido financiación para actividades de formación continuada de los laboratorios Vifor Fresenius, Rubió y AstraZeneca.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, et al.; AMETHYST-DN Investigators. Effect of patiomer on serum potassium in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:151-61.

Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Patiomer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015;372:211-21.