Tras la evaluación del balance beneficio-riesgo del uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA), el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha realizado una serie de recomendaciones.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado la evaluación del balance beneficio-riesgo del uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA), constituidos por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) y aliskiren (inhibidor directo de la renina).

Esta revisión se inició después de publicarse un metanálisis de ensayos clínicos[1] en el que se observó que la asociación de fármacos con acción sobre el SRA podía incrementar el riesgo de hiperpotasemia, hipotensión y fallo renal en comparación con la monoterapia, sin observarse beneficios adicionales en términos de mortalidad global. Este metanálisis incluyó estudios que comparaban, tanto la combinación de IECA-ARA II como IECA-aliskiren o ARA II-aliskiren, frente a la monoterapia con IECA o ARA II.

Previamente se había revisado el balance beneficio-riesgo del uso combinado de aliskiren con IECA/ARA II, concluyéndose que puede incrementar el riesgo de reacciones adversas, por lo que esta combinación se contraindicó en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal leve-moderada y no se recomendaba su uso en el resto de la población (ver nota informativa de la AEMPS: MUH (FV), 03/2012).

Para esta revisión se han analizado los datos procedentes de ensayos clínicos, incluyendo los estudios ONTARGET[2] y VA NEPHRON-D[3], así como los resultados de diversos metanálisis.

Tras la revisión de la información disponible, el PRAC ha concluido que el uso combinado de IECA, ARA II o aliskiren incrementa el riesgo de hiperpotasemia, hipotensión y fallo renal en comparación con la monoterapia. Además, no se han observado beneficios adicionales significativos de la terapia combinada frente a la monoterapia en términos de mortalidad global

ni de morbilidad cardiovascular o renal.

En consecuencia las recomendaciones del PRAC tras esta revisión son las siguientes:

- **No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.**
- **En los casos en los que esta combinación se considerase imprescindible, debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, llevándose a cabo una estrecha monitorización de la función renal, balance hidroelectrolítico y tensión arterial.**
- **La combinación de aliskiren con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.**
- **Candesartan y valsartan se mantienen autorizados para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en combinación con un IECA en aquellos pacientes que se mantienen sintomáticos, a pesar de una terapia óptima, y que no pueden utilizar antagonistas de los mineralcorticoides.**

Estas recomendaciones del PRAC deberán ser ratificadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

Mientras tanto, y como medida de precaución, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda lo siguiente :

- No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o aliskiren), excepto en aquellos casos excepcionales en los que se considere imprescindible.
- En los casos en los que esta combinación se considerase imprescindible, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente de la función renal, balance hidroelectrolítico y tensión arterial.
- Se recuerda a los profesionales sanitarios que la combinación de aliskiren con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas

al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del SEFV-H, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponibles en la web https://www.notificaram.es.

## Referencias

1. Makani H et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2013; 346: f360.
2. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. N Engl J Med 2008; 358:1547-59.
3. Fried LF et al. Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. N Engl J Med 2013; 369:1892-903.

Fuente: AEMPS (11/04/2014)