

Inhibición directa de la renina: de la fisiología a la farmacología y las implicaciones clínicas

Inhibición directa de la renina y protección de órganos diana. Más allá del descenso de la presión

Vicente Bertomeu Martínez ^{a,*}, Mariano de la Figuera ^b y Carlos Calvo ^c

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, Alicante, España

^bEAP Sardenya, Barcelona, España

^cUnidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

Palabras clave:

Aliskiren
Hipertrofia ventricular izquierda
Nefropatía diabética
Hipertensión arterial

Keywords:

Aliskiren
Left ventricular hypertrophy
Diabetic nephropathy
Hypertension

RESUMEN

El bloqueo a distintos niveles del sistema renina-angiotensina ha demostrado importantes beneficios en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular. La introducción en el arsenal terapéutico del aliskiren, un inhibidor directo de la renina, ha abierto una nueva vía para el tratamiento de la hipertensión y la protección de los órganos diana. El aliskiren tiene una eficacia antihipertensiva similar a la de otros fármacos antihipertensivos, con un perfil de seguridad y tolerabilidad comparable al del placebo, incluido el tratamiento de hipertensos diabéticos obesos y pacientes de edad avanzada, con reducción persistente de la presión arterial y una supresión prolongada de la activación de renina plasmática, incluso tras la retirada del fármaco. Los datos disponibles de diferentes estudios clínicos y experimentales indican que el aliskiren es capaz de proteger contra el daño de los órganos diana, especialmente en pacientes diabéticos. Los prometedores resultados de los ensayos clínicos realizados con aliskiren en pacientes hipertensos, que evalúan marcadores de daño orgánico renal y cardíaco, refrendan la importancia de inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona cuando se busca reducir la morbimortalidad cardiovascular y renal. El actual programa de ensayos clínicos ASPIRE HIGHER está diseñado para evaluar indirecta (acciones sobre diferentes marcadores) y directamente (efectos en diferentes órganos diana) la capacidad organoprotectora del aliskiren; los resultados que se obtengan definirán el papel de la inhibición directa de la renina en el tratamiento de la hipertensión arterial y, sobre todo, en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

Direct Renin Inhibition and Target Organ Protection. Beyond Blood Pressure Reduction

ABSTRACT

Blockade of different levels of the renin-angiotensin system has produced substantial benefits in terms of reducing cardiovascular morbidity and mortality. The introduction of aliskiren, a direct renin inhibitor, into the therapeutic arsenal has provided a new way of treating hypertension and protecting target organs. The antihypertensive efficacy of aliskiren is similar to that of other antihypertensive drugs and its safety and tolerability profiles are similar to those of placebo, even when used to treat obese hypertensive diabetics and elderly patients. Its use results in a persistent reduction in blood pressure and prolonged suppression of plasma renin activity, even after drug withdrawal. Data available from various clinical and preclinical studies indicate that aliskiren is capable of protecting against target organ damage, especially in diabetics. The promising results of clinical trials of aliskiren in hypertensive patients, which have looked at markers of organ damage in the kidneys and heart, confirm the importance of inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system when seeking to reduce cardiovascular and renal morbidity and mortality. The current ASPIRE HIGHER clinical trial program was designed to evaluate, both indirectly (via effects on various markers) and directly (via effects on target organs), the ability of aliskiren to protect against organ damage. The results obtained will determine the role that direct renin inhibition can play in the treatment of arterial hypertension and, above all, in reducing cardiovascular morbidity and mortality.

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, Ctra. Nacional Alicante-Valencia km 332, 03550 San Juan de Alicante, Alicante, España.
Correo electrónico: vbortomeu@secardiologia.es (V. Bertomeu).

Abreviaturas

ARA: antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II.
 ARP: actividad de la renina plasmática.
 EUA: excreción urinaria de albúmina.
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.
 IM: infarto de miocardio.
 SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

INTRODUCCIÓN

El aliskiren proporciona una nueva estrategia para comprobar si una inhibición superior del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se traduce en una mayor protección orgánica, con independencia del efecto en la presión arterial (PA), en comparación con los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II (ARA). Una cuestión que resolver es objetivar si con aliskiren habrá una mayor organoprotección o si esta se potencia al añadir el inhibidor directo de renina al paciente que ya toma otros fármacos; el mecanismo de acción del aliskiren lo hace atractivo para utilizarlo en combinación con otros agentes antihipertensivos que pueden producir una elevación de la actividad de renina plasmática (ARP), como son los diuréticos, los IECA o los ARA¹⁻⁷.

Aunque hay datos basados en modelos animales que avalan la protección orgánica asociada al tratamiento con aliskiren, deben ser confirmados con los resultados de diferentes ensayos clínicos en humanos, en proceso de investigación en el Programa ASPIRE HIGHER, el más grande de los proyectos de investigación y desarrollo puestos en marcha en el área de la enfermedad cardiorenal, que incluye 14 ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego, con la participación de más de 35.000 pacientes con hipertensión (HTA), diabetes, disfunción renal, insuficiencia cardiaca e infarto de miocardio (IM) previo⁸.

