

¿El uso de patiromer para el control de la hiperpotasemia crónica permite mantener el tratamiento con espironolactona en los pacientes con hipertensión arterial resistente con insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardiaca?

Análisis de un subgrupo de pacientes del estudio AMBER

Rossignol P, Williams B, Mayo MR, Warren S, Arthur S, Ackourey G, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): Results in the pre-specified subgroup with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1462-71.

Análisis crítico: **Justo Sandino Pérez, Enrique Morales**

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

NefroPlus 2021;13(1):36-39

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

Este es un análisis de un subgrupo del ensayo clínico AMBER. El estudio AMBER es un ensayo clínico de fase 2, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en pacientes con enfermedad renal crónica e hipertensión arterial (HTA) resistente. El estudio se llevó a cabo desde el 13 de febrero de 2017 hasta el 20 de agosto de 2018, con un seguimiento de 12 semanas. Se establecieron 2 grupos de pacientes en función de la presencia de insuficiencia cardiaca (IC) o no y se evaluó la diferencia en la proporción de pacientes que mantuvieron tratamiento con espironolactona en la semana 12, además de la seguridad y la eficacia del patiromer. Registrado en Clinicaltrials.gov (NCT03071263).

■ Asignación

La asignación del tratamiento fue aleatorizada con una relación 1:1 mediante un sistema web interactivo para recibir patiromer 8,4 g una vez al día o una dosis equivalente de placebo, así como espironolactona 25 mg una vez al día, además de la medicación hipotensora habitual. Posteriormente se establecieron los subgrupos que iban a estudiarse basándose en la existencia de antecedentes de insuficiencia cardiaca o no según datos recogidos de la historia clínica.

■ Enmascaramiento

Doble ciego: paciente y profesional médico.

■ Ámbito



Multicéntrico e internacional, con 295 pacientes pertenecientes a 62 centros de 10 países.

■ Pacientes



Se incluyó a un total de 295 pacientes mayores de 18 años, con un filtrado glomerular entre 25 y 45 ml/min, potasio sérico entre 4,3 y 5,1 mmol/l e HTA resistente. La HTA resistente fue definida como PA sistólica entre 135 y 160 mmHg a pesar de la toma de hipotensores, incluyendo un diurético y un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II. De estos 295 pacientes, 132 (45%) tenían IC. Se recogió en su historial clínico el tipo de IC (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] preservada, reducida o desconocida) según la clase de la New York Heart Association (NYHA) y los datos de la FEVI (si estaban disponibles).

■ Intervención

El estudio tuvo un periodo previo de selección (4 semanas) que permitió garantizar dosis estables de medicación hipotensora y que se cumplieran los criterios de inclusión. El estudio tuvo una duración de 12 semanas y una visita de seguimiento posterior a las 2 semanas de finalizar el estudio.

Los pacientes fueron asignados al azar (1:1) para recibir patiromer 8,4 g una vez al día o un placebo equivalente (tabla 1), además de espironolactona 25 mg una vez al día y los fármacos hipotensores habituales.

Tabla 1. Número de pacientes en tratamiento con espironolactona más patiromer o placebo, en función de la existencia de insuficiencia cardiaca

	Espironolactona + patiromer	Espironolactona + placebo
Pacientes con IC	63	63
Pacientes sin IC	84	79

IC: insuficiencia cardiaca.

■ Variables del estudio

Este estudio evaluó las variables principales y secundarias del estudio AMBER en función de la presencia o ausencia de IC.

Variable principal

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

Variables secundarias

- Diferencia entre los grupos de tratamiento en el cambio de los valores de presión arterial sistólica desde su valor inicial hasta la semana 12 de seguimiento (o la última medición de presión disponible hasta realizar cualquier cambio en el tratamiento antihipertensivo).
- Diferencias en las dosis acumuladas de espironolactona.
- Tiempo hasta la suspensión de la espironolactona.
- Porcentaje de pacientes que recibieron una dosis de espironolactona de 50 mg al día.
- Dosis diaria de patiromer.
- Porcentaje de suspensión de espironolactona por hiperpotasemia.
- Tiempo hasta alcanzar niveles de potasio sérico superiores a 5,5 mmol/l.
- Niveles de potasio sérico a lo largo del seguimiento.

