

## ¿Es favorable la relación riesgo/beneficio del bloqueo combinado del sistema renina-angiotensina?

Makani H, Bangalore S, Desouza KA, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013;346:f360.

Análisis crítico: **Gema Fernández-Juárez<sup>1</sup>, Elia Pérez-Fernández<sup>2</sup>, Leticia Parejo<sup>1</sup>, Ana Tato-Ribera<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Unidad de Nefrología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

<sup>2</sup> Unidad de Investigación. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

*NefroPlus* 2013;5(1):41-4

doi:10.3265/NefroPlus.pre2013.Aug.12200

### ■ Objetivo

- Comparar la eficacia a largo plazo y los acontecimientos adversos del bloqueo combinado del sistema-renina-angiotensina con la monoterapia.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Revisión sistemática y metanálisis de eficacia y seguridad.

### ■ Fuente de datos

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Embase y en el registro central de la Cochrane de ensayos clínicos controlados, utilizando los términos clave: «ACE inhibitor», «angiotensin receptor blockers», «direct renin inhibitors» y usando los nombres de los fármacos individuales, sin restricción de lengua. La búsqueda quedó restringida a los ensayos clínicos aleatorizados en humanos y revistas con revisión por pares entre 1990 y agosto de 2012. Adicionalmente se revisó el listado de referencias bibliográficas de artículos de revisión y de originales para identificar otros artículos potencialmente elegibles.

### ■ Criterios de inclusión de estudios

Se incluyeron aquellos ensayos clínicos aleatorizados que compararon bloqueo del sistema-renina-angiotensina en monoterapia con bloqueo combinado (inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina o inhibidor directo de la renina) en los que se evaluara la eficacia con un seguimiento > 1 año o la seguridad con un seguimiento > 4 meses. El tamaño muestral mínimo fue de 50 pacientes.

### ■ Criterios de exclusión de estudios

Se excluyeron los ensayos clínicos cuyo objetivo primario fue infarto de miocardio o accidente cerebrovascular agudo por el limitado número de estudios.

### ■ Extracción de los datos

La búsqueda de artículos fue realizada por dos autores de forma independiente. Las discrepancias fueron resueltas por consenso.

### ■ Evaluación de la calidad

Para evaluar la calidad de los estudios incluidos, se siguieron los criterios propuestos por la colaboración Cochrane: generación y ocultación de la secuencia de asignación, enmascaramiento o ciego de participantes, personal y evaluadores de la respuesta, datos incompletos de la variable respuesta e informe selectivo de resultados. Un estudio se clasificó como de calidad baja si cualquiera de los tres primeros criterios era de baja calidad.

### ■ Tratamiento de los resultados

Las variables de resultado en cuanto a eficacia fueron mortalidad global, mortalidad cardiovascular e ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca.

Las variables de resultado en cuanto a seguridad fueron hiperpotasemia (potasio sérico > 5,5 mmol/l), hipotensión (sintomática o «tensión arterial baja»), fracaso renal agudo (creatinina sérica > 2 mg/dl o aumento del 50 % respecto a la basal) y retirada del paciente del estudio por aparición de efecto adverso relacionado con la medicación.

Se calcularon los riesgos relativos (RR) e intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %) usando el método de Mantel-Haenszel. El sesgo de publicación se estimó visualmente por gráfico de embudo («funnel plots») o por el test de Begg's y el test de regresión ponderada de Egger. Cuando hubo sesgo de publicación, aplicaron el método de recortar y rellenar para ajustar los resultados del metanálisis. La heterogeneidad fue evaluada usando el estadístico I<sup>2</sup>, consideraron heterogeneidad baja < 25 % y > 75 % alta.

El análisis fue estratificado según presencia o ausencia de insuficiencia cardíaca.

### ■ Promoción

Estudio realizado sin financiación pública ni privada. En el artículo se detallan los conflictos de interés que pudieran tener algunos de los autores.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se consideraron 138 artículos, de los que 33 cumplieron con los criterios de inclusión. La eficacia fue evaluada en 7 ensayos clínicos (56 824 pacientes con un seguimiento medio de 2,7 años). La seguridad fue evaluada en los 33 artículos (n = 68 405 pacientes, seguimiento medio de 1 año). De los 33 ensayos, 18 fueron considerados como de bajo riesgo de sesgo y los restantes como de alto riesgo.

