

ALISKIRENO

David García Marco. Farmacéutico del Servicio de Farmacia del Hospital Nacional de Paraplégicos. Toledo
Manuela Martínez Camacho. Farmacéutica del Servicio de Farmacia del Hospital Virgen del Valle. Toledo

Aliskireno es el primer inhibidor directo de la renina¹ utilizado como antihipertensivo, si bien su eficacia y seguridad a largo plazo necesita ser demostrada, antes de su posicionamiento en el arsenal terapéutico de la hipertensión.

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión esencial².

POSOLOGÍA

La dosis recomendada de aliskireno es de 150 mg una vez al día. Si la presión arterial no está adecuadamente controlada, la dosis puede aumentarse hasta 300 mg una vez al día².

El 85-90% del efecto se alcanza dentro de las dos primeras semanas de tratamiento con 150 mg una vez al día, y puede usarse solo o en combinación con otros antihipertensivos².

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave, ni en pacientes de edad avanzada, y tampoco en pacientes con insuficiencia renal leve a grave, si bien se debe tener precaución en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave debido a la falta de datos sobre la seguridad. No existe información sobre su uso en menores de 18 años ni embarazadas^{2,3}.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Aliskireno es un inhibidor directo, selectivo y potente de la renina humana, de naturaleza no peptídica. El mecanismo de acción del fármaco consiste en bloquear el lugar con acción proteolítica de la renina, impidiendo la conversión del angiotensinógeno en angiotensina¹. A diferencia de otros inhibidores del SRA (Sistema Renina-Angiotensina): IECA y ARA II que causan un aumento compensatorio en la actividad de la renina plasmática (ARP), el tratamiento con aliskireno disminuye la ARP en pacientes hipertensos en aproximadamente un 50-80%. La ARP elevada se ha asociado de forma independiente con un aumento del riesgo cardiovascular. Se desconocen las implicaciones clínicas de las diferencias en el efecto sobre ARP².

Tras la absorción oral, las concentraciones plasmáticas máximas de aliskireno se alcanzan después de 1-3 horas. La biodisponibilidad absoluta de aliskireno es aproximadamente del 2-3%. Aliskireno se elimina principalmente inalterado con las heces (78%). Se metaboliza aproximadamente el 1,4% de la dosis oral total. El enzima responsable de este metabolismo es el CYP3A4².

EFICACIA CLÍNICA

La mayoría de los ensayos clínicos (EC) son en hipertensión leve-moderada.

EC Aliskiren solo vs otro antihipertensivo.

1- Tras 8 semanas de tratamiento en un ensayo doble ciego 150 mg de irbersartan eran semejantes a 150 mg de aliskireno en la reducción de la PAS y de la PAD, e inferiores a 300 mg de aliskireno (PAS - 15.5 y PAD -12), el incrementar a 600 mg de aliskireno no ofrecía ventajas⁴.

2- Frente a 10 mg de lisinopril la reducción de la PAS fue mayor ($p < 0,01$) con 10 mg de lisinopril que con 150 mg de aliskireno. En la PAD también fue superior lisinopril⁵.

EC de aliskireno en combinación.

1- En un ensayo doble ciego con 2.752 pacientes, sólo de 8 semanas, aliskireno 150 mg y 300 mg eran más efectivos que placebo como antihipertensivos, y la combinación con 25 mg de hidroclorotiazida supuso una reducción complementaria de la presión arterial, consiguiéndose con esta combinación un mayor porcentaje de pacientes que conseguían un nivel de PAS/PAD $< 140/90$ mmHg frente a placebo NNT= 11 para 150 mg de aliskireno (es decir, se deben tratar a 11 pacientes con aliskireno 150 mg para conseguir en un paciente una PAS/PAD $< 140/90$ frente a placebo), y NNT= 4 para 300 mg⁶.

2- En un ensayo con 1.776 pacientes hipertensos se comparó aliskireno 150 mg, valsartan 160 mg, aliskireno 150 mg más valsartan 160 mg, o placebo durante 4 semanas, más otras 4 en las que se doblaba la dosis. Aliskireno y valsartan solos fueron superiores a placebo; y la combinación de ambos superó en el % de respondedores (PAS/PAD 140/90) a aliskireno sólo (49% vs 37%; $p < 0,05$ NNT: 9) y a valsartan sólo (49% vs 34%; $p < 0,05$ NNT: 7). Si bien, la combinación duplicó el porcentaje de hiperpotasemias ($> 5,5$ mmol/L) del 2% al 4% y también incrementó la creatinina sérica⁷.

3- En un ensayo doble ciego de no inferioridad y de **26 semanas** de duración en 842 pacientes, se compararon aliskireno comenzando con 150 mg e intentando llegar a 300 mg y ramipril 5 mg intentando llegar a 10 mg, se añadió hidroclorotiazida aproximadamente a la mitad de los pacientes de ambos grupos. El 61,4% de los pacientes con aliskireno y el 53,1% con ramipril alcanzaron PAS/PAD $< 140/90$ mm Hg. Los pacientes con aliskireno tenían más dolor de cabeza, diarrea, bronquitis, dispepsia que los del grupo de ramipril, mientras que estos últimos tenían más tos⁸.

4- Se llevó a cabo un ensayo con 837 pacientes diabéticos e hipertensos tratados durante 8 semanas con aliskireno 150 mg intentando llegar a 300 mg, ramipril 5 mg intentado alcanzar los 10 mg, o la combinación de ambos. La combinación de aliskireno y ramipril fue superior como agente reductor de la PAD a la utilización individual de esos medicamentos⁹.

