

¿Aumenta la tasa de efectos adversos graves la asociación de aliskiren con otros fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina?

Harel Z, Gilbert C, Wald R, et al. The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e42.

Análisis crítico: **Gema Fernández-Juárez, Ana Tato-Rivera, Patricia Peña-Galdo**

Unidad de Nefrología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Jun.11595

■ Objetivo

Determinar si el uso de la combinación de aliskiren con otros fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se asocia a efectos adversos graves (hiperpotasemia y fracaso renal agudo [FRA]).

■ Tipo de diseño y seguimiento

■ Revisión sistemática y metanálisis de seguridad.

■ Fuente de datos

Se realizó una búsqueda en Medline, en Embase, en el registro central de ensayos clínicos de Cochrane hasta mayo de 2011, en la base de datos www.clinicaltrials.gov y en los resúmenes de los congresos de ASN y EDTA de los últimos cinco años. Solo se incluyeron los resúmenes que finalmente fueron publicados.

■ Criterios de inclusión de estudios

Se identificaron aquellos ensayos clínicos que cumplieran los siguientes criterios: > 4 semanas de tratamiento con aliskiren en combinación con un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonista de receptores AT1 de angiotensina II (ARA) que aportaran datos sobre incidencia de hiperpotasemia (potasio sérico [Ks] > 5,5 mmol/l) y/o FRA (creatinina sérica [Crs] > 2 mg/dl) en comparación con monoterapia (aliskiren, IECA o ARA).

■ Criterios de exclusión de estudios

Se excluyeron los ensayos que incluyeran otras combinaciones (p. ej., ARA + diurético), aquellos realizados en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5 y aquellos que no proporcionaban información suficiente y esta no pudo ser obtenida a través de los autores.

■ Extracción de datos

La extracción de datos inicial fue realizada por dos autores siguiendo la lista de verificación de revisiones sistemáticas de la Cochrane Database. Las discrepancias fueron resueltas por consenso invitando a otros revisores.

■ Evaluación de la calidad

El riesgo de sesgo se indica en el artículo como bajo. No se identificó sesgo de publicación (inspección visual de gráfico de embudo). El efecto de dos estudios con resultados extremos («outliers») fue evaluado usando un análisis de sensibilidad. La retirada de cada uno de estos estudios disminuyó la magnitud del efecto para el riesgo de hiperpotasemia.

■ Tratamiento de los resultados

La variable primaria de resultado fue el riesgo de desarrollar hiperpotasemia. Las variables secundarias fueron el riesgo de desarrollar FRA y el riesgo de presentar hiperpotasemia moderada (Ks entre 5,5 y 5,9 mmol/l) o severa (Ks > 6 mmol/l). Se calcularon los riesgos relativos (RR) y los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) mediante modelos binarios de efecto aleatorio para metanálisis. La heterogeneidad se evaluó con las pruebas Cochran Q e I². Se evaluó el sesgo de publicación por el método de gráfico de embudo («funnel plots»).

■ Promoción

Se declaró ausencia de soporte financiero o de conflicto de intereses por parte de los autores.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se evaluaron inicialmente 803 citas, de las que 77 se estudiaron en detalle. Finalmente, 10 ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECC) fueron identificados e incluidos en la revisión. En los 10 ECC se pudo evaluar la hiperpotasemia y en 8, el FRA (4814 participantes).

El riesgo de hiperpotasemia fue significativamente más elevado entre los participantes que recibieron aliskiren en combinación con IECA o ARA que entre los que recibieron cualquiera de estos tres fármacos en monoterapia. El aumento del riesgo se produjo para la hiperpotasemia moderada, no para la hiperpotasemia severa (tabla 1).

Estaba previsto realizar un análisis de subgrupos según el riesgo para desarrollar hiperpotasemia, que no fue posible al no disponer de los datos necesarios. Se realizó un análisis de sensibilidad retrospectivo estratificando los estudios según hubieran incluido pacientes de alto/bajo riesgo a priori para desarrollar hiperpotasemia severa (n = 4714). El metanálisis no encontró que el tratamiento con la combinación aumentara de forma significativa el riesgo de hiperpotasemia severa ni en los participantes de bajo riesgo (Riesgo relativo [RR]: 0,42, intervalo de confianza [IC] 95%: 0,08-2,14) ni en los participantes de alto riesgo (RR: 1,32, IC 95%: 0,64-2,74).

El riesgo de FRA no se incrementó significativamente en los participantes que recibieron aliskiren en combinación con IECA o ARA respecto a los que recibieron monoterapia (tabla 1).

