Rev Esp Geriatr Gerontol. 2019;54(2):65–67

Revista Española de Geriatría y Gerontología

www.elsevier.es/regg

EDITORIAL

¿La coexistencia de insuficiencia renal limita el tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en los pacientes con Insuficiencia Cardiaca con fracción de eyección reducida?

Does the coexistence of renal insufficiency limit treatment with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction?

Francesc Formiga [a,*] y Joan Carles Trullàs [b]

[a] *Programa de Geriatria. Servicio de Medicina Interna, IDIBELL, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona*
[b] *Servei de Medicina Interna, Hospital d'Olot, Olot (Girona). Departament de Ciències Mèdiques, Universitat de Girona*

La insuficiencia cardíaca (IC) es uno de los mayores problemas de salud pública actuales, con una alta morbilidad, mortalidad y costos sanitarios asociados.[1] En los últimos años la prevalencia e incidencia de IC se ha desplazado hacia el grupo de pacientes de edad más avanzada, existiendo una importante proporción en el grupo de personas muy ancianas.[1] También el envejecimiento progresivo de la población se acompaña de un aumento en la prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) con su correspondiente carga para el sistema de salud[2].

Ambas entidades (IC y ERC) comparten múltiples factores de riesgo (diabetes, hipertensión, etc.) y es muy común que coexistan. Es por ello que será cada vez más frecuente que en los pacientes con IC, especialmente de mayor edad, coexista la ERC, lo que además comporta una mayor morbilidad y mortalidad[3]. El peor pronóstico de la coexistencia de los dos síndromes (IC y ERC), probablemente no es solo debido a la suma de dos enfermedades crónicas *per se*, sino también a la limitación de recibir un tratamiento óptimo y modificador de la enfermedad cardiaca, especialmente con los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), cuando existe alteración de la función renal.

Este es el escenario sobre la que intentaremos reflexionar en este editorial, centrándonos en el paciente con IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida (FEVI < 40%) (IC-FEr) y en las recomendaciones de las guías de práctica clínica más utilizadas[4,5]. No nos vamos a referir pues, por ser escenarios muy distintos, ni al paciente con ERC terminal que ya está en programa de terapia renal sustitutiva, ni tampoco al paciente con IC aguda que presenta un deterioro adicional (en muchas ocasiones transitorio y reversible) de la función renal, conocido como "empeoramiento de la función renal"[6].

Conviene recordar que las recomendaciones Europeas de tratamiento de la IC-FEr vigentes sitúan en primer lugar la administración de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARA-II) más un bloqueador beta a las dosis máximas toleradas. Los antagonistas de la aldosterona (AA) estarían en un segundo escalón terapéutico en aquellos pacientes que sigan sintomáticos[4]. En los pacientes con IC-FEr en clase funcional II o III que toleran IECA/ARA, se recomienda el reemplazo por ARNI para reducir la mortalidad y morbilidad.

La primera gran limitación del escenario que queremos analizar es que, a pesar de su alta frecuencia de presentación en el "mundo real", existen pocas evidencias de tratamiento ya que ese tipo de pacientes (IC con filtrado glomerular estimado (FGe) < 30 ml/min/1,73 m2) se ha excluido sistemáticamente de los ensayos clínicos, y más si también son pacientes de edad avanzada[7,8].

Cuando analizamos estas limitaciones en un escenario más cercano al "mundo real" como son los registros de práctica clínica, comprobamos que efectivamente existe un menor uso de los pilares básicos del tratamiento farmacológico para los pacientes con IC-FEr (IECA, ARA-II y AA) a medida que empeora la función renal [9,10].

Otro aspecto a recordar en relación con los IECA/ARA-II es que frecuentemente tras iniciar alguno de estos fármacos existe un aumento de la creatinina (o una disminución del FGe) "que puede considerarse un" efecto esperado, que suele estabilizarse con el

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: fformiga@bellvitgehospital.cat (F. Formiga).

https://doi.org/10.1016/j.regg.2019.01.005
0211-139X/© 2019 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

tiempo y que no equivale a un daño renal *per se*. Esta alteración transitoria de la función renal no debe ser una limitación absoluta para mantener estos tratamientos[6].