ALISKIREN Y CORAZÓN

Hipertrofia ventricular: estudio ALLAY

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un marcador de daño cardiaco que aumenta la morbilidad y la mortalidad cardiovascula-

res⁹. El objetivo primario del estudio ALLAY (ALiskiren in Left VentriculAr Hypertrophy)¹⁰ fue conocer el efecto del aliskiren en la regresión de la HVI. Con una duración de 36 semanas, compara si la combinación de aliskiren-losartán era superior a la monoterapia con aliskiren (300 mg) y losartán (100 mg) en la reducción de la HVI midiendo el índice de masa ventricular izquierda (IMVI) mediante resonancia magnética, en una muestra de 465 hipertensos con sobrepeso (IMC >25). Los resultados demuestran que el aliskiren en monoterapia no es inferior al losartán en la reducción IMVI (reducción de 4,9 g/m² con aliskiren frente a 4,8 g/m² con losartán). La combinación aliskiren-losartán produjo una mayor reducción en el IMVI (5,8 g/m²) que la monoterapia con losartán, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (fig. 1), excepto en los pacientes diabéticos, en los que sí se alcanzó. Los resultados fueron independientes de la reducción de la PA, aunque se observó que una mayor reducción en la presión arterial sistólica se relacionó con mayor reducción del IMVI respecto a los valores basales. La seguridad y la tolerabilidad fueron similares en todos los grupos de tratamiento¹⁰.

Postinfarto de miocardio: estudios ASPIRE y AVANT GARDE

Los IECA y algunos ARA mejoran el pronóstico en pacientes post-IM con disfunción sistólica ventricular izquierda, con o sin insuficiencia cardiaca. Sin embargo, una parte importante de los pacientes mueren o sufren complicaciones a pesar del tratamiento. En el estudio VALIANT, el fracaso de la terapia combinada con IECA y ARA en la obtención de beneficios adicionales puede ser consecuencia del incremento compensatorio de la actividad del SRAA inducida por IECA y ARA¹¹. El mecanismo de acción del aliskiren, que inhibe directamente la renina y neutraliza el aumento compensatorio de la ARP, posiblemente aumente la protección orgánica en comparación con otros fármacos.

El estudio ASPIRE (Safety and Efficacy of Aliskiren in Post Myocardial Infarction Patients)¹² evalúa la seguridad y la eficacia del aliskiren en el remodelado del ventrículo izquierdo cuando se añade a un tratamiento optimizado estándar con IECA o ARA en pacientes con alto riesgo cardiovascular que han sufrido un IM (7-42 días antes de la inclusión) y presentan disfunción sistólica ventricular izquierda, con o sin insuficiencia cardiaca.

Se trató aleatoriamente a un total de 820 pacientes con aliskiren o placebo además de la terapia convencional. A las 36 semanas de seguimiento, el volumen del ventrículo izquierdo al final de la sístole se redujo en un promedio de 4,4 ml en el grupo de aliskiren y 3,5 ml en el grupo placebo (no hubo diferencias estadísticamente signifi-

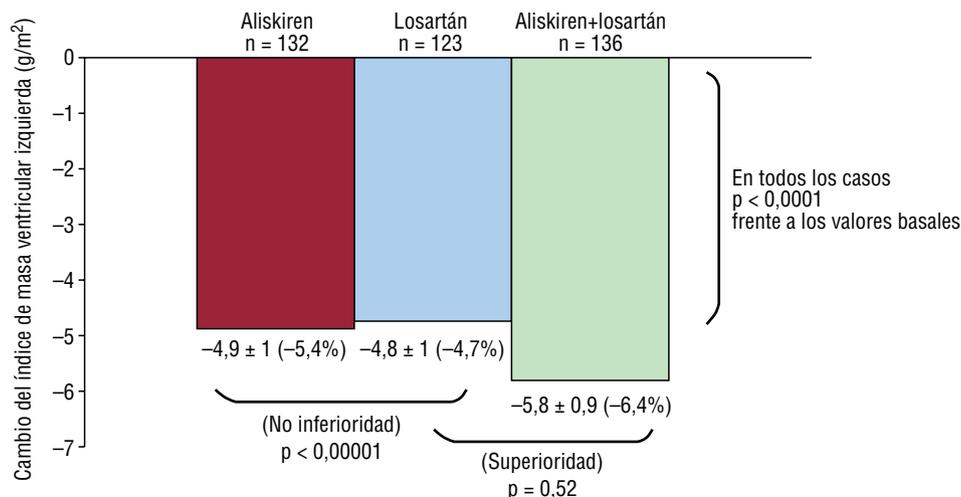


Figura 1. Efectos sobre el índice de la masa ventricular izquierda del aliskiren, solo o combinado con losartán.

