

Aliskiren en la práctica clínica: eficacia y seguridad en monoterapia y en combinación

Antonio Coca, Mónica Domenech y Cristina Sierra

Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna General. Instituto Clínico de Medicina y Dermatología. Hospital Clínic (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

Los estudios actualmente publicados para evaluar la efectividad clínica de aliskiren, el primer inhibidor directo de la renina disponible para el tratamiento de la hipertensión arterial, tienen como objetivo primario los efectos antihipertensivos en la presión arterial diastólica en la consulta, tanto en monoterapia como en combinación con otros antihipertensivos, mientras que la tolerabilidad se ha analizado siguiendo los parámetros habituales. Como objetivos secundarios se han analizado los efectos en la presión arterial sistólica y las tasas de normalización de la presión arterial (PA). En este artículo se incluyen resultados de eficacia y seguridad de distintos estudios clínicos en pacientes con hipertensión arterial esencial leve y moderada tratados en monoterapia con aliskiren 75 a 600 mg/día en comparación con placebo y con otros antihipertensivos. Del mismo modo se exponen los resultados de algunos estudios de combinación de aliskiren con hidroclorotiazida, ramipril y amlodipino, a corto y a largo plazo. Merced a su mecanismo de acción consistente en la inhibición directa de la renina, aliskiren ofrece una potente reducción de la PA que se mantiene las 24 h, tanto en monoterapia como combinación, de similar magnitud a la observada con los antihipertensivos disponibles cuando se utilizan a dosis equipotentes. Su tolerabilidad es similar a la del placebo. La combinación de aliskiren con otros antihipertensivos aumenta su eficacia sin incrementar los efectos adversos e incluso puede reducir la tos inducida por los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina y el edema maleolar relacionado con el uso de antagonistas del calcio. El potencial papel terapéutico de aliskiren, como alternativa a cualquier monoterapia o combinado con otros antihipertensivos, abre una nueva expectativa para el tratamiento y el control de la hipertensión arterial, así como para una más eficiente protección orgánica.

Palabras clave: Aliskiren. Inhibidores directos de la renina. Hipertensión arterial.

Correspondencia: Prof. A. Coca.
Unidad de Hipertensión. Instituto de Medicina y Dermatología (ICMID).
Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: acoca@clinic.ub.es

Aliskiren in Clinical Practice: Safety and Efficacy in Mono- and Combination Therapy

Recently published studies evaluating the efficacy of aliskiren, the first direct renin inhibitor available to treat hypertension, have focused on the effects of this drug on office diastolic blood pressure (DBP), when given either as monotherapy or in association with other antihypertensive drugs. Safety and tolerability were analyzed using standard parameters. The effects on systolic blood pressure (SBP) and on blood pressure (BP) control rates have been addressed as secondary objectives. This article provides a short review of the efficacy and safety of aliskiren reported in clinical trials. The studies were performed in patients with mild-to-moderate essential hypertension treated with different doses (from 75 to 600 mg a day) of aliskiren given once daily as monotherapy and comparisons were made with placebo or other antihypertensive drugs. Studies of the short- and long-term effects of combining aliskiren with hydrochlorothiazide, ramipril or amlodipine are also described. As a consequence of its mechanism of direct renin inhibition, aliskiren markedly reduces BP throughout the 24-hour period, in both monotherapy and combination therapy. The magnitude of the BP reduction is similar to that observed with other antihypertensive drugs when used at equipotent doses. Drug tolerability is similar to that of placebo. The combination of aliskiren with other antihypertensive drugs enhances their efficacy without increasing adverse effects and can even reduce cough induced by angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and ankle edema induced by calcium channel blockers. The potential therapeutic role of aliskiren, as an alternative to monotherapy with other antihypertensives or given in combination with them, opens a new chapter in the treatment and control of hypertension as well as in the more effective protection of vital organs.

Key words: Aliskiren. Direct renin inhibitors. Essential hypertension.

ABREVIATURAS

- A-I: angiotensina I.
- ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.
- ARP: actividad de renina plasmática.
- FDA: Food and Drug Administration.
- HCTZ: hidroclorotiazida.
- HTA: hipertensión arterial.
- IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.
- MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 h.
- PA: presión arterial.
- PAD: presión arterial diastólica.
- PAS: presión arterial sistólica.
- PCRs: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

INTRODUCCIÓN

La introducción del grupo de fármacos inhibidores de la actividad de la renina, entre los cuales se cuenta aliskiren, marca el inicio de una nueva era en el enfoque terapéutico de la hipertensión arterial (HTA), en forma similar a lo que ocurrió en su época con captopril y losartán; por tanto, es importante conocer el efecto de este nuevo medicamento en los parámetros clínicos elementales, tanto los debidos a los propios mecanismos hemodinámicos de reducción de presión arterial como a sus efectos no hemodinámicos, es decir, los conocidos como pleiotrópicos. La renina es

una proteína de acción proteolítica que actúa en el angiotensinógeno y lo transforma en angiotensina I (A-I), y así se inicia la cascada del sistema renina-angiotensina. Aliskiren se une a un sitio de la molécula de renina e inhibe la transformación del angiotensinógeno en A-I, con lo que inhibe directamente su producción y, por tanto, la evolución ulterior del sistema enzimático¹.