Así en una revisión que incluye 12 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaban la progresión de la enfermedad renal en pacientes con ERC preexistente, se nos muestra que en la mayoría de los estudios los pacientes con ERC preexistente manifestaron una caída aguda de FGe o un aumento de la creatinina sérica o ambos, que en ocasiones fue importante y comportó la retirara del fármaco [11]. Un estudio en pacientes mayores con ERC avanzada con FGe <30 ml/min/1,73 m2 reportó, una vez retirado el IECA/ARA-II, la existencia de un aumento medio del FGe de 10 ml/min/1,73 m^2 en un período de un año y un aumento o estabilización del FGe en prácticamente todos los pacientes, con un pequeño aumento de las cifras de presión auricular pero sin cambios en el riesgo cardiovascular[12]. Existe un ensayo clínico en marcha el "the STOP-ACEi trial" que confirmará si la interrupción de los IECA/ARA-II puede mejorar o estabilizar la función renal en pacientes con ERC progresiva avanzada, sin causar un aumento en los eventos cardiovasculares[13].

Respecto a sacubitrilo/valsartan (inhibidor dual de la angiotensina II y la neprilisina) existen datos muy interesantes del estudio PARADIGM (sacubitrilo/valsartan versus enalapril en pacientes con IC-FEr) reportando una reducción significativa de eventos cardiovasculares en pacientes con IC (con o sin ERC) y además un menor deterioro del FGe, independientemente de cual fuese la función renal al inicio del estudio[14]. Es por ello que sacubitrilo/valsartan parece una buena opción de tratamiento en este importante grupo de pacientes.

Con respecto a los AA (espironolactona y eplerenona) también en los estudios pivotales la presencia de ERC y/o la hiperpotasiemia fueron motivo de exclusión de los estudios[8]. Espironolactona debe usarse con precaución en pacientes con ERC avanzada ya que puede estar asociada a un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y hospitalizaciones por IC en pacientes con ERC estadio V[15]. Un estudio que incluyó 1000 pacientes hospitalizados por IC con FGe < 45 ml/min/1,73 m2 demostró que el tratamiento con espironolactona no era beneficioso en el grupo de pacientes con insuficiencia renal grave[16]. También con eplerenona se ha descrito una mayor disminución en el FGe en pacientes con IC después de un infarto agudo de miocardio[17].

Parece evidente que los efectos adversos aumentan cuando los AA se usan junto a IECAS/ARA-II[8]. Entre estos eventos se incluye la hiperpotasemia, que puede ser un problema importante en los pacientes con ERC. La aprobación por la Agencia Europea del Medicamento de un nuevo polímero no absorbible de intercambio catiónico (patiromer) puede modificar el escenario. Así cuando exista la indicación de prescribir fármacos que inhiben el SRAA pero existan hiperpotasemia que limite su uso, el tratamiento con patiromer permite el uso de dichos fármacos con un control adicional del potasio[18]. En un reciente estudio abierto, el uso de patiromer a dosis de 16,8 g/día seguido de una titulación individualizada mantuvo los niveles de potasio en el rango objetivo en la mayoría de los pacientes con IC e ERC, consiguiendo titular a dosis de 50 mg/día de espironolactona[19]. El paciente mayor con IC y ERC suele tener más comorbilidad y polifarmacia y por ello está particularmente predispuesto a tener hiperpotasemia; así de manera interesante patiromer también ha demostrado ser efectivo y bien tolerado en pacientes mayores con ERC e hiperpotasemia permitiendo el uso de fármacos inhibidores del SRAA y reduciendo el riesgo de hiperpotasiemia recurrente[20].

En conclusión, la hiperactivación del SRAA juega un papel fundamental en la IC y su bloqueo explica en gran parte el beneficio pronóstico en el tratamiento de la IC-FEr. La presencia de ERC en los pacientes con IC-FEr sí puede limitar, o mejor dicho condicionar, la aplicación de la Guías de administrar tratamientos con inhibidores del SRAA. Cuando se inicien estos fármacos, especialmente en los pacientes más mayores, frágiles, con comorbilidades y polifarmacia, los pacientes "del mundo real", debemos hacerlo a dosis bajas[21] seguidas de un aumento gradual bajo cuidadosa vigilancia de la función renal y los niveles de potasio. La hiperpotasemia (potasio >5.5 mmol/L o un empeoramiento de la función renal importante (aumento de creatinina >100% o >310 μmol/L [3.5 mg/dL] o GFe <20 mL/min/1.73 m2), requerirá una reducción de la dosis o incluso la retirada del fármaco. Los nuevos fármacos para el tratamiento de la hiperpotasemia pueden permitir vencer las posibles limitaciones de los pacientes con IC y ERC y significar un incremento en el porcentaje de pacientes que reciban tratamiento (quizá incluso a dosis más altas) de IECAS/ARA-II o AA.