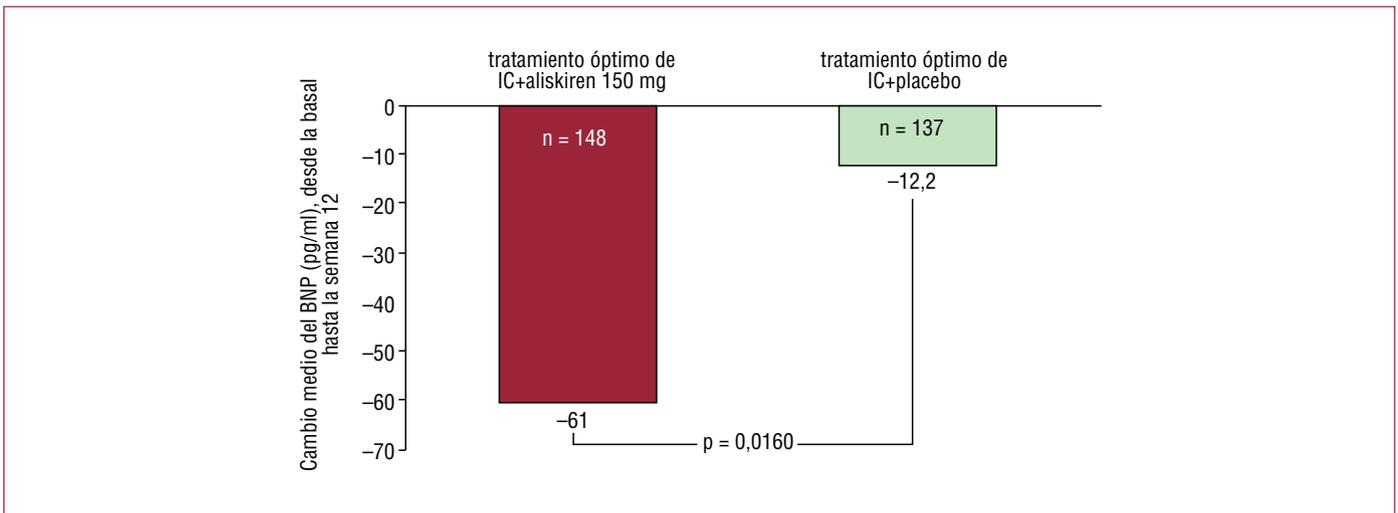


Figura 2. Aliskiren reduce de manera significativa la concentración de BNP en comparación con placebo. IC: insuficiencia cardiaca. McMurray JJV. ESC 2007 (ALOFT)¹⁷.

cativas). Tampoco se observaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento en el volumen telediastólico, el segmento de infarto ni el porcentaje de pacientes cuya fracción de eyección disminuyó más de 6 puntos. Además, las tasas combinadas de mortalidad cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardiaca, IM recurrente, muerte súbita resucitada y accidente cerebrovascular fueron similares entre los pacientes tratados con aliskiren y los tratados con la terapia estándar. Finalmente, en los pacientes que recibieron aliskiren y otro bloqueador del SRAA, se objetivó una mayor tasa de eventos adversos, en particular hiperpotasemia e hipotensión¹².

Los resultados del estudio ASPIRE coinciden con los del ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)¹³, que no demostró ningún beneficio adicional en los pacientes en alto riesgo con enfermedad vascular o diabetes que recibieron la combinación de telmisartán-ramipril, en comparación con los pacientes tratados sólo con ramipril. Aunque la terapia de combinación tiene un mayor efecto antihipertensivo, el doble bloqueo del SRAA no añade ninguna ventaja clínica significativa en esta población con alto riesgo, pero aumenta el riesgo de hipotensión, síncope, disfunción renal e hiperpotasemia¹³.

El estudio AVANT-GARDE (Aliskiren and valsartan to reduce NT-proBNP via renin-angiotensin-aldosterone system blockade)¹⁴, que incluye a aproximadamente 1.100 pacientes ingresados por síndrome coronario agudo con función sistólica ventricular izquierda conservada, evalúa cómo el aliskiren y el valsartán, solos o en combinación, modifican la hemodinámica ventricular, basándose en el cambio en las concentraciones de NT-proBNP y en la incidencia de eventos cardíacos, además de la seguridad y la tolerabilidad de las diferentes estrategias terapéuticas, tras 8 semanas de tratamiento. No se encontró beneficio con la inhibición precoz del SRAA con valsartán, aliskiren o su combinación respecto a placebo¹⁴.

Insuficiencia cardiaca: estudio ALOFT

El control de las alteraciones neurohormonales en la insuficiencia cardiaca va a ser determinante en su tratamiento y su pronóstico. En este sentido, la inhibición directa de la renina se ha demostrado buena estrategia para el abordaje fisiopatológico del problema¹⁵. El estudio más importante que evaluó la seguridad y la eficacia del aliskiren en pacientes con insuficiencia cardiaca fue el ALOFT (Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment)¹⁶. Se asignó aleatoriamente a un total de 302 hipertensos con insuficiencia cardiaca estable (clase II-III de la New York Heart Association) a recibir durante 12 semanas aliskiren 150 mg o placebo además de la terapia previa con un IECA