### Eficacia

**Mortalidad global:** 7 ensayos clínicos; 56 824 pacientes. Fue de 15,3 % en el tratamiento combinado y 15 % en el tratamiento con monoterapia (RR 0,97, IC 95 % 0,89-1,06, p = 0,50). En pacientes sin insuficiencia cardíaca, el tratamiento combinado tuvo menor mortalidad global (RR 1,07, IC 95 % 1,00-1,14, p = 0,04). No hubo diferencias en pacientes con insuficiencia cardíaca.

**Mortalidad cardiovascular:** 6 ensayos clínicos; 19 127 pacientes. Fue del 14,7 % en el tratamiento combinado y 15,7 % en la monoterapia (RR 0,96, IC 95 % 0,88-1,05, p = 0,38).

**Ingreso por insuficiencia cardíaca:** 5 ensayos clínicos; 16 728 pacientes. Ocurrió en el 10,9 % de los pacientes en tratamiento combinado y en el 10,3 % de los pacientes con monoterapia (RR 0,82, IC 95 % 0,74-0,92, p = 0,0003). La disminución de ingreso en el tratamiento combinado fue aun mayor en la cohorte con insuficiencia cardíaca previa (RR 0,77, IC 95 % 0,68-0,88, p = 0,0001).

### Seguridad

**Hiperpotasemia:** 23 ensayos clínicos; 22 717 pacientes. El 9,6 % de los pacientes en tratamiento combinado tuvieron hiperpotasemia frente al 4,9 % de los tratados con monoterapia (RR 1,55, IC 95 % 1,32-1,82 p <0,001).

**Hipotensión:** 20 ensayos clínicos; 26 572 pacientes. El 8,7% de los pacientes en tratamiento combinado tuvieron hipotensión y el 5,95 de los tratados con monoterapia (RR 1,66, IC 95% 1,38-1,98 p <0,001).

**Fracaso renal agudo:** 20 ensayos clínicos; 24 536 pacientes. El FRA se desarrolló en el 8,3 % de los pacientes en tratamiento combinado y en el 6,4 % de los tratados con monoterapia (RR 1,41, IC 95 % 1,82-2,65 p = 0,01). Este efecto no se observó en la cohorte sin insuficiencia cardíaca.

**Retirada del paciente por efectos adversos relacionados con la medicación:** 26 ensayos clínicos; 24 994 pacientes). El 17,1 % de los pacientes que recibieron tratamiento combinado abandonaron el estudio por efectos adversos relacionados con algún fármaco. Esto ocurrió en el 14,5 % de los que recibieron tratamiento en monoterapia (RR 1,27, 1,21-1,32, p <0,001).

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Aunque el bloqueo combinado del sistema renina-angiotensina puede tener posibles efectos beneficiosos en ciertas variables intermedias, no demuestra reducir la mortalidad y se asocia a un aumento en el riesgo de efectos adversos tales como hiperpotasemia, hipotensión y fracaso renal cuando se comparó con la monoterapia. De forma global, el presente metanálisis desaconseja el uso de la terapia combinada.

## ■ COMENTARIOS DE LAS REVISORAS

En la época de la medicina personalizada, resulta sorprendente el planteamiento del metanálisis que nos ocupa. En él se incluyen ensayos clínicos que tuvieron un objetivo primario común: mortalidad global y cardiovascular, sin considerar patologías concretas y bien definidas. Se han incluido patologías tan diversas y con pronósticos tan distintos como insuficiencia cardíaca leve, moderada o severa, con o sin descenso de la fracción de eyección (FE), pacientes de alto riesgo cardiovascular, etc.

Es conocido que el efecto protector del sistema renina-angiotensina ocurre en las nefropatías proteinúricas, pero no en otras. ¿Cuál hubiera sido la conclusión de un metanálisis en el que se hubiera incluido toda la patología renal? Es posible que el efecto final hubiera sido neutro. Esto podría trasladarse a la insuficiencia cardíaca con FE deprimida o no. Por otro lado, una de las limitaciones metodológicas del estudio es la alta heterogeneidad entre los ensayos, que los autores no analizan en profundidad. Posiblemente la heterogeneidad de la población sea la responsable de este fenómeno. De hecho, el criterio de selección de los artículos ha sido un

objetivo de resultado común, no la presencia de unas características determinadas de una población a estudiar. En cuanto al estudio de seguridad, no es el primer metanálisis que nos advierte de la mayor incidencia de hiperpotasemia, hipotensión o fracaso renal agudo en los pacientes tratados con tratamiento combinado<sup>1</sup>, que por otro lado es fisiológicamente esperable. Por el contrario, ensayos clínicos en los que se ha hecho un seguimiento cuidadoso de estas posibles complicaciones con selección de los pacientes han mostrado como estos efectos adversos pueden tratarse y/o prevenirse, de forma que el abandono de pacientes ocurre en un número muy pequeño de casos<sup>2</sup>.