Tabla 1. Riesgo de hiperpotasemia y/o fracaso renal agudo en función del tratamiento

		Eventos	RR	IC 95%	Heterogeneidad
Hiperpotasemia	Combinación vs. IECA o ARA	161/2428 vs. 97/2386	1,58	1,24-2,02	$\chi^2 = 6,41$, p = 0,49, I ² = 0%
	Combinación vs. aliskiren	52/1319 vs. 32/1655	1,67	1,01-2,79	$\chi^2 = 4,94$, p = 0,49, I ² = 19%
FRA	Combinación vs. IECA o ARA	72/2185 vs. 74/2160	1,14	0,68-1,89	$\chi^2 = 8,6$, p = 0,2, I ² = 30%
	Combinación vs. aliskiren	9/1414 vs. 11/1649	0,8	0,31-2,04	$\chi^2 = 3,82$, p = 0,43, I ² = 0%

ARA: antagonista de receptores AT1 de angiotensina II; FRA: fracaso renal agudo; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; RR: riesgo relativo.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El uso de aliskiren en combinación con IECA o ARA se asocia con un significativo aumento del riesgo de hiperpotasemia, comparado con monoterapia. Sin embargo, no se encuentra ningún efecto de la combinación para desarrollar fracaso renal agudo.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se conoce que la utilización de fármacos que bloquean el SRAA conlleva un aumento de la kaliemia de forma general y que este efecto es dependiente de la dosis, por lo que es razonable pensar que un bloqueo más intensivo del SRAA suponga mayor riesgo de hiperpotasemia¹. De hecho, en la práctica clínica habitual, ante una hiperpotasemia se reduce la dosis o se suspende el tratamiento con estos fármacos, con resolución de la hiperpotasemia en la mayoría de los casos.

Por otro lado, también sabemos que este efecto supone un problema solo en algunos grupos de pacientes con patología bien definida y que fundamentalmente son la enfermedad renal crónica y la diabetes mellitus.

Los ensayos clínicos incluidos en este metanálisis muestran en este sentido una enorme heterogeneidad clínica, lo que sin duda, y como indican los autores, da una gran validez externa a sus resultados, pero por otro lado no discrimina por patología de base o identifica grupos concretos más susceptibles que se deban vigilar estrechamente o en los que incluso se deba contraindicar este tipo de combinaciones. En el metanálisis se estratificaron los estudios (estudio de sensibilidad retrospectivo) según el riesgo basal *a priori* de desarrollar hiperpotasemia, sin encontrar diferencias entre ellos para desarrollar hiperpotasemia severa. De hecho, el aumento del riesgo de la hiperpotasemia solo se observa para las formas moderadas, y no para las más severas de manera general, que son las verdaderamente peligrosas para la vida del paciente.

Tampoco se han tenido en cuenta la medicación concomitante permitida en cada uno de los estudios (diuréticos de asa, tiazidas, digoxina, betabloqueantes, etc.) ni la dosis empleada de la combinación o de la monoterapia, lo que claramente tiene un impacto sobre el riesgo del efecto adverso en estudio.

Es interesante el hallazgo de la ausencia de aumento de riesgo de FRA en participantes que han recibido la combinación frente a la monoterapia. Este hallazgo es de especial interés después de los resultados publicados en el estudio ONTARGET². En este ensayo clínico, los pacientes tratados con la combinación IECA + ARA presentaron mayor riesgo de ser sometidos a hemodiálisis aguda (forma severa de FRA) que los tratados con monoterapia.

En relación con esta complicación, cabe señalar la definición considerada (creatinina > 2 mg/dl), en un lugar de un criterio dinámico (aumento respecto a situación basal) de acuerdo con las últimas clasificaciones aceptadas (AKI, RIFLE). Adicionalmente, y como indican los autores en la discusión, se han incluido ensayos clínicos con seguimiento corto. El FRA suele ser una complicación que aparece a largo plazo y por tanto este metanálisis puede estar infravalorando esta complicación.

Finalmente, el metanálisis ha analizado posibles efectos secundarios de una combinación (aliskiren + IECA o ARA) que aún no ha demostrado tener beneficios evidentes para mortalidad. En los próximos meses está prevista la finalización de ensayos clínicos en este sentido.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El metanálisis ofrece resultados metodológicamente sólidos que indican que la combinación aliskiren + IECA o ARA aumenta el riesgo de aparición de hiperpotasemia moderada frente a la monoterapia, aunque no encuentra aumento del riesgo de desarrollar hiperpotasemia severa ni fracaso renal agudo. La heterogeneidad de la patología incluida, así como la escasa duración del seguimiento, pueden haber influido en los resultados obtenidos.

Estos resultados solo tendrán valor si la combinación de aliskiren + IECA o ARA demuestra tener efecto positivo sobre la mortalidad.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica.

Tema: Hipertensión arterial.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Aliskiren. Inhibidores de enzima de conversión de angiotensina. Antagonistas de receptores tipo 2 de angiotensina. Bloqueo dual. Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Hiperpotasemia. Fracaso renal agudo. Revisión sistemática. Metanálisis.

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte.

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? Arch Intern Med 2000;160:685-93.
2. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2008;372:547-53.