(o ARA) y un bloqueador beta. Comparado con placebo, el aliskiren redujo el BNP y el NT-proBNP plasmáticos en un 25% ($p = 0,016$ y $p = 0,0106$, respectivamente) (fig. 2)¹⁷ y la aldosterona urinaria en un 21% ($p = 0,015$). También se objetivó una mejora en la presión de llenado del ventrículo izquierdo. El aliskiren fue bien tolerado y no hubo diferencias significativas entre aliskiren y placebo para evaluar la seguridad de la disfunción renal, la hipotensión sintomática y la hiperpotasemia. La disminución en las cifras de BNP y NT-proBNP se ha asociado con la mejora de los resultados cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardiaca; otros inhibidores del SRAA han demostrado una reducción de esos parámetros, aunque de menor magnitud¹⁸. Por ello, los resultados neurohormonales del estudio ALOFT indican que el tratamiento complementario con aliskiren 150 mg/día, añadido a la terapia convencional en pacientes con insuficiencia cardiaca, tendría el potencial beneficio de reducir la morbimortalidad en estos pacientes, aunque estos resultados deben confirmarse en otros estudios, actualmente en marcha, con mayor número de pacientes y diseñados específicamente para demostrar la reducción de la morbimortalidad.

ALISKIREN Y RIÑÓN

Nefropatía diabética: estudio AVOID

Una elevada excreción urinaria de albúmina (EUA) es un marcador sensible de daño renal en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2), glomerulopatías e HTA. La proteinuria y la microalbuminuria pueden representar estados precursores de enfermedad renal crónica (ERC)¹⁹ y su presencia se asocia con un incremento del riesgo cardiovascular²⁰.

En la DM2, la microalbuminuria progresa a albuminuria/proteinuria manifiesta en un 20-40% de los pacientes, de los que un 10-50% desarrollan ERC. La ERC en estadios terminales precisará de diálisis o trasplante, con el consiguiente impacto en la calidad de vida y la supervivencia. En España, se ha estimado que los costes sanitarios asociados a la ERC son de unos 800 millones de euros anuales, considerando sólo los pacientes que están en programas de diálisis²¹.

Desde hace más de tres décadas se conoce la correlación entre las cifras de PA y la EUA²². En este sentido, la HTA es uno de los factores más importantes para la aparición de nefropatía diabética. Además, la EUA elevada es un factor de riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos y en pacientes con alto riesgo cardiovascular^{23,24}. Numerosos estudios han demostrado que el tratamiento antihipertensivo, especialmente con fármacos que inhiben el SRAA, como

Tabla 1
Estudios

ALLAY: Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy
ALOF: Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment
ALTITUDE: Aliskiren Trial Primera In Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints
AQUARIUS: Aliskiren Quantitative Atherosclerosis Regression Intravascular Ultrasound Study
ASPIRE: Safety and Efficacy of Aliskiren in Post Myocardial Infarction Patients
ASTRONAUT: Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes ATMOSPHERE: Aliskiren Trial to Minimize Outcomes in Patients with Heart Failure
AVANT-GARDE: Aliskiren and Valsartan to reduce NT-proBNP via renin-angiotensin-aldosterone system blockade
ONTARGET: Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial
PRIME: Program for Irbesartan Mortality and morbidity Evaluation
VALIANT: Valsartan In acute myocardial infarction

los IECA y los ARA, reduce significativamente la microalbuminuria y el riesgo de progresión hasta la insuficiencia renal terminal en pacientes con diversas formas de nefropatía, incluida la nefropatía diabética²⁵. La reducción de la EUA en pacientes hipertensos se asocia, además, con menor riesgo de complicaciones cardiovasculares²⁶. Por ello, las guías de práctica clínica sobre el tratamiento de la HTA recomiendan el uso de inhibidores del SRAA como fármacos de primera elección en todas las formas de nefropatía diabética^{27,28}. Con relación a los ARA, varios ensayos clínicos han demostrado su papel nefroprotector en diabéticos con afectación renal²⁹⁻³¹. Sin embargo, algunos autores consideran que los beneficios de la inhibición del SRAA se deben fundamentalmente a la reducción *per se* de las cifras de PA²⁵. La combinación de IECA con ARA (doble bloqueo del sistema renina-angiotensina) se ha estudiado en pacientes con nefropatía, con resultados contradictorios, lo que cuestiona su utilización conjunta¹⁻³⁴.

El aliskiren, un inhibidor directo de la renina que actúa en el punto inicial de la activación del SRAA, es una opción terapéutica muy atractiva en pacientes con nefropatía diabética. Un ensayo clínico preliminar demostró la capacidad de este fármaco de reducir la EUA en pacientes con DM2³⁵.