5- En pacientes que no respondieron adecuadamente a 5 mg de amlodipino, la coadministración de aliskireno 150 mg tuvo un efecto hipotensor similar al obtenido al aumentar la dosis de amlodipino a 10 mg, pero con una menor incidencia de edema².

6- En el ensayo doble ciego AVOID de 6 meses de duración sobre 599 pacientes hipertensos diabéticos y con nefropatía, aliskireno redujo la albuminuria frente a placebo. Todos los pacientes recibían losartan y terapia antihipertensiva según su necesidad. A los 6 meses, aliskireno redujo la relación albúmina/creatinina un 20% en comparación a

placebo. El 24,7% de los pacientes con aliskireno consiguieron una reducción de la albuminuria del 50% o superior, mientras que en el grupo placebo fue del 12,5%, NNT: 9. La presión sanguínea no fue clínicamente diferente frente a placebo¹⁰.

SEGURIDAD

Efectos adversos

El tratamiento con aliskireno a dosis de hasta 300 mg tuvo una incidencia global de reacciones adversas similar a placebo. Las reacciones adversas fueron en general leves y transitorias y sólo en raras ocasiones requirieron la interrupción del tratamiento².

Las reacciones adversas más frecuentes fueron la diarrea (2,4%) seguida de la tos (1,0%) y del edema periférico (0,9%). Otros efectos menos frecuentes son rash (0,1-1%) y se han notificado también casos de angioedema¹¹.

Contraindicaciones y precauciones

Los pacientes que estén tomando otros medicamentos que inhiban el sistema renina-angiotensina (SRA), los que tengan alteración renal y/o diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de hiperpotasemia durante el tratamiento².

Se recomienda el control rutinario de los electrolitos y de la función renal en los pacientes con diabetes mellitus, enfermedad renal o insuficiencia cardíaca².

Interacciones

No se conocen interacciones clínicamente relevantes de aliskireno con medicamentos utilizados comúnmente en el tratamiento de la hipertensión o la diabetes.

Debe tenerse precaución cuando aliskireno se administre con ketoconazol, itraconazol, claritromicina, telitromicina, eritromicina o amiodarona.

Debido a la ausencia de datos no puede excluirse una interacción potencial con el zumo de pomelo o warfarina².

Se ha demostrado que las comidas con un alto contenido en grasa reducen la absorción de aliskireno².

LUGAR EN TERAPÉUTICA

En la hipertensión parece efectivo, si bien, no ha mostrado en los limitados ensayos realizados una disminución de las variables finales clínicamente relevantes, como es la mortalidad, morbilidad cardio-vascular y daño a órganos diana. Parece que puede presentar ventajas, en relación a la albuminuria, en pacientes diabéticos e hipertensos con nefropatía, pero es necesario demostrar previamente su perfil de seguridad y eficacia en las variables clínicamente relevantes descritas anteriormente y en ensayos a largo plazo.

CONCLUSIONES

- 1- Se ha observado que el efecto antihipertensivo del aliskireno es similar a los otros tratamientos existentes en monoterapia, y también puede utilizarse en combinación con otros antihipertensivos.
- 2- Los beneficios reales, mortalidad o morbilidad, de su nuevo mecanismo de acción han de ser demostrados.
- 3- No hay estudios a largo plazo para establecer su seguridad con respecto a otros fármacos antihipertensivos.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

Presentaciones

Grupo terapéutico

Condiciones de dispensación

Rasilez® 150 mg comp c/28 (26,54 €); Rasilez® 300 mg c/28 (42,46 €).

Inhibidor de la renina, código ATC: C09XA

Medicamento sujeto a prescripción médica. Receta médica. Aportación reducida.

Principio Activo

Aliskireno 150 mg	0,94 €
Aliskireno 300 mg	1,52 €
Amiodipino 10 mg	0,50 €
Amiodipino 5 mg	0,27 €
Atenolol 50 mg	0,16 €
Irbesartan 150 mg	0,86 €
Irbesartan 300 mg	1,16 €
Lisinopril 20 mg	0,34 €
Lisinopril 5 mg	0,09 €
Losartan 100 mg	1,17 €
Losartan 50 mg	0,50 €
Ramipril 10 mg	0,63 €
Ramipril 5 mg	0,34 €
Valsartan 160 mg	1,22 €
Valsartan 320 mg	1,95 €

Fuente: Nomenclátor Digitalis Enero 2009

BIBLIOGRAFÍA

1. Santamaría Olmo R. Novedades terapéuticas en el manejo de la HTA. Nefrología 2008; Supl. 5: 131-137.
2. Ficha Técnica del Rasilez®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. www.agemed.es. Visitada el 29/12/08.
3. Aliskiren. New Drug evaluation. Regional Drug and therapeutics Centre. No.88, February 2008. Visitado el 13/01/09 en http://www.nyrdc.nhs.uk/docs/nde/NDE_88_Aliskiren_Final.pdf
4. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. Circulation 2005; 111:1012-1018.
5. Verdecchia P, Calvo C, Möckel V, Keeling L, Satlin A. Safety and efficacy of the oral direct rennin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. Blood Press, 2007;16:381-91.
6. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. J Hypertens 2007; 25(1):217-226.
7. Oparil S., Yarows SA, Patel S, et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. Lancet 2007; 370(9583):221-229.
8. Andersen K, Weinberger MH, Egan B, et al. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. J Hypertens 2008; 26(3):589-599.
9. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, Tschöpe D, Santonastaso M, Ibram G, Fang H, Satlin A. 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(4):190-8.
10. Parving HH, Persson F, Lewis JB et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. New Eng J Med 2008;358:2433-2446.
11. INFAC. Información farmacoterapéutica de la Comarca. Vol 16, n.º7-2008. <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es>. Visitado el 13/01/09

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Sánchez Cruzado M, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142/2000