En resumen, el metanálisis no contesta a las preguntas que tendrían relevancia clínica: ¿el tratamiento combinado mejora la supervivencia en determinados pacientes frente a la monoterapia? ¿Existen subgrupos bien definidos en los que el efecto sea más relevante? ¿El beneficio sobre la supervivencia sobrepasa el aumento (esperable) de efectos adversos observados?

### ■ CONCLUSIONES DE LAS REVISORAS

La heterogeneidad de los estudios incluidos en el metanálisis impide obtener cualquier conclusión en relación con la pregunta planteada.

### ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Riesgo cardiovascular

**Subtema:** Bloqueo sistema renina-angiotensina

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Metanálisis. Insuficiencia cardíaca. Fracaso renal agudo. Hiperpotasemia. Mortalidad. Mortalidad cardiovascular

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Bajo

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Débil

(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. Harel Z, Gilbert C, Wald R, Bell C, Perl J, Juurlink D, 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.[Pubmed]
2. Fernandez Juarez G, Luno J, Barrio V, de Vinuesa SG, Praga M, Goicoechea M, et al. Effect of dual blockade of the renin-angiotensin system on the progression of type 2 diabetic nephropathy: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2013;61:211-8.[Pubmed]
3. Higgins J, Green S. Assessing risk of bias in included studies. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0.* The Cochrane Collaboration, 2011.
4. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.[Pubmed]
5. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539-58.[Pubmed]
6. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.[Pubmed]

### ■ NOTA METODOLÓGICA

(Elia Pérez-Fernández)

Uno de los objetivos principales de un metanálisis de intervención es combinar los efectos que cada estudio ofrece por separado en un único efecto global. Pero si existen razones para creer que los efectos de una intervención difieren sustancialmente entre los estudios, hay que replantearse la posibilidad de agrupar los resultados<sup>1</sup>.

En todos los campos de investigación, se observa cierta variabilidad de los resultados; en el caso del metanálisis, se habla de heterogeneidad entre estudios. Esta heterogeneidad puede deberse a variabilidad en las poblaciones o en las

intervenciones, o puede deberse a variabilidad en el diseño del estudio o al riesgo de sesgo. Cuando la heterogeneidad es mayor que la que se espera simplemente por azar, puede tener mayor relevancia preguntarse por las causas de esa variabilidad que por el efecto global que buscamos estimar.

Existen diversas técnicas para contrastar la heterogeneidad de las estimaciones del tamaño del efecto. Una de las pruebas más utilizadas para valorarla es la prueba Q propuesta por DerSimonian y Laird<sup>2</sup>, cuya hipótesis nula es la homogeneidad entre estudios. Es un contraste basado en la  $\chi^2$ , con poca potencia para tamaños de muestra pequeños, por lo que se ha propuesto un índice<sup>3,4</sup> denominado  $I^2$ , de más fácil interpretación y que mide el grado de inconsistencia entre los resultados de los diferentes estudios, expresado como la proporción de la variación total que es atribuible a la heterogeneidad. Los autores proponen rangos para interpretar los valores de  $I^2$ : hasta un 30 % supone baja heterogeneidad, entre el 30 % y el 50 % la heterogeneidad es moderada y por encima de ese valor se clasifica de alta.

En presencia de una alta heterogeneidad, la única alternativa posible es intentar encontrar las causas, ya que ningún procedimiento estadístico permite soslayar esa dificultad. No es correcto suponer que por utilizar un modelo de efectos aleatorios se ha «ajustado» o «eliminado» la heterogeneidad. En estos casos, se pueden utilizar algunas de las herramientas estadísticas que permiten explorar la heterogeneidad, como son el análisis de subgrupos, el análisis de sensibilidad y la metarregresión.

#### Referencias bibliográficas de la nota metodológica

1. Higgins J, Green S. Assessing risk of bias in included studies. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011.
2. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
3. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539-58.
4. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.