



## EL ARTÍCULO DEL MES

### Efecto del aliskirén sobre la mortalidad tras el alta y en los reingresos por insuficiencia cardiaca en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca. Estudio ASTRONAUT

Gheorghiade M, Böhm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, et al. ASTRONAUT Investigators and Coordinators. *Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: The ASTRONAUT randomized trial.* JAMA 2013;309:1125-35.

**Introducción:** La insuficiencia cardíaca (IC) representa una importante carga para la salud. Este estudio analiza si el aliskirén reduce la incidencia de muerte por enfermedad cardiovascular (CV) y los reingresos por IC.

**Diseño:** Estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a pacientes de más de 17 años de edad, hospitalizados por IC, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\leq 40\%$ , péptido natriurético cerebral [BNP]  $\geq 400 \text{ pg/ml}$  o pro-BNP N-terminal [NT-proBNP]  $\geq 1.600 \text{ pg/ml}$ , y semiología de sobrecarga de volumen, clínicamente estables, tras 5 días de hospitalización. Se reclutaron pacientes entre mayo del 2009 y diciembre del 2011; el periodo de seguimiento concluyó en julio del 2012. Todos los pacientes recibieron 150 mg de aliskirén oral (o 300 mg si eran bien tolerados) o placebo diariamente, asociado al tratamiento habitual de IC, que se mantuvo tras el alta (mediana de seguimiento de 11,3 meses). La medición primaria fue la incidencia de muerte por enfermedad CV o reingreso por IC a los 6 meses.

**Resultados:** Se aleatorizó a un total de 1.639 pacientes, 1.615 de los cuales fueron incluidos en el análisis final de eficacia (808 aliskirén, 807 placebo). La edad media fue de 65 años, con una FEVI media del 28%. El 41% de los pacientes tenían diabetes mellitus, la media de filtración glomerular estimada fue de  $67 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ . En el momento del ingreso y de la aleatorización la media del NT-proBNP fue de  $4.239 \text{ pg/ml}$  y  $2.718 \text{ pg/ml}$ , respectivamente. Todos los pacientes recibían diuréticos (95,9%), bloqueadores beta (82,5%), inhibidores de la enzima convertidora (IECA) o antagonistas de los receptores (ARA2) de la

angiotensina-II (84,2%), o antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (57,0%). El 24,9% de los pacientes tratados con aliskirén (77 muertes CV, 153 rehospitalizaciones por IC) y 26,5% de los pacientes que recibieron placebo (85 muertes CV, 166 rehospitalizaciones por IC) alcanzaron el objetivo primario a los 6 meses (riesgo relativo [RR]: 0,92;  $p = 0,41$ ; intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 0,76-1,12). A los 12 meses, la incidencia de episodios fue del 35% para el grupo del aliskirén (126 muertes CV, 212 rehospitalizaciones IC) y el 37,3% para el grupo placebo (137 muertes CV, 224 rehospitalizaciones IC; RR: 0,93; IC 95%: 0,79-1,09;  $p = 0,36$ ). La incidencia de hiperpotasemia, hipotensión, insuficiencia renal o deterioro de la función renal fue más frecuente en el grupo de aliskirén comparado con el de placebo.

**Conclusiones:** El aliskirén asociado al tratamiento habitual de la IC no redujo la mortalidad ni las tasas de rehospitalización a los 6 ni a los 12 meses.

## Comentario

El aliskirén es el primer fármaco oral comercializado que inhibe directamente a la renina. La hipótesis de que la doble inhibición del sistema consigue beneficios clínicos en la insuficiencia cardíaca, ha intentado ser demostrado en otros estudios. El estudio ALTITUDE (N Engl J Med 2012;367:2204-13), buscaba reducir los episodios por CV y muerte en los pacientes de alto riesgo de CV asociando aliskirén a otro bloqueante del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA); sin embargo sus resultados en análisis intermedios concluyeron en la finalización prematura debido a la alta incidencia de efectos adversos. Previa la publicación de los resultados del estudio ALTITUDE, la Agencia Española del Medicamento emitió en 2012 una nota informativa donde contraindicaba el uso de aliskirén con IECA/ARA2 en pacientes diabéticos o con enfermedad renal terminal, y no recomendaba su asociación en el resto de pacientes.

