

### ALISKIREN

Aliskiren es un inhibidor directo, selectivo y potente de la enzima renina, de naturaleza no peptídica y activo por vía oral.

#### MECANISMO DE ACCIÓN <sup>(1-3)</sup>

Mediante la inhibición de la enzima renina, aliskiren inhibe el sistema renina-angiotensina (SRA) en el punto de activación, bloqueando la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I, y disminuyendo los niveles de angiotensina I y angiotensina II. A diferencia de otros inhibidores del SRA (IECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)) que causan un aumento compensatorio en la actividad de la renina plasmática (ARP), el tratamiento con aliskiren la disminuye en pacientes hipertensos en aproximadamente un 50-80%.

#### INDICACIONES <sup>(1-2)</sup>

Tratamiento de la hipertensión esencial.

#### POSOLÓGIA <sup>(1-2)</sup>



La dosis recomendada 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 día. El 85-90% del efecto antihipertensivo se alcanza dentro de las dos primeras semanas de tratamiento con 150 mg una vez al día.

Aliskiren puede usarse solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos y debe tomarse con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día.

**Insuficiencia renal, insuficiencia hepática y pacientes de edad avanzada:** no se requiere un ajuste de la dosis inicial.

No está recomendado para uso en **niños** y menores de 18 años.

#### FARMACOCINÉTICA <sup>(1-2)</sup>

La biodisponibilidad absoluta de aliskiren es aproximadamente del 2-3%. Las comidas con un alto contenido en grasa reducen la concentración plasmática máxima en un 85% y el área bajo la curva de concentración plasmática a lo largo del tiempo en un 70%.

La unión a las proteínas plasmáticas es moderada e independiente de la concentración.

Se elimina principalmente inalterado con las heces (78%).

Se metaboliza aproximadamente el 1,4% de la dosis oral total.

#### EFECTOS SECUNDARIOS <sup>(1-3)</sup>

El tratamiento, con 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 tratamiento. La reacción adversa más frecuente fue la diarrea.

La incidencia de tos fue similar con el grupo placebo. Raramente se notificaron casos de angioedema, con una incidencia comparable a la registrada con el tratamiento con placebo o hidroclorotiazida.

#### INTERACCIONES <sup>(1-2)</sup>

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

- Debe tenerse precaución cuando aliskiren se administre con ketoconazol u otros **inhibidores moderados de la glicoproteína P (gpP)**: itraconazol, claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona.

- Está contraindicado el uso concomitante con **inhibidores potentes de la gpP**: ciclosporina, quinidina, verapamilo...

- Se recomienda que se monitoricen los efectos de **furosemida** cuando se inicia o se modifica el tratamiento para evitar la posible utilización subóptima en casos de hipervolemia.

- Se debe tener precaución con diuréticos ahorradores de **potasio**, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, u otras sustancias que puedan aumentar los niveles séricos de potasio que pueden provocar un aumento de los niveles séricos.



#### CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES <sup>(1-2)</sup>

Está contraindicado si existe hipersensibilidad al aliskiren o a los excipientes y en el 2º-3º trimestre del embarazo.

Los pacientes en tratamiento con otros medicamentos que inhiban el SRA, y/o aquellos con una función renal comprometida y/o diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de hiperpotasemia.

Debe utilizarse con precaución en insuficiencia cardiaca congestiva grave (clase funcional III-IV de la New York Heart Association).

En el caso de diarrea grave y persistente, debe interrumpirse.

#### EFICACIA

En pacientes hipertensos, aliskiren 150 mg y 300 mg una vez al día produjo una reducción dosis-dependiente en la presión arterial sistólica y diastólica, que se mantenía durante todo el intervalo de administración de 24 horas. <sup>(1)</sup>

Tras 2 semanas de tratamiento se alcanzó el 85-90% del máximo efecto hipotensor. Este efecto hipotensor se mantuvo durante el tratamiento de larga duración y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal y origen étnico. <sup>(1,4)</sup>

§ Aliskiren se ha estudiado en 1.864 pacientes de 65 años o mayores y en 426 pacientes de 75 años o mayores. <sup>(1)</sup> En otro estudio con 355 **pacientes >65 años** se comparó con **lisinopril** y no se notificaron un mayor número de RAMs en ancianos. <sup>(5)</sup>