La búsqueda de un inhibidor de la renina, el elemento más alto en el eje renina-angiotensina-aldostrona, se inició ya con el descubrimiento de dicho sistema en 1956. La gran diferencia de estos nuevos fármacos, de los que aliskiren es el primero introducido en la clínica, radica en que si bien aumentan la concentración de renina plasmática del mismo modo que los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), este hecho no se traduce en un aumento compensatorio de la actividad de renina plasmática (ARP), pues ésta se encuentra inhibida (fig. 1). Aunque el significado biológico de este hecho está por esclarecer no cabe duda de que abre unas interesantes perspectivas a la investigación cardiovascular.

Los estudios dirigidos a evaluar la efectividad clínica de aliskiren, siguiendo las recomendaciones de la Food and Drug Administration (FDA) y las normas europeas, han tenido como objetivo primario la medición, en la consulta, de la presión arterial diastólica (PAD) mediante esfigmomanómetro o monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 h (MAPA), y como objetivos secundarios y medidas exploratorias: presión arterial sistólica (PAS), índice de pacientes que responden al tratamiento, tasas de control (normalización) de la presión arterial (PA), ARP, concentra-

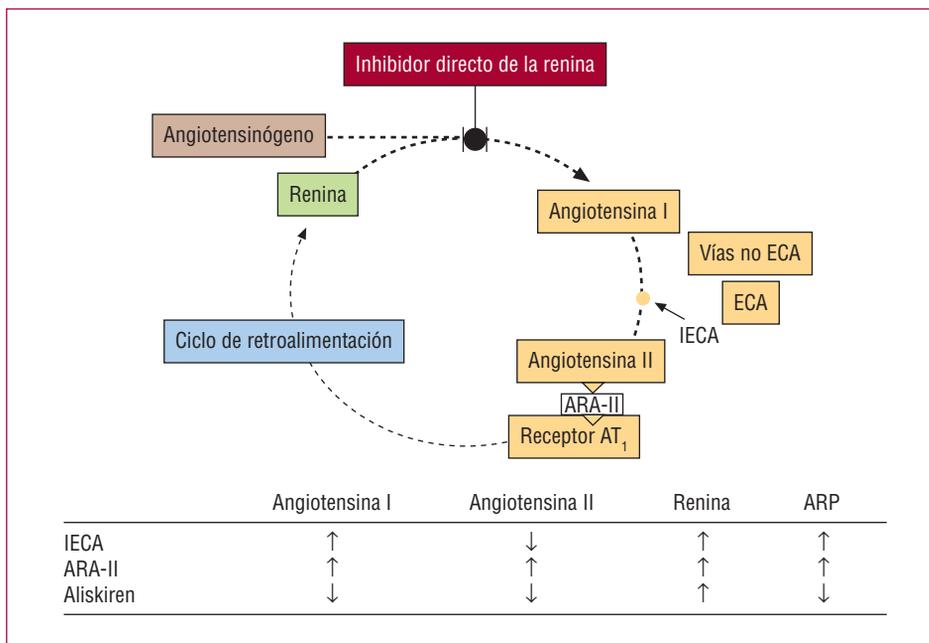


Fig. 1. A diferencia de los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), aliskiren no induce elevaciones compensatorias de la actividad de renina plasmática (ARP). Modificado de Wood et al¹.