Los resultados del estudio ASTRONAUT no muestran ningún beneficio de la asociación de aliskirén al tratamiento habitual de pacientes con IC. Además, el uso del doble bloqueo del SRAA con aliskirén incrementa la incidencia de efectos adversos, sobre todo empeoramiento de la función renal e hiperpotasemia, siendo el subgrupo de diabéticos los que muestran peores resultados.

R. Escudero Sánchez  
Servicio Medicina Interna, Hospital Universitario  
Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

Correo electrónico: [rosa.escudero0@gmail.com](mailto:rosa.escudero0@gmail.com)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2013.06.002>

## Terapia corta con corticoides vs. convencional en la exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El ensayo clínico aleatorizado REDUCE

Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. JAMA. 2013;309:2223-2231.

**Introducción:** Las guías clínicas internacionales abogan por un tratamiento entre 7 y 14 días con corticoides sistémicos en la exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); sin embargo, se desconocen la dosis y duración más adecuada. Este estudio se propone establecer si el tratamiento corto (5 días) con glucocorticoides sistémicos no es inferior al tratamiento convencional (14 días) en pacientes con exacerbación de la EPOC si se disminuye la exposición a los esteroides.

**Pacientes y métodos:** Ensayo multicéntrico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de no inferioridad, entre marzo de 2006 y febrero de 2011. Se reclutaron 314 pacientes, fumadores activos o previos (20 paquetes anuales), sin antecedentes de asma, que acudieron a urgencias con una exacerbación aguda de la EPOC. Fueron aleatorizados a recibir 40 mg de prednisona al día durante 5 o 14 días. La medición principal consistió en el tiempo transcurrido hasta la próxima exacerbación dentro de los 180 días.

**Resultados:** De los 314 pacientes aleatorizados, 311 se incluyeron en el análisis por intención de tratar y 296 en el análisis por protocolo. Los *hazard ratio* (HR) para el grupo de tratamiento corto (GT5) vs. grupo de tratamiento convencional (GT14) fueron de 0,95 (intervalo de confianza al 90% [IC 90%]: 0,70-1,29;  $p = 0,006$  para no inferioridad) en el análisis por intención de tratar y 0,93 (IC 90%: 0,68-1,26;  $p = 0,005$  para la no inferioridad) en el análisis

por protocolo, demostrando la no inferioridad. En el GT5, 56 pacientes (35,9%) tuvieron una re-exacerbación durante los 180 días preestablecidos vs. 57 (36,8%) en el GT14; tasas de re-exacerbación del 37,2% (IC 95%: 29,5-44,9%) en el GT5 vs. 38,4% (IC 95%: 30,6-46,3%) en el GT14, con una diferencia del 1,2% (IC 95%: 12,2-9,8%). Entre los pacientes con re-exacerbación, la mediana del tiempo transcurrido hasta el episodio fue de 43,5 días (rango intercuartílico [IQR]: 13-118) en el GT5 y de 29 días (IQR: 16-85) en el GT14. No hubo diferencia entre los grupos en cuanto a la mortalidad, la medición combinada de exacerbación, muerte, o ambos, ni en la recuperación de la función pulmonar. En el grupo GT14, la dosis de prednisona recibida fue de 793 mg (IC 95%: 710-876 mg) vs. 379 mg (IC 95%: 311-446 mg) en el GT5 ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, las reacciones adversas asociadas al tratamiento, incluyendo hiperglucemia y la hipertensión arterial no fueron más frecuentes.

**Conclusiones:** En los pacientes que acuden al Servicio de Urgencias con exacerbaciones agudas de la EPOC, el tratamiento corte de 5 días con corticoides sistémicos no fue inferior al convencional de 14 días.

### Comentario

El paciente con EPOC es atendido frecuentemente durante sus reagudizaciones en las urgencias médicas, y con frecuencia reciben corticoides sistémicos como parte fundamental de su tratamiento. No obstante, los corticoides no están exentos de riesgo tanto a corto como a largo plazo. Las guías clínicas abogan por tratamientos prolongados, comprendidos entre 7 y 14 días, habitualmente en pauta descendente. Este trabajo demuestra que tratamientos más cortos de 5 días, no son inferiores tanto en términos de reagudización como de efectos adversos a las convencionales de 14 días.

¿Deberíamos reconsiderar la actitud terapéutica a seguir en los pacientes con reagudizaciones de EPOC?

F. Epelde, en nombre del Grupo de Trabajo de Urgencias de la SEMI

Correo electrónico: [fepelde@gmail.com](mailto:fepelde@gmail.com)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2013.07.007>