

Boletín Farmacológico

Volumen 3, Número 1 / Mayo 2012

Medicamentos nuevos. Aliskiren: se suspende el estudio ALTITUDE antes de ser terminado.

Dras. Silvia Xavier, Camila Ramos, Maynés López, Gustavo Tamosiunas.

El estudio de fase III, multinacional, randomizado, doble ciego, ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints) iniciado en enero de 2009, que pretendía tener un seguimiento de 48 meses, fue suspendido en diciembre de 2011 por un comité de seguimiento de datos independiente para la supervisión de este estudio, debido a que luego de 18-24 meses, hubo un aumento en la incidencia de efectos adversos.

Aliskiren es un inhibidor directo de la renina, que disminuye no solo los niveles de esta sino también los de aldosterona, angiotensina I y angiotensina II. Esto tendría ventajas sobre los inhibidores de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de la receptores de angiotensina II (ARAII), al bloquear el primer paso del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A diferencia de éstos, disminuye la actividad de la renina plasmática, lo cual le brindaría un beneficio teórico sobre los mismos, ya que ésta se asocia con aumento del riesgo cardiovascular. El mismo fue aprobado en 2007 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) y por la Food and Drug Administration (FDA) en los Estados Unidos para el tratamiento de la hipertensión arterial como monoterapia o asociado a otros medicamentos. Su eficacia y seguridad se investigó en estudios clínicos que incluyeron más de 57.000 pacientes, ninguno de los cuales tuvo un seguimiento mayor a un año, donde demostró mayor eficacia que el placebo e igual eficacia que otros antihipertensivos en pacientes con hipertensión arterial (HTA) leve a moderada no asociada a otras patologías.

El estudio ALTITUDE incluía 8.606 pacientes provenientes de 36 países, controlado con placebo, y su objetivo era evaluar la eficacia y seguridad de aliskiren para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular y renal al asociarlo al tratamiento convencional (IECA o ARA II), en pacientes diabéticos tipo 2 de alto riesgo.

Se sabe que los pacientes diabéticos tipo 2 tienen riesgo aumentado de presentar eventos cardiovasculares y renales (2-4 veces). Debido a las implicancias del SRAA en la patogénesis de la macro y microangiopatía en pacientes diabéticos, resultaba tentadora la idea de bloquear el mismo en etapas sucesivas para obtener una mayor inhibición del eje. Otros estudios como el VALIANT y ONTARGET ya han fracasado en mostrar beneficios con el bloqueo dual del SRAA con IECA y ARA 2, pero se esperaba hallarlos con un inhibidor directo de la renina.

El estudio ALTITUDE se suspendió porque no se encontró mayor beneficio de adicionar este fármaco a los antihipertensivos convencionales y además se identificaron eventos adversos importantes: aumento del stroke no fatal después de 18-24 meses, complicaciones renales, hiperpotasemia e hipotensión.

El 17 de febrero de 2012, la EMA emite la siguiente recomendación: "Aliskiren debe ser contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal moderada o severa, que están recibiendo IECA o ARA II. Tampoco recomienda la utilización de las combinaciones de aliskiren con otros fármacos, ya que no se puede excluir la aparición de efectos adversos."

Esta nueva evidencia aporta más información sobre el rol de los inhibidores de la renina en el tratamiento de la hipertensión arterial, y como se mencionó en boletines pasados, no constituye una opción de primera línea. Aliskirén no ha podido demostrar mayor eficacia en la reducción de la morbimortalidad de los hipertensos, sean o no diabéticos, y además su perfil de seguridad parece inadecuado.

Es importante reconocer los alcances y las limitaciones de los nuevos medicamentos, y la importancia de tener para ellos una actitud crítica, reflexiva y cautelosa a la hora de su prescripción (entendiéndose por prescripción al concepto usado en farmacología clínica y que involucra una serie de etapas y factores que escapan a este artículo).

Al momento de la comercialización, como es sabido se inicia la llamada fase IV de los medicamentos, por tanto se inicia (pero no se termina) la etapa del estudio de la efectividad del medicamento en lo que respecta a beneficios y riesgos en situaciones reales de uso. Hasta el momento solo contamos con datos de eficacia (condiciones ideales y por tanto alejadas muchas veces de la vida realidad), en un número pequeño de individuos, por lo que la información habitualmente está sesgada, limitada y en donde disponemos (por diferentes motivos) de mayor información sobre sus probables beneficios y menos respecto a la información sobre su seguridad. Los ensayos clínicos controlados, si bien aportan la mejor evidencia sobre eficacia presentan limitaciones en cuanto a número de pacientes incluidos, condiciones de uso de los medicamentos, además de contar con estricta monitorización clínica y paraclínica (que habitualmente no es la situación en la práctica habitual), consiguiendo además un nivel más elevado de adhesión al tratamiento. Las condiciones en las que fue estudiado aliskirén difieren por tanto necesariamente de la práctica clínica habitual, especialmente porque se trata de un medicamento aprobado para el tratamiento del HTA leve a moderada, por tanto puede llegar a ser muy elevado el número de pacientes expuestos.

El otro aspecto se refiere a la importancia de tener en cuenta que tipo de variables se estudian, es decir si son blandas, subrogadas o duras a la hora de considerar la extrapolación a nuestros pacientes. Todas estas variables son

importantes, tanto para la calidad de vida como para la sobrevivencia de nuestros pacientes y debemos tenerlo en cuenta a la hora de su prescripción, es decir que objetivos terapéuticos nos fijamos, como los monitorizamos y como los comparamos con los medicamentos de reconocido uso. Esto es especialmente importante a propósito del tratamiento de la hipertensión arterial y del papel que tienen por ejemplo los betabloqueantes de enorme evidencia y uso acumulado, y que hoy están generando discusiones quizás demasiado "apasionadas" a propósito de algunos datos sobre el riesgo cerebro vascular (comentados en este informe a propósito de aliskiren) y que serán motivo de otro artículo.

Bibliografía:

1. H-H. Parving, B. M. Brenner , J. J. V McMurray , D. de Zeeuw, S M. Haffner, S. D. Solomon, et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24: 1663–1671.

2. EMA: New Aliskiren Restrictions and Decisions on Aprotinin, Orlistat; disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/758925?src=emailthis>

3. Novartis announces termination of ALTITUDE study with Rasilez®/Tekturna® in high-risk patients with diabetes and renal impairment; Basel, December 20, 2011; disponible en: <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2011/1572562.shtml>