Bibliografia

1. Chivite D, Franco J, Formiga F. Chronic heart failure in the elderly patient. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2015;50:237–46.
2. Corsonello A, Roller-Wirnsberger R, Di Rosa M, Fabbietti P, Wirnsberger G, Kostka T, et al. Screening for Chronic Kidney Disease among Older people across Europe (SCOPE) Study Investigators Estimated glomerular filtration rate and functional status among older people: A systematic review. Eur J Intern Med. 2018;56:39–48.
3. Casado Cerrada J, Carrasco Sánchez FJ, Pérez-Calvo JI, Manzano L, Formiga F, et al. RICA Investigators. Prognostic value of glomerular filtration rate estimation equations in acute heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. Int J Clin Pract. 2015;69:829–39.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129–200.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: An update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol. 2017;70:776–803.
6. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. Eur Heart J. 2015;36:1437–44.
7. Rossignol P, Agarwal R, Canaud B, Charney A, Chatellier G, Craig JC, et al. Cardiovascular outcome trials in patients with chronic kidney disease: challenges associated with selection of patients and endpoints. Eur Heart J. 2017 Apr;18, doi: 10.1093/eurheartj/ehx209.
8. Shah SR, Winchester DE. The impact of chronic kidney disease on medication choice and pharmacologic management in patients with heart failure. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018;11:571–9.
9. Heywood JT, Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, et al. Influence of renal function on the use of guideline-recommended therapies for patients with heart failure. Am J Cardiol. 2010;105:1140–6.
10. Jenkins R, Mandarano L, Gugathas S, Kaski JC, Anderson L, Banerjee D. Impaired renal function affects clinical outcomes and management of patients with heart failure. ESC Heart Fail. 2017;4:576–84.
11. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? Arch Intern Med. 2000;160:685–93.
12. Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M, El Nahas AM. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2010;25:3977–82.
13. Bhandari S, Ives N, Brettell EA, Valente M, Cockwell P, Topham PS, Cleland JG, Khwaja A, El Nahas M. Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial. Nephrol Dial Transplant. 2016;31:255–61.
14. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure. JACC Heart Fail. 2018;6:489–98.
15. Tseng WC, Liu JS, Hung SC, Kuo KL, Chen YH, Tarng DC, et al. Effect of spironolactone on the risks of mortality and hospitalization for heart failure in pre-dialysis advanced chronic kidney disease: A nationwide population-based study. Int J Cardiol. 2017;238:72–8.
16. Oh J, Kang SM, Song MK, Hong N, Youn JC, Han S, et al. Clinical benefit of spironolactone in patients with acute decompensated heart failure and severe renal dysfunction: Data from the Korean Heart Failure Registry. Am Heart J. 2015;169:713–20.
17. Rossignol P, Cleland JG, Bhandari S, Tala S, Gustafsson F, Fay R, et al. Determinants and consequences of renal function variations with aldosterone blocker therapy in heart failure patients after myocardial infarction: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study. Circulation. 2012;125:271–9.

18. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. OPAL-HK Investigators. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. N Engl J Med. 2015;372:211–21.
19. Pitt B, Bushinsky DA, Kitzman DW, Ruschitzka F, Metra M, Filippatos G, et al. Evaluation of an individualized dose titration regimen of patiromer to prevent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease ESC Heart Fail. 2018;5:257–66.
20. Weir MR, Bushinsky DA, Benton WW, Woods SD, Mayo MR, Arthur SP, et al. Effect of Patiromer on Hyperkalemia Recurrence in Older Chronic Kidney Disease Patients Taking RAAS Inhibitors. Am J Med. 2018;131:555–64, e3.
21. Formiga F, Nuñez J. Tratamiento farmacológico inicial del paciente con insuficiencia cardíaca con función sistólica reducida: ¿es importante el orden de inicio y las dosis conseguidas? Rev Esp Geriatr Gerontol. 2018;53:183–4.