La seguridad del estudio fue realizada mediante la recogida de los efectos adversos, cambios en el filtrado glomerular hasta la semana 12 del estudio y cambios en parámetros de laboratorio (pro péptido natriurético cerebral [proBNP] y cociente urinario albúmina/creatinina). Se determinaron en los pacientes los valores de calcio y magnesio debido al contenido cálcico de patiromer.

■ Estadística

Para evaluar el criterio de valoración principal de las diferencias entre grupos en la proporción de pacientes que seguían tomando espironolactona en la semana 12, se utilizó la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificada por la categoría de K⁺ inicial (de 4,3 a < 4,7 frente a 4,7-5,1 mmol/l) y la existencia/ausencia de diabetes mellitus. Las variables secundarias se analizaron mediante un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA), con la PA sistólica basal como covariable y los mismos factores categóricos que para el criterio de valoración del objetivo primario. El tiempo hasta la interrupción de la espironolactona y el tiempo hasta la hiperpotasemia (K⁺ sérico \geq 5,5 mmol/l) se analizaron mediante un análisis de Kaplan-Meier y la dosis media diaria y acumulada de espironolactona se analizó mediante métodos de ANCOVA. Los parámetros de seguridad se resumieron de forma descriptiva. Los análisis estadísticos se realizaron con el *software* SAS, versión 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, Carolina del Norte, EE. UU.).

■ Promoción y conflicto de intereses

El estudio fue patrocinado por Relypsa (Redwood City, California, EE. UU.), 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 comprometieron 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

En cuanto a las variables cardiológicas basales, los grupos eran homogéneos. Los pacientes con IC presentaban mayor incidencia previa de hiperpotasemia (el 11 frente al 4%) y fibrilación auricular (el 16 frente al 4%). La mayoría de los pacientes de ambos grupos (placebo frente a patiromer) presentaba una IC de clase II de la NYHA (el 80 y el 65%, respectivamente) mientras que el 4 y el 18% tenían una clase III, respectivamente. Los pacientes en el grupo placebo tenían una FEVI del 50% frente a una FEVI del 48% en el grupo de patiromer. Los niveles de la fracción aminoterminal (NT) del proBNP eran más elevados en el grupo placebo que en el grupo de patiromer (730 [302-1.972] ng/l y 1.062 [333-2.375] ng/l).

Resultados de la variable principal (tabla 2)**Tabla 2. Diferencias entre los subgrupos con IC o sin IC para la variable principal (p = 0,8085)**

	Espironolactona + patiromer	Espironolactona + placebo	
Con IC	53/63 (84,1%)	47/69 (68,1%)	p = 0,0504
Sin IC	73/84 (86,9%)	51/79 (64,6%)	p = 0,0006
Diferencia en proporciones	16,0%	22,4%	p = 0,81

IC: insuficiencia cardiaca.

Resultados de las variables secundarias (tabla 3)**Tabla 3. Diferencia entre los grupos de tratamiento en el cambio de los valores de la presión arterial sistólica desde el valor basal hasta la semana 12 de seguimiento (o la última medición de presión disponible hasta realizar cualquier cambio en el tratamiento antihipertensivo) en función de si existía IC o no**

	Espironolactona + patiromer	Espironolactona + placebo	
Con IC	-7,8 mmHg	-9 mmHg	p = 0,60
Sin IC	-14,4 mmHg	-12,1 mmHg	p = 0,36

**p = 0,2973 para interacción entre subgrupos.

IC: insuficiencia cardiaca.

- Diferencias en las dosis acumuladas de espironolactona: la dosis acumulada de espironolactona fue de 387,5 mg en los pacientes con IC y de 398,4 mg en pacientes sin IC.
- Porcentaje de pacientes que recibieron espironolactona 50 mg al día en la semana 12: en los pacientes con IC, el 59% en el grupo de placebo y el 76% en el grupo de patiromer recibieron una dosis de 50 mg de espironolactona una vez al día (el 44 y el 64% en el subgrupo sin IC, respectivamente).
- Dosis diaria de patiromer: la mediana de la dosis diaria de patiromer fue de 8,5 g/día en los pacientes con IC y de 11,9 g/día en los pacientes sin IC.
- Niveles de potasio sérico a lo largo del seguimiento: hubo mayor proporción de pacientes con unos niveles de potasio sérico superiores a 5,5 mol/l en el grupo placebo (9%) que en el grupo con patiromer (6%) a las 12 semanas (p < 0,0001).

