

¿Tiene algún efecto sobre la microalbuminuria la asociación de aliskiren a losartán, a dosis habituales, en pacientes hipertensos bien controlados, con nefropatía diabética?

Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, and Hollenberg NK for the AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in Type 2 diabetes and nephropathy *N Engl J Med* 2008;358:2433-46.

Análisis crítico: **Gemma Fernández Juárez¹, Vicente Barrio Lucía²**

¹Unidad de Nefrología. Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, ²Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo controlado aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con dos grupos paralelos. Mediana de seguimiento: seis meses.

■ Asignación

- Generación de lista aleatoria por programa informático, en proporción 1:1.

■ Ética y registro

Ensayo aprobado por los Comités de ética de investigación clínica locales. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de su inclusión. Registrado en ClinicalTrials.gov con número NCT00097955.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego. Fase inicial abierta de lavado para fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina, e inicio de tratamiento con losartán 100 mg/día y otros antihipertensivos para alcanzar una Presión Arterial (PA) <130/80 mmHg.

■ Ámbito

- Hospitalario: 150 centros en 15 países de todo el mundo.

■ Pacientes

- Ochocientos cinco pacientes adultos, con nefropatía diabética establecida definida por cociente microalbuminuria/creatinina (MAU/cr) >300 mg/g (o >200 mg/g si recibían bloqueo del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona [SRAA]) y <3.500 mg/g, filtrado glomerular estimado >30 ml/min/1,73 m², K <5,1 mEq/l, HTA no grave y ausencia de evento cardiovascular en los últimos seis meses. Tras una fase abierta, 206 pacientes fueron excluidos (50 por valores de laboratorio anormales, 35 por retirada de consentimiento, 35 por violación del protocolo, 33 por acontecimientos adversos, 22 por resultados bioquímicos anormales, 16 por pérdida de indicación del tratamiento, 5 por problemas con la medicación, 4 por pérdida de seguimiento, 4 por efectos secundarios y 2 por muertes). Al final, 599 fueron incluidos y aleatorizados.

■ Intervenciones

Fase abierta (tres meses): losartán 100 mg/día + antihipertensivos no bloqueantes del SRAA. Diana: PA <130/80 mmHg.

Ensayo clínico (seis meses): grupo 1 aliskiren 150 mg/día (tres meses) con titulación a 300 mg/día (tres meses).

Grupo 2 placebo (seis meses).

■ Variables de resultado

Principal: reducción del cociente MAU/cr en la primera micción de la mañana en el sexto mes de seguimiento.

Secundarias: pacientes con reducción de cociente MAU/cr >50% con respecto a basal. Cambio en el filtrado glomerular estimado por MDRD4. Efectos adversos.

■ Tamaño muestral

Se estimó un tamaño muestral de 496 pacientes (198 pacientes por rama más un 20% de pérdidas de seguimiento). Este tamaño muestral proporcionaría un poder del 90% a un nivel de significación bilateral del 0,05 para detectar una diferencia entre tratamientos del 18% desde el valor basal al de la semana 24 para la variable principal de reducción en MAU/cr, asumiendo una desviación estándar del 55%. El aumento del tamaño muestral a 599 pacientes por una prolongación y mayor eficiencia en el período final de reclutamiento supuso aumentar el poder del ensayo al 94%.

■ Estadística

Se realizó el análisis por intención de tratar. Se realizó una transformación logarítmica de la variable principal que se evaluó por análisis de covarianza que se ajustó utilizando como covariables los valores de MAU/cr basales y el cambio desde el valor basal de la PAS.

■ Promoción

Estudio promovido por Novartis, que participó en el diseño y tuvo acceso a los datos. Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

ANÁLISIS BASAL DE LOS GRUPOS

Los pacientes del grupo control fueron mayores ($61,8 \pm 9,6$ vs. $59,8 \pm 9,6$ años, $p = 0,009$), con menor índice de masa corporal (32 ± 6 vs. 33 ± 7 kg/m², $p = 0,08$), el tiempo de evolución de diabetes fue más prolongado ($14,9 \pm 8,7$ vs. $13,2 \pm 8,4$ años, $p = 0,02$), y tenían retinopatía diabética en mayor porcentaje (82 vs. 65% , $p = 0,09$). No hubo diferencia en la función renal (placebo vs. tratamiento: $66,8 \pm 24,5$ vs. $68,5 \pm 25,7$ ml/min/1,73 m²), en el cociente MAU/cr (553 vs. 513 mg/g), en la kaliemia ($4,5 \pm 0,5$ vs. $4,5 \pm 0,5$ mEq/l), en el control metabólico (hemoglobina glicosilada $7,9 \pm 1,4\%$ vs. $8,0 \pm 1,4\%$), ni lipídico (LDL $104,2 \pm 36,3$ vs. $104,2 \pm 36,7$ mg/dl).

Variable principal	Grupo aliskiren (n = 301)	Grupo placebo (n = 298)
Variable principal	En la semana 24: el grupo I (aliskiren) redujo el cociente MAU/cr un 18% (IC 95% 5-30%) más que en el grupo control tras ajustar por PAS	
Variable secundaria	Pacientes con reducción de cociente MAU/cr >50% respecto a basal	
RAR (%) (IC 95%)	12,8% (6,8-48,5%)	
RRR (%) (IC 95%)	15% (8-21%)	
NNT (IC 95%)	8 (6-15)	

Variables secundarias

La pérdida media de filtrado glomerular en 24 semanas fue $2,4$ ml/min/1,73 m² (IC 95% $1,1$ a $3,7$ ml/min/1,73 m²) en el grupo tratado con aliskiren y $3,8$ ml/min/1,73 m² (IC 95% $2,5$ a $5,1$ ml/min/1,73 m²) en el grupo placebo ($p = 0,07$).