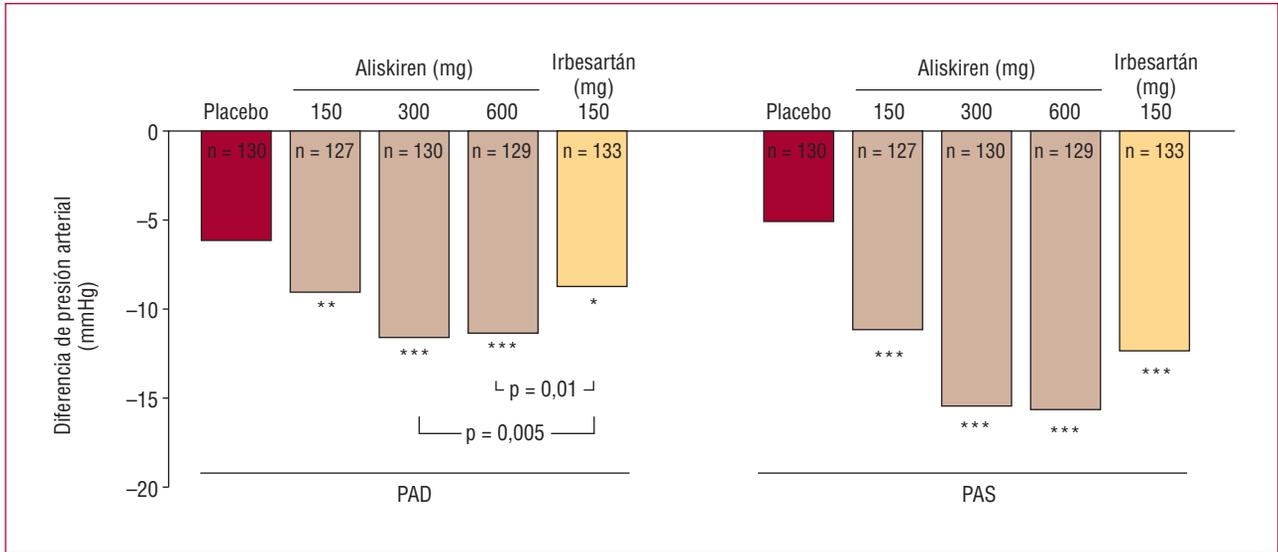


Fig. 2. Descenso medio de la presión arterial diastólica (PAD) y sistólica (PAS) a las 8 semanas de tratamiento con distintas dosis de aliskiren en monoterapia, en comparación con 150 mg de irbesartán y placebo. Modificado de Gradman et al². * $p < 0,02$ en comparación con el placebo. ** $p < 0,005$. *** $p < 0,001$ en comparación con el placebo.

ciones de renina y aldosterona en plasma, distensibilidad arterial, proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRs), marcadores inflamatorios, biomarcadores de trombosis y coagulación y disfunción endotelial.

Los resultados de los estudios de hipertensión arterial se han evaluado desde estos distintos puntos de vista. Este artículo se centrará en los aspectos relacionados con la eficacia y la seguridad de aliskiren administrado en monoterapia y en combinación con distintos antihipertensivos.

EFICACIA DE ALISKIREN EN MONOTERAPIA

La eficacia de aliskiren en monoterapia se ha evaluado mediante estudios de respuesta antihipertensiva a diferentes dosis (estudios dosis-respuesta) y estudios en subgrupos de pacientes distribuidos por edad y sexo cuyo objetivo ha sido definir y determinar la dosis idónea para uso clínico. Gradman et al² diseñaron un estudio dosis-respuesta multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y un fármaco activo de referencia (ARA-II), con el objetivo de evaluar la eficacia antihipertensiva de aliskiren en grupos paralelos. Se incluyó a 652 pacientes con HTA de grados 1 y 2 (leve y moderada), definida por cifras de PAD en sedestación ≥ 95 mmHg y < 110 mmHg. Tras un período de placebo de entre 2 y 4 semanas, se asignó a los pacientes de forma aleatoria a cinco posibles grupos de tratamiento en dosis única diaria: aliskiren de 150 mg ($n = 127$), aliskiren 300 mg ($n = 130$), aliskiren 600 mg ($n = 130$), irbesartán 150 mg ($n = 134$) o placebo ($n = 131$) durante 8 semanas. En comparación con el grupo placebo, aliskiren a dosis de 150, 300 y 600 mg/día redujo las cifras medias de PAD en $-2,94$ ($p =$

$0,004$), $-5,43$ ($p < 0,0001$) y $-5,16$ mmHg ($p < 0,0001$), respectivamente. Por su parte, irbesartán 150 mg también indujo una reducción significativa de la PAD de $-2,54$ mmHg ($p = 0,013$) en comparación con placebo. No se observaron diferencias entre las dosis de 150 mg/día de irbesartán y aliskiren, pero la dosis de 300 mg/día de aliskiren fue más efectiva que la de 150 mg/día de irbesartán en la reducción de la PAD tras 8 semanas de tratamiento ($p < 0,01$). En cuanto a la PAS, aliskiren a dosis de 150, 300 y 600 mg/día fue más eficaz que el placebo y la redujo en $-6,07$ ($p = 0,0004$), $-10,47$ ($p < 0,0001$) y $-10,44$ mmHg ($p < 0,0001$), respectivamente. Irbesartán a dosis de 150 mg también fue más eficaz que el placebo en la reducción de la PAD, con un descenso de $-7,21$ mmHg ($p < 0,0001$). Como puede observarse en la figura 2, la dosis de 600 mg no aumentó el efecto antihipertensivo respecto a la dosis de 300 mg, mientras que se asoció a una mayor incidencia de efectos adversos, por lo que se concluyó que las dosis de 150 y 300 mg de aliskiren son las apropiadas para el uso clínico.