Efectos adversos

Los efectos adversos ocurrieron en el 48 y el 46% de los pacientes con IC aleatorizados a recibir placebo o patiromer, respectivamente (el 58 y el 63% en pacientes sin IC). Los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales, sobre todo diarrea. No hubo cambios en los niveles séricos de calcio y magnesio. En los pacientes sin IC, la hiperpotasemia fue más frecuente, sobre todo en los pacientes con placebo. Los niveles de NT-proBNP en los pacientes con IC fueron más elevados que en los pacientes sin IC tanto basalmente como en la semana 12.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Al igual que los resultados obtenidos en el estudio AMBER, el análisis de este subgrupo de pacientes con IC, hipertensión arterial resistente y enfermedad renal crónica demostró que el uso de patiromer permitió mantener un mayor porcentaje de pacientes con espironolactona al reducir el riesgo de hiperpotasemia.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El empleo de los antagonistas del receptor de la aldosterona se ha asociado con múltiples efectos beneficiosos cardio- y renoprotectores¹.

Sin embargo, el uso de este grupo de fármacos se ve limitado en la práctica clínica habitual por el riesgo de hiperpotasemia. Esta limitación conlleva la pérdida de los efectos beneficiosos que hemos comentado anteriormente. Por este motivo, la aparición en el

mercado de los nuevos quelantes del potasio, como patiomer, ha permitido abrir una nueva puerta de esperanza en el manejo de los antagonistas de los receptores de la aldosterona en diversos grupos de tratamiento (enfermedad renal crónica, IC e HTA resistente). Este fue el objetivo del estudio AMBER, seleccionar pacientes con enfermedad renal crónica e hiperpotasemia y analizar el efecto del patiomer sobre el uso de espironolactona en este grupo de pacientes².

Este es un análisis *post-hoc* del estudio AMBER, un ensayo clínico multicéntrico, fase 2, aleatorizado y doble ciego, controlado con placebo, que analizó la capacidad para mantener el tratamiento con espironolactona, administrada de forma concomitante con placebo o patiomer, en función de la existencia de IC o no en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada e HTA resistente.

Dentro de las fortalezas del ensayo se incluye el tamaño muestral del estudio, con una adecuada distribución de las comorbilidades basales y de las características demográficas. Es un estudio que se aproxima a la práctica clínica habitual, incluyendo pacientes con enfermedad renal crónica, HTA resistente e IC. Este estudio permite demostrar que, en el subgrupo de pacientes con IC, el uso de patiomer permite el mantenimiento de espironolactona (incluso a dosis de 50 mg/día) alcanzando un adecuado control de la presión arterial y evitando la aparición de hiperpotasemia, con un perfil aceptable de seguridad.

Dentro de las limitaciones del estudio, destaca el escaso tiempo de seguimiento, limitado a 12 semanas, lo que no permite hacer una adecuada extrapolación de los datos a la práctica clínica habitual. Es importante destacar que, como en la mayoría de los ensayos clínicos, no se han incluido pacientes con filtrado glomerular menor a 25 ml/min o en diálisis. Tampoco se especifica qué porcentaje de pacientes tenían tratamiento concomitante con otros bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, bicarbonato oral o, incluso, el porcentaje de pacientes diabéticos insulínodpendientes. Por último, es importante destacar que el estudio fue controlado con placebo, y no con otras resinas de intercambio iónico de uso habitual en la práctica clínica.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este estudio permite verificar su objetivo primario, demostrando que el uso de patiomer junto con espironolactona en pacientes con enfermedad renal crónica e HTA resistente en función de la presencia de IC o no permite un adecuado control de la presión arterial con un aceptable control de las cifras de potasio sérico. Sin embargo, un reducido tiempo de seguimiento limita establecer unas conclusiones más sólidas.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Enfermedad renal crónica e hipertensión arterial resistente

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca. Hipertensión resistente. Hiperpotasemia. Patiomer. Espironolactona. Enfermedad renal crónica

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

Conflicto de intereses

El Dr. Justo Sandino declara no tener conflictos de interés. El Dr. Enrique Morales declara que ha recibido aportaciones de Vifor Pharma, Alexion y Celgene en concepto de ponencias en congresos, formación y trabajos de consultoría, y de Roche en concepto de ponencias en congresos, no relacionadas con la realización del trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Struthers A, Krum H, Williams GH. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin Cardiol.* 2008;31:153-8.
2. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, et al. Patiomer 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.