

Título

Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes

Cita Bibliográfica

Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaides M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012;367(23):2204-13.

Autor del comentario

José Carlos Fernández García.

Médico Especialista en Endocrinología y Nutrición.

Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Victoria.
Málaga

Email: josecarlosfdezgarcia@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La mortalidad asociada a la presencia de diabetes tipo 2 (DM2) es prácticamente el doble que cuando la diabetes está ausente. Las complicaciones derivadas de la diabetes, particularmente enfermedad renal y cardiovascular, incrementan significativamente el riesgo de enfermedad grave y de muerte, y cuando un paciente sufre simultáneamente de enfermedad cardiovascular y renal, el riesgo se encuentra magnificado.

El tratamiento antihipertensivo reduce la progresión de la enfermedad renal, disminuye la aparición de eventos cardiovasculares y previene la muerte prematura. Los fármacos con actividad bloqueante del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) se han convertido en la medicación de primera línea para personas con DM2 y alto riesgo de complicaciones.

Teóricamente el bloqueo dual del SRAA debería ser más efectivo que el bloqueo con un solo fármaco, sin embargo, los resultados tanto del estudio Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (estudio VALIANT) como del estudio Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (estudio ONTARGET) no han mostrado beneficio con el uso combinado de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y un bloqueante del receptor de angiotensina II (ARA II). Esta falta de beneficio ha sido explicada por los efectos deletéreos del escape de aldosterona y a la activación compensatoria secundaria de renina.

El aliskiren es un novedoso fármaco recientemente introducido en la clínica, cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la renina, lo que se traduce en reducción de la actividad de la renina plasmática. En ciertos estudios se ha demostrado que el aliskiren combinado con un ARA II produce un mayor descenso de la albuminuria en la nefropatía diabética comparado con ARA II. Sin embargo, los efectos de la terapia dual en eventos duros (enfermedad terminal renal y muerte por fallo renal) y en enfermedad cardiovascular todavía son desconocidos.

Por ello, el estudio que nos ocupa fue diseñado para determinar la efectividad y la seguridad de la inhibición directa de la renina, en comparación con placebo, respecto a reducción de eventos cardiovasculares fatales y no fatales en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular en tratamiento previo con un IECA o un ARA II.

MÉTODOS

Este estudio consistió en un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, realizado en 853 centros de 36 países. Se reclutaron pacientes ≥ 35 años con DM2 y evidencia de microalbuminuria, macroalbuminuria o enfermedad cardiovascular. El objetivo primario fue un compuesto de muerte de origen cardiovascular o parada cardíaca recuperada, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal, hospitalización por insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica terminal, muerte secundaria a fallo renal, necesidad de terapia de reemplazo renal o valores de creatinina duplicados respecto al valor basal y que excediese el límite superior del rango superior de normalidad (0.9 mg/dl en mujeres y 1.2 mg/dl en hombres).

El objetivo secundario cardiovascular fue un compuesto de todos los componentes cardiovasculares del objetivo primario. De forma similar, el objetivo secundario renal fue un compuesto de los componentes renales del objetivo primario.

Los pacientes elegibles para el estudio fueron aleatorizados a recibir aliskiren o placebo en adición al tratamiento estándar con un IECA o un ARA II y fueron seguidos durante una media de 32.9 meses. La dosis inicial de aliskiren, 150 mg diarios, se incrementó a 300 mg diarios a las 4 semanas tras la aleatorización siempre y cuando no hubiese preocupación por la seguridad.

El ensayo clínico se diseñó para reclutar 8600 pacientes y continuar hasta que 1620 pacientes alcanzasen el compuesto del objetivo primario, asumiendo que habría una tasa anual de eventos del 8% en el grupo placebo, dando una potencia del 90% para detectar una reducción del riesgo del 15% o mayor, y un nivel de significación del 5%. El tamaño muestral se ajustó además asumiendo un 8% de pérdidas totales.

RESULTADOS

De los 21.157 pacientes evaluados en 838 centros de 36 países, 8606 (40.7%) fueron aleatorizados a recibir aliskiren o placebo. Tras la aleatorización, 45 pacientes se excluyeron del análisis (22 por aleatorización errónea y 23 por violación de las guías de buena práctica clínica en dos centros, los cuales fueron cerrados), dejando una población final en estudio de 8561 pacientes.