En relación con los subgrupos de edad y sexo, otro estudio demostró que la efectividad de aliskiren respecto al descenso de PAS y PAD y al control de ambos parámetros es similar en pacientes menores y mayores de 65 años, así como en varones y mujeres, sin diferencias significativas entre subgrupos³.

EFICACIA DE ALISKIREN EN ESTUDIOS COMPARATIVOS Y EN COMBINACIÓN

Debido a la necesidad de la terapia combinada en más del 60% de los hipertensos para conseguir el control estricto de la presión, los estudios del efecto an-

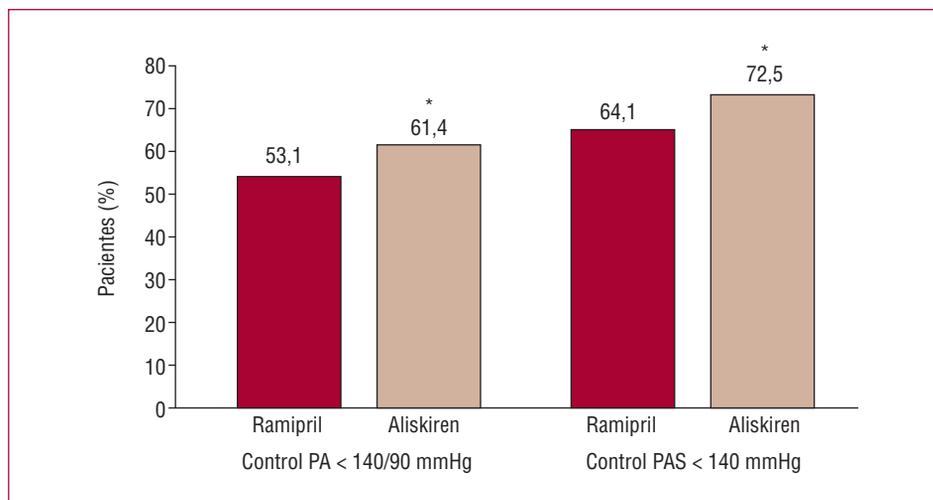


Fig. 3. Tasas de control estricto de la presión arterial (PA < 140/90 mmHg) y de control de la presión arterial sistólica (PAS) tras el tratamiento durante 6 meses con aliskiren en monoterapia o con hidroclorotiazida, en comparación con el tratamiento basado en ramipril en monoterapia o con hidroclorotiazida. Modificado de Andersen et al⁴. *p < 0,05 en comparación con ramipril.

tihipertensivo de aliskiren en combinación con otros tipos de antihipertensivos son de gran importancia para la práctica clínica habitual. En un estudio a doble ciego, aleatorizado, Andersen et al⁴ compararon la eficacia antihipertensiva de aliskiren y ramipril en dosis equipotentes. Tras una fase inicial de 4 semanas de placebo, se aleatorizó a 842 pacientes con hipertensión de grados 1 y 2 (leve a moderada) a dos ramas de tratamiento activo: un grupo recibió inicialmente aliskiren a dosis de 150 mg/día en monoterapia y el comparador recibió ramipril 5 mg/día en monoterapia. Las dosis de ambos fármacos en monoterapia se incrementaron a las 4 semanas para conseguir el control de la PA (aliskiren 150-300 mg/día frente a ramipril 5-10 mg/día). Cuando fue necesario se asoció hidroclorotiazida (HCTZ) a dosis de 12,5 y 25 mg/día hasta obtener el control óptimo de la PA a las 26 semanas de seguimiento. Como se aprecia en la figura 3, aliskiren, en monoterapia o en combinación con HCTZ, en las mismas condiciones de uso, fue más efectivo que ramipril en el control de la PAD y más aún en el control de la PAS: a las 26 semanas de seguimiento se logró un control estricto de los pacientes, definido por el logro de cifras < 140/90 mmHg, en el 61,4% de los pacientes tratados con aliskiren, frente al 53% de los pacientes tratados con ramipril (p < 0,05). Por su parte, el control estricto de la PAS (< 140 mmHg), en el 72,5% de los pacientes de la rama de aliskiren frente al 64,1% de los pacientes tratados con ramipril (p < 0,05).