Estudio AVOID: evaluación clínica y farmacoeconómica

El estudio AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) fue diseñado con el objetivo de analizar si una doble inhibición del SRAA con aliskiren añadido a una terapia estándar con losartán podría reducir la albuminuria en pacientes con HTA, DM2 y proteinuria³⁶. El ensayo clínico multinacional, aleatorizado y a doble ciego incluyó a 599 pacientes con un cociente albúmina/creatinina basal >500. Tras un periodo de 3 meses en abierto, en el que se trató a los pacientes con losartán 100 mg/día, se los asignó aleatoriamente a recibir aliskiren (150 mg/día durante 3 meses, seguidos de 300 mg/día) o placebo junto con losartán 100 mg/día. La variable principal fue la reducción del cociente albúmina/creatinina en orina primomatinal. Tras 24 semanas de tratamiento, la adición de aliskiren, en comparación con placebo, redujo la albuminuria en un 20% y en casi la cuarta parte de los pacientes se redujo más de un 50% (fig.3)³⁶.

La diferencia de PA sistólica y diastólica entre ambas ramas de tratamiento fue de 2 y 1 mmHg, respectivamente (no significativa), lo que indica que los beneficios del aliskiren fueron independientes de su efecto en la PA. Además, la incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos³⁶.

Sin embargo, la duración limitada del estudio AVOID no permitió observar los efectos de la adición de aliskiren en la incidencia de in-

suficiencia renal terminal, por lo que el análisis de los beneficios del tratamiento a largo plazo requieren de la utilización de técnicas de modelización para obtener una mejor estimación del valor completo de esta terapia, incluidas sus repercusiones en los costes sanitarios asociados a las complicaciones de la enfermedad renal^{37,38}. Para estimar los beneficios y los costes asociados al uso de aliskiren a largo plazo, se construyó el modelo AVOID³⁹, un modelo de Markov basado en el modelo PRIME (Program for Irbesartan Mortality and morbidity Evaluation). En el modelo adaptado (fig.4), se podía clasificar a los pacientes en uno de tres estados de salud iniciales (microalbuminuria, nefropatía precoz y nefropatía avanzada). A cada nuevo ciclo del modelo (periodo de 6 meses), los pacientes podían pasar a otro estado o permanecer en el mismo estado de salud hasta el siguiente periodo, y así sucesivamente hasta los 20 años de seguimiento considerados en el modelo.

El modelo permitió utilizar los datos de eficacia del estudio AVOID y proyectar la supervivencia total (años de vida [AV]) y la supervivencia ajustada por calidad (años de vida ajustados por calidad [AVAC]) a largo plazo, así como los costes de la enfermedad utilizando datos locales. El modelo AVOID calculó los costes y los efectos incrementales de las opciones comparadas (tratamiento estándar y tratamiento estándar + aliskiren) utilizando la fórmula:

$$\frac{\text{Coste}_{\text{aliskiren}} - \text{Coste}_{\text{comparador}}}{\text{Efectividad}_{\text{aliskiren}} - \text{Efectividad}_{\text{comparador}}}$$

donde Coste_{aliskiren} y Coste_{comparador} representaron los costes asociados al tratamiento estándar + aliskiren y la terapia estándar sola respectivamente, mientras que Efectividad_{aliskiren} y Efectividad_{comparador} representaron las consecuencias clínicas en ambos grupos, pudiendo calcularse en términos de AV y AVAC con el mismo modelo. El análisis se realizó desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, tomando como referencia un año base (2008) con un horizonte temporal de 20 años⁴⁰. Los resultados de este análisis demostraron que añadir aliskiren al tratamiento estándar con ARA y terapia optimizada en pacientes con HTA, DM2 y nefropatía resulta en un aumento de la supervivencia y de la supervivencia ajustada por calidad con razones de coste-efectividad de 5.762 euros por AV y de 6.396 euros por AVAC. Dichas razones se encuentran muy por debajo del umbral de coste-efectividad comúnmente aceptado en España para determinar que una tecnología sanitaria es eficiente, situado en los 30.000 euros/AVAC⁴¹. Este modelo también ha sido adaptado en estudios recientes en Estados Unidos, con resultados que confirman la buena relación entre el coste y la efectividad del aliskiren en este tipo de pacientes⁴².

PROTECCIÓN VASCULAR

Los estudios experimentales y clínicos han demostrado que el bloqueo del SRAA puede reducir el desarrollo y la progresión de las lesiones ateroscleróticas. Hasta la fecha, la mayoría de la información disponible sobre el aliskiren procede de estudios experimentales y hay escasos datos sobre humanos⁴³.

En ratas con hipertensión renovascular, el aliskiren se ha demostrado tan eficaz como el irbesartán en la prevención de la progresión de la arteriosclerosis; el aliskiren, en comparación con el irbesartán, aumentó el contenido de células de músculo liso en las placas ateroscleróticas más que el ARA, con la consiguiente estabilización de la placa⁴⁴. También se observó que, en conejos Watanabe con hiperlipemia hereditaria, el tratamiento con aliskiren aumentó significativamente la producción intraaórtica de óxido nítrico inducida por acetilcolina, un índice subrogado de protección funcional endotelial, y disminuyó el superóxido vascular y el peroxinitrito⁴⁵. Por otra parte, el tratamiento combinado aliskiren-valsartán añade efectos protectores en la función endotelial y los cambios ateroscleróticos. En los estudios histológicos de la aorta torácica de estos animales, se obser-

