

Suplementos

Medwave. Año X, No. 11, Diciembre 2010. Open Access, Creative Commons.

Evidencia actual de la combinación de un IDR y un ARA II/IECA

Expositor: Javier Díez⁽¹⁾

Filiación:

⁽¹⁾Facultad de Medicina, Universidad de Navarra. Pamplona, España.

doi: 10.5867/medwave.2010.11.4808

Ficha del Artículo

Citación: Díez J. Evidencia actual de la combinación de un IDR y un ARA II/IECA. *Medwave* 2010 Dic(Supl);10(11).

doi: 10.5867/medwave.2010.11.4808

Fecha de publicación: 1/12/2010

Origen: suplemento de Laboratorio Novartis

Hasta noviembre del año 2009, para la Sociedad Europea de Hipertensión no existía la combinación de un IDR (inhibidor directo de la renina) con IECA (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) o con ARA2 (inhibidor directo de la renina); por lo tanto, no había controversia al respecto. En base a esto, se pueden plantear dos preguntas: ¿hay evidencia clínica que apoye el tratamiento de la combinación de un inhibidor directo de la renina con un IECA o un ARA2 en los pacientes cardiovasculares? Y en el caso de que así sea, ¿cuáles son las explicaciones, desde el punto de vista de los mecanismos, que permitan entender que esa combinación incide de manera relevante sobre la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular?

Hay dos estudios que aportan evidencia que la combinación de un inhibidor directo de la renina con un IECA o ARA2 sea un tratamiento eficaz y seguro para la hipertensión arterial. Uno de ellos es de Suzanne Oparil, publicado en el *Lancet* en 2007 y el otro publicado el mismo año por Uresin en el *Journal of Renin Angiotensin Aldosterone System*. Ambos estudios son muy importantes por el número de enfermos, pero tienen una limitación: la corta duración del seguimiento; sin embargo, cuando se combinaba aliskirén con valsartán o aliskirén con ramipril, se evidenció que el descenso de la presión arterial era siempre superior al descenso de la presión arterial observado con cada uno de los fármacos por separado. Además, esto acontecía sin que la combinación diera lugar a más efectos adversos o alteraciones analíticas. Estos dos estudios, por tanto, concluyen que la eficacia antihipertensiva es real cuando se combina un IDR como aliskirén con un IECA o con un ARA2, siendo además de eficacia mayor y segura, porque no se acompaña de más efectos secundarios (1, 2).

Otro tipo de evidencia es la protección de órgano diana. Hay tres estudios que indican que en determinadas condiciones patológicas, combinar un IDR como aliskirén, con un IECA o ARA2, protege los órganos diana de las

enfermedades cardiovasculares. El primer estudio es el AVOID, llevado a cabo en 599 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía. Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron losartán a la dosis máxima preconizada, es decir 100 mg, y luego fueron distribuidos aleatoriamente: una mitad fue tratado con aliskirén 150 a 300 mg en titulación creciente, y la otra mitad recibió un placebo. El seguimiento fue de seis meses y no aparecieron diferencias significativas en la respuesta a cambios en la presión arterial en ninguno de los dos grupos, ni más efectos adversos en uno que en otro, ni tampoco más alteraciones analíticas. Sin embargo, el grupo de pacientes que recibió tratamiento con aliskirén experimentó un mayor descenso de la excreción urinaria de albúmina comparado con el grupo placebo; la adición de aliskirén a losartán también se acompañó de una mayor reducción de este marcador de daño renal, lo que permitiría inferir de esto que esta combinación ofrece mayor protección renal y cardíaca (3).

El estudio en el que se ha analizado esta posibilidad es el ALOFT (4) realizado en 300 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva en estadio 2-4, hipertensos y con un BNP (péptido natriurético tipo B) elevado por encima de 100 pg/ml, lo que implica un gran daño a la pared ventricular. Todos estos pacientes recibían el tratamiento óptimo preconizado por las guías, un betabloqueador más IECA o un ARA2, y 33% recibían además un bloqueador del receptor mineralocorticoideo. De los pacientes aleatorizados, a la mitad se les administró placebo y a la otra mitad se les administró 150 mg diarios de aliskirén. El seguimiento fue de tres meses y en los resultados no se observaron diferencias hemodinámicas entre los dos grupos. La presión arterial no descendió significativamente más cuando se añadió aliskirén, en comparación con el placebo, ni hubo alteraciones analíticas, disfunción renal, hiperkalemia, ni efectos adversos de otro tipo. La observación más importante de este estudio fue en los parámetros bioquímicos, centrando la atención en dos de ellos que traducen el grado de daño

de la pared ventricular y del miocardio ventricular: el BNP y el NT-PRO-BNP (péptido natriurético fragmento aminoterminal). Los autores observaron que la reducción de ambos péptidos natriuréticos era significativamente mayor en el grupo al que se le añadía aliskirén comparado con el placebo. Por lo tanto, al tratamiento óptimo actual de la insuficiencia cardiaca, la adición del inhibidor directo de la renina añade protección cardiaca en términos bioquímicos.