En otro estudio a doble ciego, Uresin et al⁵ incluyeron un grupo de 837 pacientes con HTA y diabetes mellitus tipo 2 para comparar la eficacia de aliskiren y ramipril en dosis equipotentes. Tras un período previo de «lavado» del tratamiento anterior y placebo simple ciego, cuyo fin era determinar la PA basal y la idoneidad de los pacientes, se los asignó en forma aleatoria a tres grupos de tratamiento activo: aliskiren 150 mg, ramipril 5 mg o la combinación de aliskiren 150 mg más

ramipril 5 mg. Tras 4 semanas de tratamiento, se ajustaron las dosis (aliskiren 300 mg, ramipril 10 mg o aliskiren 300 mg más ramipril 10 mg, todos administrados en dosis única diaria), durante 4 semanas más. El cambio respecto a la situación basal de la PAD fue el criterio principal de valoración. En la figura 4 se aprecia que en todos los grupos se produjo un descenso significativo tanto de la PAD como de la PAS respecto a la situación basal, aunque la reducción fue significativamente mayor con aliskiren en monoterapia (-11,3/-14,7 mmHg) y con la combinación aliskiren-ramipril (-12,8/-16,6 mmHg; p < 0,05) que con el tratamiento de ramipril en monoterapia (-10,7/-12 mmHg; p < 0,05). El análisis aislado del subgrupo de pacientes con hipertensión moderada mostró la misma tendencia, también con una diferencia significativa⁵.

La eficacia y la seguridad del uso de diuréticos tiacídicos combinados con IECA y ARA-II han sido ampliamente probadas, por lo que su uso clínico es muy frecuente. Villamil et al⁶ evaluaron los efectos antihipertensivos de la combinación de aliskiren con distintas dosis de HCTZ y lo compararon con placebo y con HCTZ en monoterapia. Como se puede apreciar en la figura 5, las combinaciones de aliskiren 75 mg-HCTZ 6,25 mg, aliskiren 150 mg-HCTZ 12,5 mg y aliskiren 300 mg-HCTZ 25 mg produjeron reducciones significativas de la PAD en comparación con placebo (p < 0,0001) y en comparación con cada fármaco en monoterapia (p < 0,05), demostrando un potente efecto sinérgico. Los mismos resultados se observaron al analizar los efectos en la PAS, tanto en el total de la muestra como en el subgrupo de pacientes con hipertensión moderada (grado 2). La conclusión fue que la combinación aliskiren-HCTZ administrada en dosis única diaria tiene un efecto potente y sinérgico en el control de la PA.

Con respecto a los inhibidores de los canales de calcio, un estudio realizado por Drummond et al⁷, en un

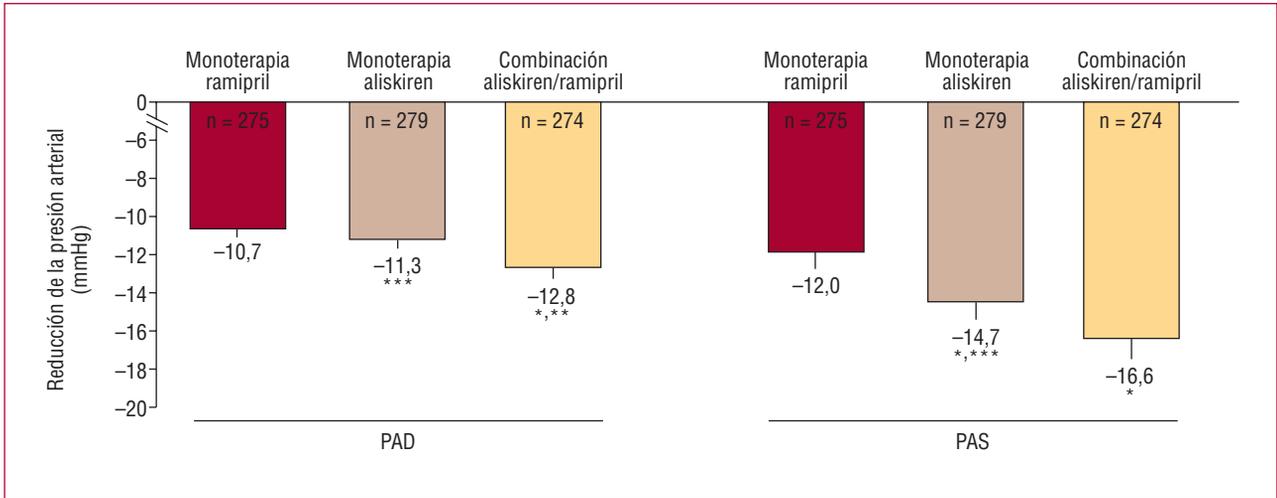


Fig. 4. Reducción media de la presión arterial diastólica (PAD) y sistólica (PAS) tras 8 semanas de tratamiento con ramipril 5-10 mg/día en monoterapia, aliskiren 150-300 mg/día en monoterapia, y la combinación de aliskiren 300-ramipril 10 mg/día. Se observa un discreto efecto aditivo antihipertensivo con el uso de la combinación. Modificado de Uresin et al⁵. *p < 0,05 para superioridad en comparación con el tratamiento con ramipril. **p < 0,05 para superioridad en comparación con el tratamiento con aliskiren. ***p < 0,05 para no inferioridad respecto al tratamiento con aliskiren en comparación con el tratamiento con ramipril en monoterapia.