Las características basales fueron similares en ambos grupos. Así, el 82% de los pacientes tenían DM2 de al menos 5 años de duración y el 94.5% eran hipertensos. El 42.3% tenían enfermedad cardiovascular distinta de la hipertensión, fundamentalmente enfermedad coronaria. Prácticamente todos los pacientes tenían enfermedad renal crónica (98%) y el 84.1% tenían proteinuria. El 40.8% de los pacientes tenían una tensión arterial sistólica >140 mmHg y el 12.2% tenían una tensión arterial diastólica >85 mmHg. Los participantes con presencia de enfermedad cardiovascular estaban recibiendo basalmente un tratamiento más intensivo que aquellos pacientes sin enfermedad cardiovascular (toma de diuréticos 71.2% vs 57.3%, toma de antiagregantes 80.5% vs 48.1%, toma de beta-bloqueantes 69.5% vs 35.9% y

toma de estatinas 79.6% vs 54.6%). La única excepción la conformó los calcio antagonistas (55.7% vs 65.5%). El 56.7% del total de pacientes tomaba insulina. Durante el ensayo, el uso concomitante de fármacos antihipertensivos y las dosis de IECAs y ARA II se mantuvieron prácticamente sin cambios.

Objetivo compuesto primario cardiorenal

El objetivo primario ocurrió en 783 participantes en el grupo de aliskiren (18.3%) y en 732 en el grupo placebo (17.1%). El riesgo relativo (RR) para este resultado en el grupo de aliskiren en comparación con el grupo placebo fue de 1.08 (95% intervalo de confianza [IC], 0.98 a 1.20; $P = 0.12$). El efecto de los fármacos en estudio fue consistente en todos subgrupos pre-especificados, excepto respecto al nivel basal de potasio y al uso de biguanidas. Así, los pacientes con un potasio basal ≥ 5.0 mEq/L tenían mayor riesgo de alcanzar el compuesto del objetivo primario con aliskiren que con placebo, en comparación con los pacientes con un nivel de potasio por debajo de 5.0 mEq/L.

Objetivo secundario cardiovascular

El compuesto secundario cardiovascular ocurrió en 590 participantes en el grupo de aliskiren (13.8%) y en 539 en el grupo de placebo (12.6%); El RR en el grupo de aliskiren fue de 1.11 (95% IC, 0.99 a 1.25, $P = 0.09$). Todos los componentes del objetivo cardiovascular, con la excepción de hospitalización no planificada por insuficiencia cardíaca, se produjeron con más frecuencia en el grupo de aliskiren, y el exceso de pacientes que tuvo una parada cardíaca con resucitación (19 en el grupo aliskiren vs 8 en el grupo de placebo) fue estadísticamente significativa.

Compuesto secundario renal

El compuesto secundario renal ocurrió en 257 participantes del grupo de aliskiren (6.0%) y en 251 en el grupo de placebo (5.9%). El RR en el grupo de aliskiren fue de 1.03 (95% IC, 0.87 a 1.23, $P = 0.74$). Por lo tanto, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio para cualquier componente del resultado renal.

Muertes

El número de muertes por cualquier causa no fue significativamente diferente entre los grupos de estudio.

Cambios en presión arterial y función renal

La presión arterial aumentó durante el seguimiento, pero el aumento global fue menor con aliskiren que con placebo (diferencias entre grupos de 1.3 mmHg sistólica y 0.6 mmHg diastólica). El ratio albúmina-creatinina en orina disminuyó más con aliskiren que con placebo (diferencia entre grupos, 14%, IC del 95%, 11 a 17).

Eventos adversos y discontinuación de la medicación del ensayo

Durante el ensayo, 1445 pacientes asignados a aliskiren (33.8%) y 1218 asignados a placebo (28.4%) suspendieron el fármaco de estudio de forma permanente por razones distintas a la muerte ($P = 0.001$). En el grupo de aliskiren, 563 pacientes (13.2%) abandonaron el fármaco en estudio debido a un efecto adverso, en comparación con 437 pacientes (10.2%) del grupo placebo ($P < 0.001$).