El tercer estudio es el ALLAY, publicado el 2009 en la revista *Circulation*, donde se incluyeron 465 pacientes hipertensos con el criterio ecocardiográfico de hipertrofia ventricular izquierda definido como un grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo superior a 6 mm. Además, todos los pacientes tenían sobrepeso y/u obesidad. Se aleatorizó el estudio a tres ramas: a un tercio de los pacientes se les administró losartán 100 mg; a otro tercio aliskirén 300 mg; y otro tercio la combinación de ambos. Se observó durante nueve meses qué ocurría con la hipertrofia ventricular izquierda y no hubo diferencias en la presión arterial en ninguno de los tres grupos, tampoco hubo efectos adversos ni alteraciones analíticas relevantes distintas en los tres grupos. El resultado de este estudio fue: aliskirén reduce el índice de masa ventricular izquierda tanto como lo reduce el patrón de oro actual que es el losartán. Los autores reparan en que lo sorprendente de este estudio es que la combinación no mostró más eficacia, por lo que lo anticipado en el estudio AVOID y ALOFT tuvo que quedar en espera a los resultados del estudio ALLAY (5).

Respecto a todo esto, da la impresión de que aunque hay muy pocos estudios, los que existen son estimulantes, ya que la incorporación de un inhibidor directo de la renina como aliskirén a pacientes que ya reciben un IECA o un ARA2, puede traducirse en mayor eficacia antihipertensiva en paciente hipertensos; en mayor protección renal, en los diabéticos; en mayor alivio de la pared ventricular en los pacientes con insuficiencia cardiaca; y no se modifica la respuesta al miocardio evaluada en términos de cuantía como índice de masa miocárdica ventricular izquierda. Pareciera que hay nichos patológicos en los que la combinación de un inhibidor directo de la renina con un IECA o un ARA2 puede traducirse en beneficio clínico.

El mecanismo que sustenta esta posibilidad es que el sistema renina-angiotensina-aldosterona es un sistema autorregulado, según se muestra en la **Fig. 1**. El riñón pone en marcha el sistema, secretando renina sólo cuando debe hacerlo para que se produzca angiotensina hasta un determinado tiempo. Luego la angiotensina II actúa sobre el receptor AT1 de las células yuxtaglomerulares y bloquea la síntesis de renina y la secreción al exterior de la misma. Cuando hay menos o no hay angiotensina II porque está bloqueada la ECA, o cuando la angiotensina II no puede actuar sobre las células yuxtaglomerulares porque el receptor AT1 está bloqueado, se pierde el *feedback* negativo, haciendo que el riñón no sepa cuándo debe dejar de producir renina, la que es vertida a la sangre transformando el angiotensinógeno en angiotensina I. Dicho en otras palabras, en condiciones de

bloqueo de la ECA o del receptor AT1, habrá más renina activa de los debido en la sangre que se puede cuantificar midiendo cuánta angiotensina I produce el plasma de un determinado paciente en presencia de una concentración conocida de angiotensinógeno, indicador conocido como actividad de la renina plasmática por unidad de tiempo. En condiciones de bloqueo del sistema renina-angiotensina con un IECA o un ARA2, se produce necesariamente un incremento de la actividad de la renina plasmática, lo que podría ser relevante clínicamente (6).

Estudios históricos demostraban la asociación entre exceso de actividad de renina plasmática y riesgo elevado de eventos cardiovasculares. Posteriormente, otros estudios han demostrado la asociación entre exceso de actividad de renina plasmática y daño de órgano diana, de hipertensión o de otras enfermedades como microalbuminuria e hipertrofia ventricular izquierda. Como el tema suscita tanto interés desde la introducción de los inhibidores directos de la renina, hay estudios prospectivos o de evaluación retrospectiva actualmente en desarrollo, siendo cuatro de ellos los más significativos. Dos de ellos son prospectivos, donde se ha podido llegar de alguna manera a la conclusión de que el exceso de actividad de renina plasmática se asocia con mala evolución y mal pronóstico cardiovascular. Los otros dos estudios, de Masson y Verma, son reevaluaciones de estudios previamente publicados, el Val-HeFT y el HOPE, en los que retrospectivamente se constata que en aquellos pacientes en los se medía la actividad de renina plasmática, el aumento de su actividad se asocia también a mal pronóstico cardiovascular.