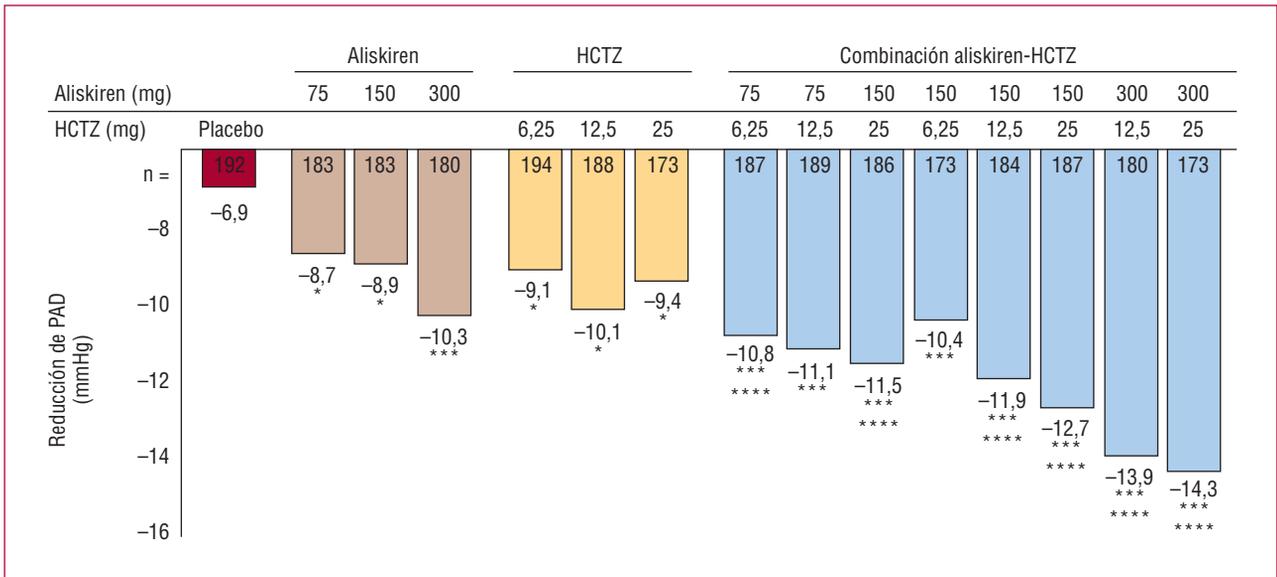


Fig. 5. Reducción media de la presión arterial diastólica (PAD) tras el tratamiento con distintas dosis de aliskiren en monoterapia (75-300 mg/día), hidroclorotiazida (HCTZ) en monoterapia (6,25-25 mg/día) y la asociación de todas las combinaciones de dosis de aliskiren con HCTZ. Las combinaciones aliskiren 300-HCTZ 12,5 y aliskiren 300-HCTZ 25 obtienen las mayores reducciones de la PAD, significativamente mayores que las conseguidas por las dosis máximas de los fármacos en monoterapia. Modificado de Villamil et al⁶. *p < 0,05. **p < 0,001. ***p < 0,0001 aliskiren, HCTZ o su combinación comparado con placebo. ****p < 0,05 combinación de aliskiren-HCTZ comparada con cada fármaco en pauta de monoterapia.

grupo de sujetos hipertensos, comparó los efectos de aliskiren y amlodipino en monoterapia y su combinación. Tras 4 semanas de placebo y un período de 4 semanas de tratamiento con amlodipino 5 mg/día en monoterapia, los pacientes no controlados (PA ≥ 140/90 mmHg) con este tratamiento (n = 545) fueron aleatorizados a tres grupos: continuar con la monoterapia de amlodipino 5 mg, monoterapia de amlodipino a dosis

de 10 mg o recibir la combinación de aliskiren 150 mg y amlodipino 5 mg durante 6 semanas. El análisis de eficacia reveló un significativo mayor descenso de la PAD (-8,46 mmHg; p = 0,0005) y de la PAS (-10,98 mmHg; p < 0,0001) con la terapia combinada, en comparación con la monoterapia con amlodipino 5 mg. La figura 6 también muestra que las reducciones de PA obtenidas con la terapia combinada fueron mayores