La hiperpotasemia fue el efecto secundario más comúnmente notificado por los investigadores y el efecto secundario más frecuentemente relacionado con la interrupción del fármaco en estudio. El potasio sérico fue medido frecuentemente durante el transcurso del estudio: el número de pacientes con un valor de potasio entre 5.5-6 mEq/L fue de 907 en el grupo de aliskiren (21.2%) y de 723 en el grupo de placebo (16.9%); para un nivel de potasio ≥ 6.0 mEq/L, estas cifras fueron de 479 (11.2%) y 308 (7.2%), respectivamente ($P < 0.001$ para ambas comparaciones). Como era de esperar, la insuficiencia renal y la hipotensión fueron más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, siendo el segundo y tercer evento adverso más común que condujo a la interrupción del fármaco en estudio.

CONCLUSIONES

En este estudio se encontró que el inhibidor directo de la renina aliskiren, al añadirse al tratamiento estándar de bloqueo del SRAA (IECA o ARA II) en pacientes con DM2 de alto riesgo, no redujo los eventos cardiovasculares o renales, en comparación con el

placebo, y de hecho produjo un aumento significativo del número de eventos adversos.

Durante el transcurso del estudio la presión arterial se elevó en ambos grupos, pero algo menos con aliskiren respecto a placebo (diferencias entre grupos, 1.3/0.6 mmHg tensión arterial sistólica/diastólica). Sin embargo, el tratamiento con aliskiren no confirió ningún beneficio en el objetivo compuesto primario, lo cual sugiere que factores tales como hiperpotasemia, disfunción renal e hipotensión eliminan cualquier potencial efecto beneficioso del tratamiento con aliskiren.

Individualmente, tanto IECAs como ARA II han demostrado reducir la incidencia de eventos cardiovasculares y renales en pacientes con diferentes enfermedades cardiovasculares y nefropatías. Sin embargo, con la excepción de dos ensayos que incluían a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, la combinación de ambos agentes no ha mejorado los resultados cardiovasculares o renales en comparación con el tratamiento con monoterapia, y la terapia de combinación se ha asociado con un aumento de la incidencia de hiperpotasemia, hipotensión, y disfunción renal.

Aliskiren inhibe el eje renina-angiotensina en el paso más proximal, ofreciendo la teórica ventaja de prevenir el aumento compensatorio en la actividad de la renina plasmática, la cual se ha asociado con eventos cardiovasculares. Aliskiren tiene un efecto antihipertensivo notable, y cuando se añade a un IECA o un ARA II mejora ciertos marcadores subrogados en algunos estudios. En concreto, aliskiren reduce la excreción urinaria de albúmina en los pacientes con nefropatía diabética y disminuye los niveles plasmáticos de BNP en pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la mejoría en marcadores subrogados con frecuencia no muestra beneficio clínico en estudios de morbilidad y mortalidad (y a veces produce incluso perjuicio clínico).

En resumen, el presente estudio documentó más eventos adversos en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y no mostró mejoría clínica alguna. Esto subraya la necesidad de ir más allá de marcadores subrogados y obtener datos de riesgo-beneficio ensayos clínicos para poder tomar adecuadas decisiones clínicas.

Comentario propio

Este estudio muestra de forma contundente que el doble bloqueo del SRAA no es clínicamente adecuado ni aconsejable.

Los resultados del estudio ONTARGET, donde se comparó el tratamiento con telmisartán vs ramipril vs la combinación de ambos, en pacientes de alto riesgo cardiovascular, ya evidenció una mayor tasa de efectos secundarios en la rama de tratamiento combinado, pero sin añadir ningún beneficio clínico.

El desarrollo de aliskiren, diseñado específicamente para inhibir directamente la renina (mecanismo muy diferente al de IECAs y ARA II), volvió a atraer las miradas sobre el doble bloqueo. Además, los resultados del estudio AVOID (donde aliskiren, añadido a tratamiento estándar con losartán y comparado con placebo, mostró una reducción adicional de proteinuria del 20%), dieron el espaldarazo definitivo para estudiar nuevamente la atractiva opción del doble bloqueo (aunque esta vez se realizase a diferente nivel del SRAA).

Los resultados, sin embargo, han vuelto a demostrar que el doble bloqueo del SRAA, es clínicamente no adecuado, aumentando los efectos secundarios y no proporcionando beneficios tangibles.

Una de las lecciones de este trabajo es que hay que ser precavidos con los marcadores subrogados. A pesar de que se muestren atractivos, y ciertos estudios los relacionen con beneficios clínicos, no debemos olvidar que en realidad lo que se busca en los fármacos no es que mejoren los marcadores subrogados, sino que disminuyan la morbimortalidad asociada.