Sin embargo, el estudio más importante de éstos, diseñado para validar la hipótesis de que la actividad de renina plasmática aumentada es un marcador subrogado de riesgo cardiovascular futuro, es el *Intermountain Heart Collaborative Study* llevado a cabo en pacientes con cardiopatía coronaria. En la **Fig. 2** se puede apreciar el seguimiento de más de tres años que demuestra que aquellos pacientes que tenían inicialmente una actividad de renina plasmática aumentada (high PRA) son pacientes que tienen menor sobrevida libre de eventos cardiovasculares. Lo que marca la diferencia en estos pacientes es si la renina está elevada o no: tener la renina alta versus tenerla moderadamente elevada o baja, que sería casi normal, marca el pronóstico desfavorablemente. Se está entonces en presencia de un parámetro que necesita reevaluación. Desde que se han introducido los IECA y ARA2 y se ha mejorado por tanto la morbimortalidad de estos pacientes, se ha generado un riesgo, una patología, una problemática residual de los pacientes a los que se les administra IECA o ARA2, lo que debe ser necesariamente resuelto.

Entonces, surgen dos preguntas: si de todos los pacientes que son tratados de manera óptima con un IECA o un ARA2, pueden tener un aumento de la actividad de la renina plasmática en algunos de ellos, o qué es lo que ocurre en un paciente con alta actividad plasmática de renina para que se produzca daño del órgano diana, si al mismo tiempo está recibiendo tratamiento con un IECA.

Pues ya se sabe que cuando hay aumento de renina plasmática, aumenta la transformación de angiotensinógeno en angiotensina I y ésta no sólo se convierte en angiotensina II por la ECA. En situaciones como la insuficiencia cardíaca la producción de angiotensina II ocurre a expensas de vías diferentes a la ECA. La función de los receptores de angiotensina II, es controversial hay trabajos que señalan que la angiotensina II mantiene bloqueado el receptor AT1 y actúa sobre el AT2. Por ejemplo, en pacientes que están recibiendo un ARA2, la angiotensina II produce proliferación celular, lo que contribuye al remodelado de la vasculatura, en especial la intraparenquimatoso. Sin embargo la angiotensina II que se produce en exceso cuando está bloqueada la ECA por vías distintas de ella, o la angiotensina II que se acumula cuando está bloqueado el receptor, no es una angiotensina II indemne, sino más bien es una angiotensina II que se transforma en péptidos de degradación, la angiotensina IV, que se ha descubierto que tiene efectos deletéreos sobre el sistema cardiovascular. Por lo tanto el inhibidor de la renina, tiene un beneficio adicional, ya que no aumenta la actividad de renina plasmática, sino que impide que ésta actúe. Puede haber una gran concentración de renina en el plasma, pero es una renina inactiva, la administración de un inhibidor directo de la renina en forma aislada o en terapia combinada con un IECA o ARA2, siempre hace que disminuya la actividad de renina plasmática. Esto es sumamente importante porque hay que demostrar, que si parte del efecto potencialmente beneficioso de asociar un inhibidor directo de la renina con un IECA o un ARA2 ocurre por impedir exceso de renina plasmática que produce el IECA o el ARA2. (7).

De los cinco estudios antes mencionados en relación a la terapia combinada, cuando el aliskirén está presente en la combinación, la actividad de renina plasmática disminuye. Por lo tanto si se administra sólo aliskirén, la actividad de renina plasmática también disminuye y si se administra un ARA2 como losartán o un IECA como ramipril, la actividad de renina plasmática aumenta. Lo mismo ocurrió en los estudios ALLEY, AVOID y ALOFT, siempre que estaba presente el aliskirén, había una disminución de la actividad de renina plasmática, si sólo estaba el ARA2, losartán por ejemplo, aumentaba la actividad de renina plasmática. La asociación losartán - aliskirén se acompañó de descenso de la actividad de la renina plasmática, lo cual afirma que el aliskirén es capaz de inhibir la actividad de renina plasmática espontáneamente o incluso cuando está inducida por un ARA2 o un IECA. Esta es una futura línea de investigación para afianzar el posible valor de la asociación de un inhibidor directo de la renina con un IECA o un ARA2.