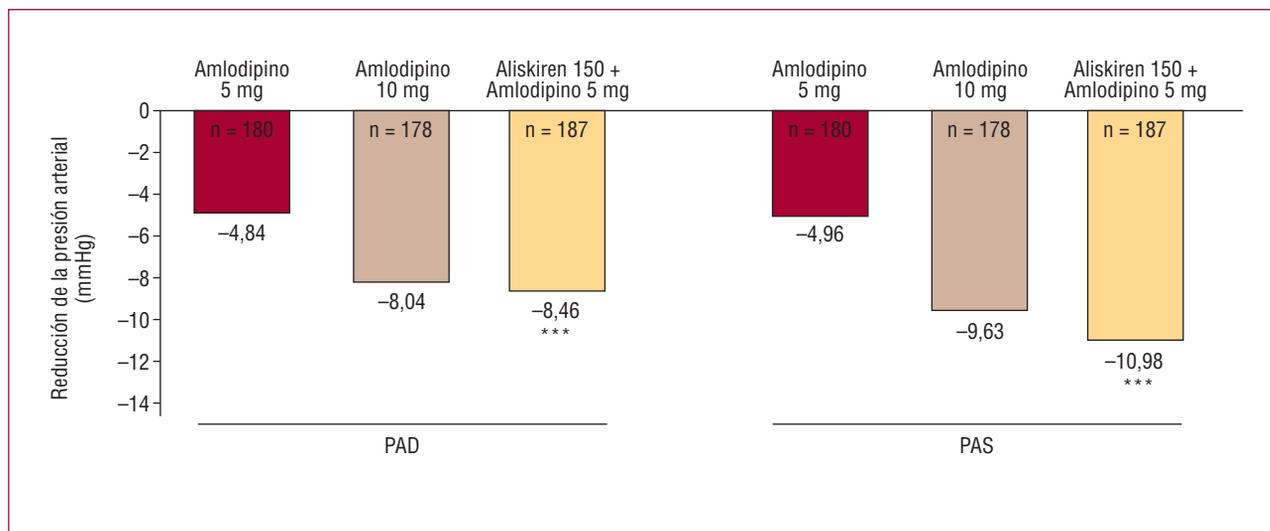


Fig. 6. Reducción media de la presión arterial diastólica (PAD) y sistólica (PAS) tras 10 semanas de tratamiento con amlodipino 5 mg/día en monoterapia, amlodipino 10 mg/día en monoterapia y de la combinación aliskiren 150-amlodipino 5 mg/día en administración única diaria por la mañana. Aliskiren aporta una reducción adicional de PAD cuando se asocia a 5 mg de amlodipino, de similar magnitud a la observada con el aumento de dosis de amlodipino a 10 mg/día. Modificado de Drummond et al⁷. *** $p < 0,001$ en comparación con amlodipino 5 mg.

(aunque no significativas) que las reducciones obtenidas con el incremento de la dosis de amlodipino a 10 mg. No obstante, para la misma eficacia se observó mayor frecuencia de casos de edema maleolar en los pacientes que recibieron 10 mg de amlodipino que en los que recibieron la combinación de aliskiren 150 y amlodipino 5 mg (el 11,2 frente al 2,1%). Por todo ello los autores concluyen que la inclusión de aliskiren en la pauta terapéutica es una alternativa bien tolerada frente al aumento de la dosis del antagonista del calcio en pacientes cuya respuesta a dosis bajas de este tipo de fármacos no es suficiente⁷.

ESTUDIOS DE CONTROL DE PRESIÓN DURANTE 24 HORAS

A pesar de la importancia de conocer el efecto de los fármacos antihipertensivos en el perfil circadiano de la presión y la eficacia en la reducción de los distintos componentes durante el periodo completo de monitorización de 24 h, periodo diurno o de actividad, y periodo nocturno o de descanso, se han publicado muy pocos estudios en los que se haya evaluado la PA con monitorización de 24 h. Probablemente ello es consecuencia de que la FDA estadounidense no lo tiene como un requisito para la aprobación de nuevos fármacos antihipertensivos. No obstante, en un estudio realizado por Oh et al⁸ se pudo comprobar que el tratamiento con aliskiren durante 8 semanas redujo tanto la PAS como la PAD manteniendo el perfil circadiano. La figura 7 muestra la preservación del perfil de la PAS con aliskiren.

EFICACIA A LARGO PLAZO Y PERSISTENCIA DEL EFECTO

La eficacia y la tolerabilidad a largo plazo de aliskiren, con la combinación optativa de HCTZ, se evaluó en un estudio de 12 meses de duración, abierto, aleatorizado y controlado con placebo, al que se añadió un período de retirada del fármaco para los pacientes que siguieron con aliskiren en monoterapia a los 11 meses⁹. Se dividió a los pacientes con HTA de grados 1 y 2 (media de PAD en sedestación entre 90 y 109 mmHg) en dos grupos para recibir aliskiren 150 mg ($n = 1.178$) o aliskiren 300 mg ($n = 773$) una vez al día, tras un período de «lavado» sin fármacos de 2 a 4 semanas. Se permitió ajustar el tratamiento al segundo mes, de modo que a los pacientes aleatorizados a aliskiren 150 mg se les incrementó la dosis a 300 mg o se asoció HCTZ a dosis de 12,5 a 25 mg cuando fue necesario para conseguir el control de la presión. En el mes 11 se dividió al subgrupo de pacientes que se mantenían con monoterapia con aliskiren para seguir con este fármaco ($n = 132$) o para recibir placebo ($n = 129$), durante una fase de retirada a doble ciego de 4 semanas. En la figura 8 se puede apreciar el diseño del estudio. Al mes 11, los valores medios de presión arterial (PAS/PAD) se redujeron respecto a la situación basal en $-17,5/-12,4$ y $-18,8/-13,3$ mmHg en los grupos inicialmente asignados a aliskiren 150 y 300 mg, respectivamente. En el 45% de los pacientes fue necesario asociar HCTZ; las reducciones de PA en estos pacientes al final del estudio fueron comparables con las de los que respondieron a la monoterapia con aliskiren