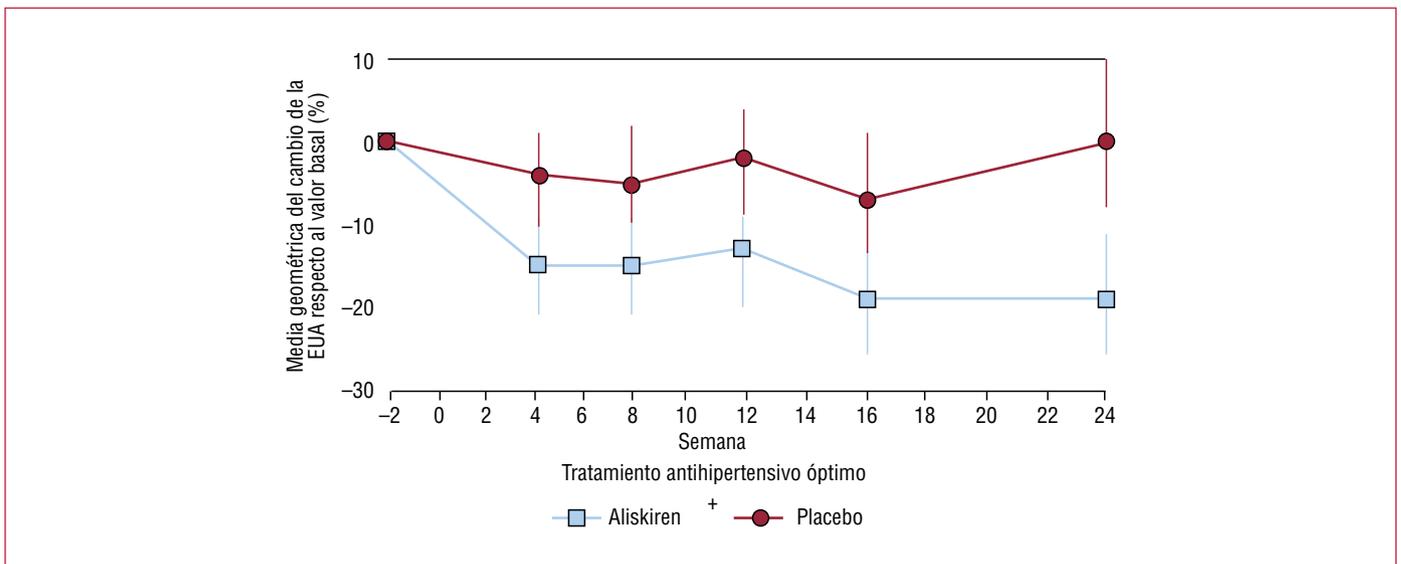


Figura 3. Evolución de la excreción urinaria de albúmina (EUA) en el estudio AVOID³⁶. El valor basal era el de la semana -2. Los datos se presentan como el cambio respecto al valor basal en media geométrica (intervalo de confianza del 95%).

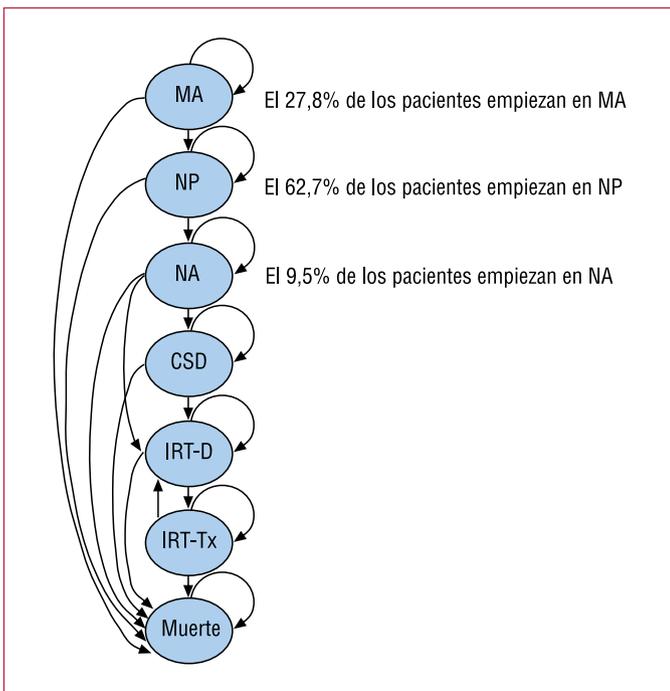


Figura 4. Estructura del modelo AVOID³⁶. CSD: creatinina sérica duplicada; EUA: excreción urinaria de albúmina; IRT-D: insuficiencia renal terminal en diálisis; IRT-Tx: insuficiencia renal terminal con trasplante; MA: microalbuminuria (EUA, 29-287 µg/mg); NA: nefropatía avanzada (EUA, >1.900 µg/mg); NP: nefropatía precoz (EUA, 288-1.900 µg/mg).

vó que el área de la placa se redujo significativamente con la combinación aliskiren + ARA en comparación con la monoterapia.