Hay tres sistemas renina angiotensina: el sistémico, el tisular y el celular. El más novedoso es el sistema celular, hay un sistema renina-angiotensina de los cardiomiocitos, y en su genoma hay genes con información para que se transcriba renina, catepsina y angiotensinógeno, que son los tres elementos que permiten la producción de angiotensina; la renina transforma el angiotensinógeno en angiotensina I y ésta a su vez, es transformada por la catepsina en angiotensina II; luego la angiotensina II lo

que hace es producir hipertrofia de los cardiomiocitos. En condiciones experimentales cuando se genera la diabetes en ratas, se sobreactiva la producción de angiotensina II por los cardiomiocitos. *In vitro* cuando aumenta la angiotensina II intracelular, la superficie de los cardiomiocitos es mayor que los cardiomiocitos de las células control que son más estilizados. *In Vivo*, si a una rata se le administra estreptozotocina, ésta se vuelve diabética, si se analizan los cardiomiocitos y la concentración de angiotensina II en ellos, las ratas diabéticas tienen una cantidad muy elevada de angiotensina II intracelular, si se les administra insulina y se controla la diabetes, se normaliza la cantidad de angiotensina II. Esto es importante, ya que aquellos elementos que permiten actuar farmacológicamente pueden ser eventualmente corregible, en el caso de los cardiomiocitos, no con insulina, sino que con el inhibidor directo de la renina, el aliskirén. En otro estudio, también en ratas diabéticas, se les ha administrado aliskirén, a una dosis que no ha modificado ni la presión arterial ni la glicemia, eso bastó para que disminuyera la angiotensina II en todos los cardiomiocitos; este efecto que no se observa cuando a la rata se le trata con un ARA2 como losartán o IECA como el benazepril. (8)(9).

Es probable que sólo el IDR ingrese a la célula a inhibir la renina, el ARA2 actúe en exterior de la célula y los IECA aunque pueden ingresar a la célula, no pueden actuar, ya que la vía de producción de angiotensina II es mediada por catepsina, no por ECA, lo que es importante clínicamente. En el estudio ALLAY esta información no fue considerada, ya que sostuvieron que la asociación de losartán y aliskirén no aumenta el efecto antihipertrófico de ambos por separado. En un estudio por subgrupos se observó que sólo en pacientes diabéticos la asociación si es más eficaz, reduciendo la hipertrofia. Este hallazgo debe ser nuevamente analizado dado que la diabetes humana es similar a la diabetes generada en modelos animales, donde se ha demostrado una de inducción del sistema renina-angiotensina dentro de las células cardíacas. En concreto, esta es una razón para tener en cuenta al momento de identificar una población específica desde el punto de vista de la protección cardíaca, la asociación de un inhibidor directo de la renina (IDR) con un IECA o un ARA2 es importante, ya que, aunque no es difícil reducir el índice de masa ventricular izquierda en un paciente hipertenso esencial con losartán; a igualdad de cifras de hipertensión arterial es más complejo en un paciente que es hipertenso y diabético, esto ocurre por mecanismos adicionales, que se deben tener en cuenta al evaluar el sistema de bloqueo.

Para concluir, es posible que la combinación de aliskirén con un IECA o un ARA2 aporte un bloqueo más completo del sistema renina-angiotensina que la monoterapia y es probable que eso tenga relación con la mayor eficacia hemodinámica, protección de órgano diana y presentación clínica que se ha observado en algunos estudios. Los datos disponibles hoy en día exigen pensar que los mecanismos que aportan al simple bloqueo del receptor AT1, a la inhibición de la ECA o a inhibir la renina, tienen relación con actividad de renina plasmática o con el

sistema renina-angiotensina intracelular. En cualquiera de los casos son vías abiertas a la investigación cardiovascular.

Por último se está empezando a manejar la necesidad de pensar que aliskirén, tiene un sitio claro asociado a un IECA o ARA2, cuando éstos no son suficientes en el tratamiento en situaciones como la diabetes, que tanto en Latinoamérica como en Europa, es una condición muy frecuente dentro de las poblaciones, en un futuro lo raro será a cierta edad no tener intolerancia a la glucosa. Por lo tanto la combinación de un inhibidor directo de la renina con un IECA o un ARA2 tiene un futuro promisorio para estos pacientes, y por tanto debe ser estudiado e implementado de la mejor manera posible.