Efectos secundarios

No hubo diferencias en las incidencias de efectos adversos entre aliskiren y placebo ($66,8$ y $67,1\%$, respectivamente). También fue similar el número de efectos adversos serios (9 y $9,4\%$) y el número de pacientes que abandonaron el estudio por efectos adversos ($5,6$ y $6,4\%$). Sin embargo, 14 pacientes ($4,7\%$) del grupo de aliskiren tuvieron al menos en una ocasión $K >6$ mEq/l, comparado con cinco pacientes ($1,7\%$) en el grupo placebo ($p = 0,06$), y cuatro pacientes del grupo de aliskiren fueron retirados del estudio por hiperpotasemia, pero ninguno del grupo control.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El ensayo clínico muestra que el tratamiento con aliskiren (300 mg/día) reduce la microalbuminuria en pacientes con hipertensión, diabetes tipo 2 y proteinuria, que están recibiendo la dosis máxima de losartán y tienen un control tensional óptimo. El beneficio de aliskiren parece ser independiente de la presión arterial. Además, la pérdida de filtrado glomerular tendió a ser más lenta en los pacientes que recibieron aliskiren que en los del grupo placebo.

■ COMENTARIOS

Múltiples estudios han demostrado la capacidad del bloqueo del SRRA para enlentecer la progresión de la insuficiencia renal en las nefropatías proteinúricas (diabéticas y no diabéticas). En los últimos años, algunos estudios han propuesto que un bloqueo más completo (inhibir la cascada del SRAA en varios puntos) tendría un efecto sinérgico.¹

En este ensayo clínico, la adición de aliskiren a pacientes diabéticos e hipertensos con microalbuminuria persistente, a pesar de control óptimo de PA y de tratamiento con losartán a dosis plenas, consigue una reducción adicional del 20% frente a aquellos que reciben placebo. Este efecto se mantuvo tras ajustar por PA sistólica. Todas las determinaciones de laboratorio se midieron de forma centralizada. Las determinaciones de albuminuria basal, 12 y 24 meses, se realizaron en tres mañanas consecutivas para evitar la variabilidad.

El resultado puede considerarse cuantitativamente similar a los obtenidos con otras posibles combinaciones (Inhibidores de la Enzima de Conversión de la Angiotensina [IECA] más Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina [ARA], IECA más espironolactona, ARA más espironolactona), con similares efectos adversos, si bien es complicado establecer comparaciones directas dado el diseño y la dispar población a estudio. Sería muy interesante poder comparar en un único ensayo clínico las distintas combinaciones posibles.

La principal limitación del estudio es la utilización de la microalbuminuria como objetivo principal del estudio. Aunque muchos consideran esta variable intermedia o subrogada como un predictor preciso de evolución renal,² y así se ha observado en estudios previos, en el estudio ONTARGET,³ sorprendentemente, el doble bloqueo (ramipril más telmisartán) consiguió reducir la proteinuria de forma significativa, si bien este descenso no se acompañó de menor progresión de la insuficiencia renal. Es posible que la población seleccionada para el estudio (pacientes de alto riesgo cardiovascular, no todos con proteinuria) pueda justificar en parte esta discrepancia.

A pesar del escaso tiempo de seguimiento (24 semanas), los autores del presente estudio observan una tendencia a menor pérdida de filtrado glomerular en el grupo tratado con aliskiren.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin enzyme inhibitor in non diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-24.
2. Hou FF, Xie D, Zhang X, Chen PY, Zhang Wr, Liang M. Renoprotection of Optimal antiproteinuric doses (ROAD) study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in Chronic Renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1889-98.
3. Mann J, Schmieder R, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. on behalf of the ONTARGET investigators. *Lancet* 2008;372:547-53.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El ensayo clínico evaluado permite afirmar que la asociación de aliskiren a pacientes hipertensos y diabéticos con microalbuminuria persistente a pesar de control óptimo de PA y de tratamiento con losartán a dosis adecuadas reduce un 20% la microalbuminuria. Sin embargo, para establecer el papel nefroprotector de la asociación, sería necesario un ensayo cuyo objetivo principal fuera la progresión de insuficiencia renal.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Enfermedad renal crónica.

Tema: Inhibidores de la renina.

Palabras clave: Progresión de la enfermedad renal crónica. Bloqueo del sistema renina-angiotensina. Inhibidores de la renina. Nefropatía diabética.

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A.

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

■ NOTA CLÍNICA

INHIBIDORES DE LA RENINA

Gemma Fernández Juárez

Desde hace lustros se disponía de inhibidores de la renina activa, aunque nunca se habían utilizado por su baja biodisponibilidad y su débil efecto sobre la presión arterial. En los últimos años se ha sintetizado un inhibidor no peptídico de la renina, aliskiren, activo por vía oral, con buen perfil farmacológico y potencia hipotensora.¹ Las ventajas teóricas de este nuevo grupo farmacológico sería su capacidad para suprimir el aumento reactivo de la actividad de renina plasmática inducida por el tratamiento con IECA o ARA.² Actualmente, se han sintetizado otros inhibidores de la renina que se encuentran en fases iniciales de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP, et al. A novel orally effective renin inhibitor provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111:1012-8.
2. Azizi M, Menard J, Bissery A, Guyenne TT, Bura-Rivière A, Vaidyanathan S. Pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a combination of the renin inhibitor aliskiren and the AT1 receptor antagonist valsartan on the angiotensin II renin feedback interruption. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3126-33.