Para confirmar estos resultados en la clínica, desde un punto de vista clínico y en el Programa ASPIRE HIGHER⁸, está en marcha el estudio AQUARIUS (Aliskiren Quantitative Atherosclerosis Regression Intravascular Ultrasound Study)⁴⁶, en el que la ecografía intravascular se utilizará para evaluar los efectos de aliskiren y placebo en las lesiones ateroscleróticas en los pacientes con enfermedad arterial coronaria.

OTROS ESTUDIOS EN CURSO CON ALISKIREN

El estudio ALTITUDE (Aliskiren Trial Primera In Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints)⁴⁷ es el que más pacientes incluye, aproximadamente 8.600 con DM2, macroalbuminuria y filtrado glomerular estimado ≥ 30 ml/min/1,73 m² o microalbuminuria y filtrado glomerular estimado en 30-60 ml/min/1,73 m² o historia de enfermedad cardiovascular y función renal reducida (30-60 ml/min/1,73 m²). Se compara el aliskiren con placebo añadido al tratamiento convencional (obligatoriamente IECA o ARA, pero no ambos).

La duración estimada es de 4 años y finalizará cuando 1.628 pacientes cumplan el objetivo primario: complicaciones cardiovasculares (muerte cardiovascular, muerte súbita resucitada, IM no fatal, ictus no fatal u hospitalización por insuficiencia cardíaca) o renales (insuficiencia renal terminal, incremento de creatinina sérica al doble de la basal durante al menos 1 mes o muerte de origen renal). Además, se valorará la mortalidad por cualquier causa, los ingresos hospitalarios y el nuevo diagnóstico de fibrilación auricular⁴⁷.

En el abordaje de la insuficiencia cardíaca, están en marcha dos importantes estudios: el ATMOSPHERE (Aliskiren Trial to Minimize Outcomes in Patients with Heart Failure)⁴⁸, que evaluará si el tratamiento con aliskiren retrasa la muerte de origen cardiovascular o la hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y disfunción sistólica (fracción de eyección <40%). El otro estudio, el ASTRONAUT (Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes)⁴⁹, analizará el efecto de la iniciación temprana del tratamiento con aliskiren en los 6 meses siguientes a la hospitalización por insuficiencia cardíaca descompensada.

CONCLUSIONES

La introducción en el arsenal terapéutico del aliskiren, un inhibidor directo de la renina, ha abierto una nueva vía para el tratamiento de la hipertensión y la protección de los órganos diana. El aliskiren tiene una eficacia antihipertensiva similar a la de otros fármacos antihipertensivos, con un perfil de seguridad y tolerabilidad comparable al del placebo, incluido el tratamiento de hipertensos diabéticos obesos y pacientes de edad avanzada, con reducción persistente de la PA y una supresión prolongada de la ARP, incluso tras la retirada del fármaco.

Los datos disponibles de diferentes estudios clínicos y experimentales indican que el aliskiren es capaz de proteger contra el daño de los órganos diana, especialmente en pacientes diabéticos. Los prometedores resultados de los ensayos clínicos realizados con aliskiren en pacientes hipertensos, que evalúan marcadores de daño orgánico renal y cardíaco, refrendan la importancia de inhibir el SRAA cuando se busca reducir la morbimortalidad cardiovascular y renal.