Referencias

1. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2007 Jul 21;370(9583):221-9. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)
2. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, Tschöpe D, Santonastaso M, Ibram G, Fang H, Satlin A. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2007 Dec;8(4):190-8. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)
3. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008 Jun 5;358(23):2433-46. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)
4. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, Ford J, Verma A, Lewsey J; Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2008 May;1(1):17-24. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)
5. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, Cherif Papst C, Smith BA, Dahlöf B; Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2009 Feb 3;119(4):530-7. Epub 2009 Jan 19. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)
6. Müller DN, Luft FC. Direct renin inhibition with aliskiren in hypertension and target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Mar;1(2):221-8. Epub 2005 Dec 22. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)
7. Ferrario CM. Addressing the theoretical and clinical advantages of combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system: antihypertensive effects and benefits beyond BP control. *Life Sci*. 2010 Feb 27;86(9-10):289-99. Epub 2009 Dec 1. [↑ | CrossRef | PubMed | PubMed Central |](#)
8. Singh VP, Le B, Khode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis. *Diabetes*. 2008 Dec;57(12):3297-306. Epub 2008 Oct 1. [↑ | CrossRef | PubMed | PubMed Central |](#)
9. Baker KM, Chernin MI, Schreiber T, Sanghi S, Haiderzaidi S, Booz GW, Dostal DE, Kumar R. Evidence of a novel intracrine mechanism in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Regul Pept*. 2004 Aug 15;120(1-3):5-13. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)

Figuras

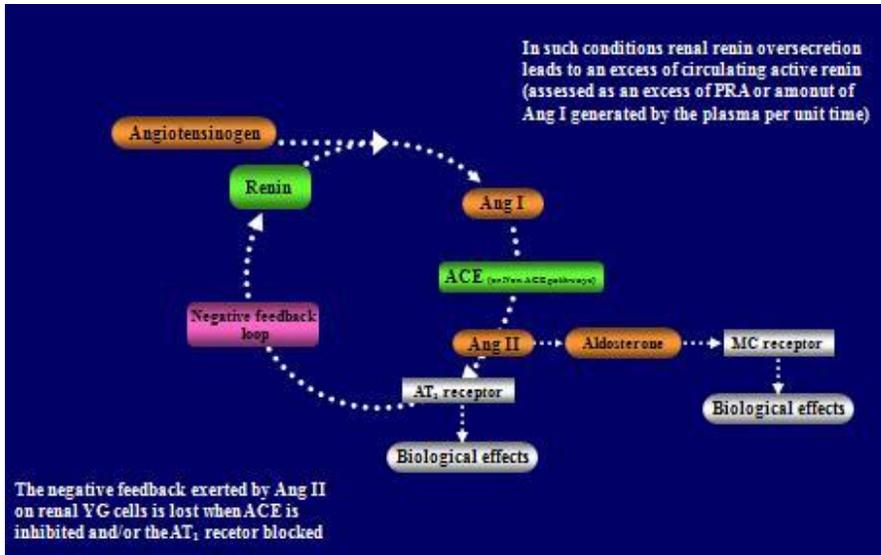


Figura 1. Fisiología básica de la actividad de renina plasmática.

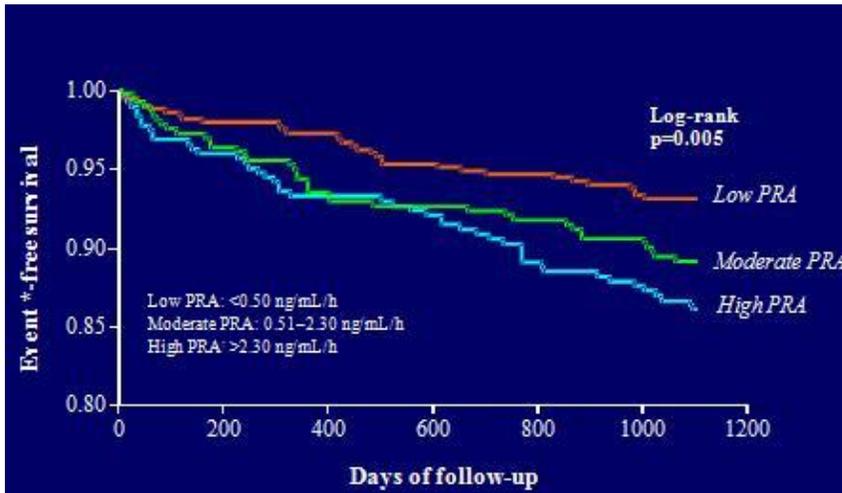


Figura 2. Asociación de la actividad de renina plasmática con efectos cardiovasculares adversos.



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.