§ Los ensayos clínicos de aliskiren **en monoterapia** han mostrado un efecto hipotensor comparable al de otro de agentes antihipertensivos, incluyendo los **IECA** (ramipril y lisinopril) <sup>(1,3,5)</sup> y los **ARA II** (irbesartan, valsartan, losartan). <sup>(6-8)</sup>

§ **Comparado con un diurético** (hidroclorotiazida (HCTZ) 6,25 mg, 12,5 mg ó 25 mg), en un estudio con 2.776 pacientes aliskiren (75 mg, 150 mg ó 300 mg) disminuyó la presión sistólica/diastólica de forma similar (8,7-10,3 mmHg con aliskiren vs 9,1-10,1 mmHg con HCTZ). <sup>(9)</sup>

§ En pacientes **diabéticos hipertensos**, aliskiren en monoterapia demostró ser seguro y eficaz. <sup>(1)</sup>

§ Ensayos clínicos de [combinaciones](#) de aliskiren:

-Aliskiren indujo un efecto hipotensor aditivo adicional cuando se combinó con [hidroclorotiazida](#) en un ensayo de 8 semanas de duración. <sup>(9)</sup>

-En pacientes que no respondieron adecuadamente a 5 mg de [amlodipino](#), la coadministración de aliskiren 150 mg tuvo un efecto hipotensor similar al obtenido al aumentar la dosis de amlodipino a 10 mg, pero con una menor incidencia de edema (2,1% con aliskiren 150 mg/amlodipino 5 mg frente a 11,2% con amlodipino 10 mg). <sup>(10)</sup>

-En el ensayo clínico de 8 semanas de duración específicamente diseñado para estudiar el efecto de la terapia de combinación con el antagonista de los receptores de angiotensina [valsartán](#), aliskiren mostró un efecto hipotensor aditivo. <sup>(7)</sup>

-En pacientes hipertensos diabéticos, la combinación durante 8 semanas de aliskiren con [ramipril](#) indujo una reducción adicional de la presión arterial, a la vez que una menor incidencia de tos (1,8%) que ramipril en monoterapia (4,7%). <sup>(11)</sup>

-En el ensayo clínico AVOID <sup>(12)</sup> de 6 meses de duración, en 599 pacientes se evaluó el efecto protector renal de la asociación de aliskiren con [losartán](#) frente a losartán sólo en pacientes con [hipertensión](#), [diabetes mellitus tipo 2](#) y [nefropatía](#). Todos recibían losartán 100 mg y terapia antihipertensiva optimizada de base. La adición de aliskiren 300 mg redujo en un 20% el cociente albúmina/creatinina en orina (UACR) frente a placebo, es decir, de 58 mg/mmol a 46 mg/mmol. La proporción de pacientes que presentaron una reducción de la UACR entre el valor basal y el objetivo de al menos un 50% fue de un 24,7% y 12,5% para aliskiren y placebo, respectivamente. No se ha establecido la relevancia clínica de la reducción en la UACR en ausencia de un efecto sobre la presión arterial. aliskiren no afectó a la concentración sérica de creatinina, pero se asoció con un aumento frecuente (4,2% vs. 1,9% para placebo) de las concentraciones séricas de potasio ( $\geq 6,0$  mmol/l), si bien esto no fue estadísticamente significativo.

Es decir, no hubo diferencias significativas en la tensión arterial aunque sí en los indicadores de función renal. Entre las limitaciones del estudio se recogen unos exigentes criterios de inclusión. El mismo estudio indica la necesidad de realizar ensayos de más larga duración para evaluar si se mantienen los beneficios a largo plazo.

§ En un ensayo clínico de 3 meses de duración en 302 pacientes con [insuficiencia cardiaca leve estable](#), en el que todos recibían una terapia estándar para la insuficiencia cardiaca estable, la adición de aliskiren 150 mg fue bien tolerada. Los niveles de péptido natriurético de tipo B se redujeron en un 25% en el brazo de aliskiren en comparación a placebo. Sin embargo, se desconoce la importancia clínica de esta reducción. <sup>(17)</sup>

§ No se conoce aún si aliskiren tiene efectos beneficiosos en términos de mortalidad, morbilidad cardiovascular y daño a órganos diana.