El actual programa de ensayos clínicos ASPIRE HIGHER está diseñado para evaluar indirecta (acciones sobre diferentes marcadores) y directamente (efectos en diferentes órganos diana) la capacidad organoprotectora del aliskiren, y los resultados que se obtengan definirán el papel de la inhibición directa de la renina en el tratamiento de la hipertensión arterial y, sobre todo, en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Weber MA, Giles TD. Inhibiting the renin-angiotensin system to prevent cardiovascular disorders: Do we need a more comprehensive strategy. *Rev Cardiovasc Med*. 2006;7:45-54.
- Oh BH, Mitchell J, Herron JR, Chung J, Khan M, Keefe DL. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1157-63.
- Rashid H. Direct renin inhibition: an evaluation of the safety and tolerability of Aliskiren. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:2627-37.
- Gradman AH, Pinto R, Kad R. Current concepts: Renin inhibition in the treatment of hypertension. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8:120-6.
- Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, Tschöpe D, Santonastaso M, Ibram G, et al. 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;8:190-8.
- Jordan J, Engeli S, Boye SW, Le Breton S, Keefe DL. Direct renin inhibition with Aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension*. 2007;49:1047-55.
- Verdecchia P, Calvo C, Mockel V, Keeling L, Satlin A. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor Aliskiren in elderly patients with hypertension. *Blood Press*. 2007;16:381-91.
- ASPIRE HIGHER clinical program expands to 35,000 patients in 14 trials, the largest cardio-renal outcomes program ever [citado 25 Jun 2010]. Disponible en: http://www.novartis.be/downloads/nl/pers-media/berichten/reports/2008-07-17_financial-report_s1-2008_en.pdf
- Mancini GB, Dahlof B, Diez J. Surrogate markers for cardiovascular disease: Structural markers. *Circulation*. 2004;109:IV22-30.
- Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, et al; 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;119:530-7.
- Westermann D, Riad A, Lettau O, Roks A, Savvatis K, Becher PM, et al. Renin inhibition improves cardiac function and remodeling after myocardial infarction independent of blood pressure. *Hypertension*. 2008;52:1068-75.
- Solomon SD. Effect of the direct renin inhibitor Aliskiren on left ventricular remodeling following myocardial infarction with left ventricular dysfunction: ASPIRE. Presented at: American College of Cardiology 59th Annual Scientific Sessions; Atlanta, GA. Mar 13-16, 2010.
- ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
- Scirica BM, Morrow DA, Bode C, Ruzyllo W, Ruda M, Oude Ophuis A, et al. Patients with acute coronary syndromes and elevated levels of natriuretic peptides: the results of the AVANT GARDE-TIMI 43 Trial. *Eur Heart J*. 2010;31:1993-2005.
- Seed A, Gardner R, McMurray J, Hillier C, Murdoch D, MacFadyen R, et al. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, Aliskiren, in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:1120-7.
- McMurray J, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, et al; 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;1:17-24.
- McMurray JJV. Haemodynamic, neurohumoral, renal and ambulatory electrocardiographic effects of a new oral renin inhibitor in stable heart failure. Oral presentation at European Society of Cardiology Congress, Vienna, Austria. 1-5 September 2007.
- Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni AP, Chiang YT, et al; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: The Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2002;106:2454-8.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, et al; AIPRD Study Group. Angiotensin-converting enzyme inhibition and progression of renal disease. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int*. 2001;60:1131-40.
- Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation*. 2004;110:32-5.
- II Conferencia Internacional New Insights: progresión de la enfermedad renal crónica. Barcelona: Sociedad Española de Nefrología (SEN); 2005.
- Parving HH, Jensen HAE, Mogensen CE, Evrin PE. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet*. 1974;1:1190-2.
- Watchell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med*. 2003;139:901-6.
- Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, Zinnman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286:421-6.
- Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:2026-33.
- Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*. 2005;45:198-202.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
- 2010 Canadian Hypertension Education Program (CHEP). Disponible en: <http://hypertension.ca/chep>
- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851-60.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:870-8.
- Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2003;63:1874-80.
- Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:117-24.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al; ONTARGET investigators. 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.
- Persson F, Rossing P, Reinhard H, Juhl T, Stehouwer CD, Schalkwijk C, et al. Renal effects of Aliskiren compared with and in combination with irbesartan in patients with Type 2 diabetes, hypertension and albuminuria. *Diabetes Care*. 2009;32:1873-9.
- Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK, for the AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358:2433-46.
- Buxton MJ, Drummond MF, Van Hout BA, Prince RL, Sheldon TA, Szucs T, et al. Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. *Health Econ*. 1997;6:217-27.
- Cohen DJ, Reynolds MR. Interpreting the results of cost-effectiveness studies. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2119-26.
- Brosa M, De la Figuera M, Franch J, Segura J, Riera M, Figueras M. Análisis coste-efectividad de aliskiren en pacientes hipertensos, con diabetes tipo 2 y nefropatía ya tratados de forma óptima con ARA-II y otros fármacos antihipertensivos. *Pharmacoeconomics-Spanish Research Articles*. 2009;6:95-104.
- López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS Nº 2006/22.
- Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. [What is an efficient health technology in Spain?] *Gac Sanit*. 2002;16:334-43.
- Delea TE, Sofrygin O, Palmer JL, Lau H, Munk VC, Sung J, et al. Cost-effectiveness of aliskiren in type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2205-13.
- Cherney DZ, Lai V, Scholey JW, Miller JA, Zinman B, Reich HN. The effect of direct renin inhibition on renal haemodynamic function, arterial stiffness and endothelial function in humans with uncomplicated Type 1 diabetes mellitus: A pilot study. *Diabetes Care*. 2010;33:361-5.
- Nussberger J, Aubert JF, Bouzourene K, Pellegrin M, Hayoz D, Mazzolai L. Renin inhibition by aliskiren prevents atherosclerosis progression: Comparison with irbesartan, atenolol, and amlodipine. *Hypertension*. 2008;51:1306-11.

45. Imanishi T, Tsujioka H, Ikejima H, Kuroi A, Takarada S, Kitabata H, et al. Renin inhibitor Aliskiren improves impaired nitric oxide bioavailability and protects against atherosclerotic changes. *Hypertension*. 2008;52:563-72.
46. Safety and Efficacy of Aliskiren on the Progression of Atherosclerosis in Coronary Artery Disease Patients (AQUARIUS). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00853827.
47. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, De Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): Rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1663-71.
48. Efficacy and Safety of Aliskiren and Aliskiren/Enalapril Combination on Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure (ATMOSPHERE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00853658.
49. Six Months Efficacy and Safety of Aliskiren Therapy on Top of Standard Therapy, on Morbidity and Mortality in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (ASTRONAUT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00894387.