Principio activo	DDD (mg)	Coste (€) / DDD o dosis habitual*
<b>Aliskiren</b>	<b>150 *</b>	<b>0,85</b>
Enalapril	10	0,37
Lisinopril	10	0,10
Losartán	50	0,70
Ibuprofeno	150	1,00
Amlodipino	5	0,23
Doxiciclina	1* (DDD 4 mg)	0,10
Atenolol	50* (DDD 75 mg)	0,06

(\*) Se utiliza en vez de la DDD la dosis habitual. Las dosis son para su comparación general y no implica equivalencia terapéutica

## CONCLUSIONES

1. Aliskiren es un inhibidor de la renina que se ha mostrado eficaz en la disminución de la presión arterial en pacientes diagnosticados de hipertensión arterial esencial cuando se administra solo o en combinación con otros antihipertensivos.
2. La ARP elevada se ha asociado de forma independiente con un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos y normotensos. Actualmente se desconocen las implicaciones clínicas de las diferencias en el efecto sobre la ARP.
3. La biodisponibilidad de este medicamento es muy baja y su absorción se ve modificada por los alimentos.
4. La reacción adversa más frecuentes es la diarrea.
5. Su eficacia es similar a la de otros antihipertensivos en monoterapia o asociados a otros antihipertensivos. Es pequeño el beneficio que se obtiene al asociarlo a IECAs o ARA II.
6. Apenas hay estudios que evalúen su eficacia en hipertensión grave y no hay estudios con aliskiren a largo plazo.
7. No se conoce aún si aliskiren tiene efectos beneficiosos en mortalidad, morbilidad cardiovascular y daño a órganos diana.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Rasilez<sup>®</sup>. Ministerio de Sanidad y Consumo.
2. Nota mensual sobre de Uso Humano Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. [http://www.agemed.es/actividad/notaMensual/docs/nota\\_mensual-junio07.pdf](http://www.agemed.es/actividad/notaMensual/docs/nota_mensual-junio07.pdf)
3. Aliskiren for hypertension in adults. Drug Drug Ther Bull. 2008 Oct;46(10):73-6.
4. Oh BH et al. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose dependent antihypertensive efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. Journal of the Am Coll Cardiol 2007;49:1157-63
5. Verdecchia P et al. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. 2007;16(6):381-91.
6. Gradman AH et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dosedependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. Circulation 2005;111:1012-18.
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 Jul 21;370(9583):221-9.
8. Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. Hypertension. 2003 Dec;42(6):1137-43.
9. Villamil A et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. Hypertension 2007;25:217-26.
10. Drummond W, Munger MA, Rafique Essop M et al. Efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy. J Clin Hypertens (Greenwich). 2007 Oct;9(10):742-50.
11. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, Tschöpe D et al. 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 Dec;8(4):190-8.
12. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2008 Jun 5;358(23):2433-46.

RESENTACIONES COMERCIALES	PVP (€)	Dispensación
Rasilez <sup>®</sup> 150 mg 28 comprimidos	26,54	Con Receta Médica
Rasilez <sup>®</sup> 300 mg 28 comprimidos	42,46	Aportación Reducida

Fuente: Nomenclador Digitalis. Ministerio de Sanidad y Consumo. Septiembre 2008.  
DDD: Dosis Diaria Definida. Coste/DDD: Coste tratamiento día calculado con el PVP de todas las especialidades comercializadas.

♦ La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

## POTENCIAL TERAPÉUTICO

 **MODESTA MEJORA**

## Comité Editorial: SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

ISSN: 1576-8287 <http://www.scsalud.es/publicaciones/>  
Dep. Legal: SA 166-2000 **Vindionet (Farmacia/Boletines)**  
**Autores:** Gutiérrez Pérez I \*, Gutiérrez Revilla J.I. \*, Casado Casuso S. \*\*, Sangrador Rasero A \*\*. **Farmacéuticos de Atención Primaria:**  
(\* Gerencia Torrelavega- Reinosa (\*\* Gerencia Santander- Laredo)