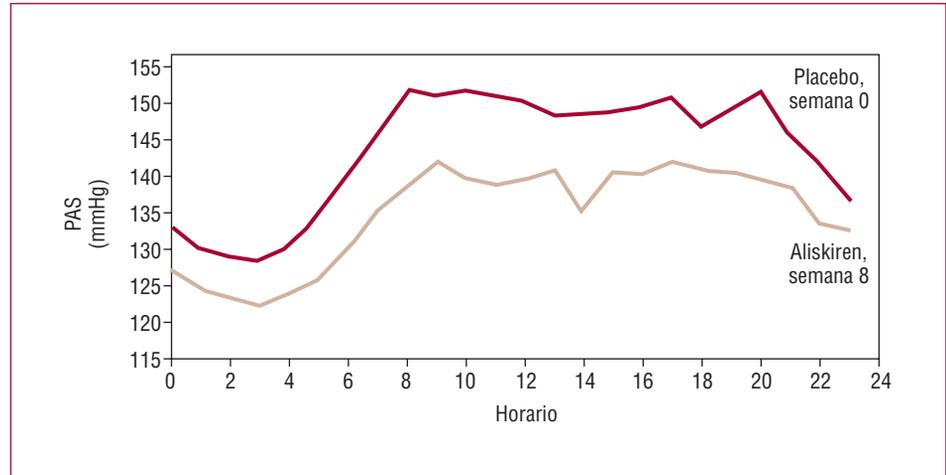


Fig. 7. Preservación del perfil de la presión arterial sistólica (PAS) tras el tratamiento durante 8 semanas con aliskiren 150-300 mg/día. Modificado de Oh et al⁸.

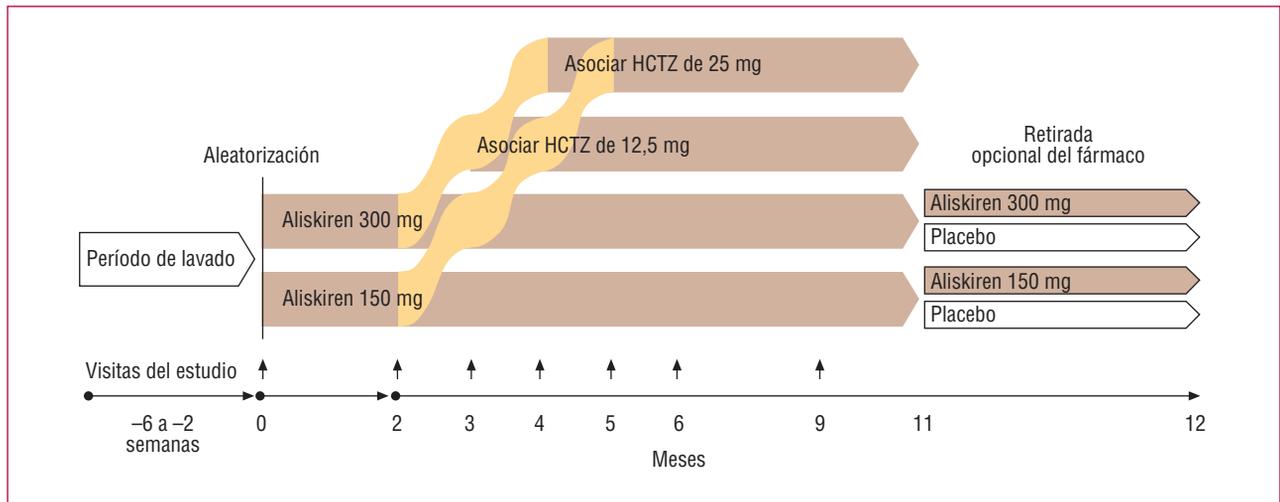


Fig. 8. Eficacia a largo plazo de aliskiren, tanto en monoterapia como en combinación con hidroclorotiazida (HCTZ). Diseño del estudio de 12 meses de duración, abierto y aleatorizado, con un período de retirada opcional para los pacientes que se mantienen en monoterapia a los 11 meses, tras lo que son aleatorizados a su dosis habitual de aliskiren (150 o 300 mg/día) o a placebo durante 1 mes. Modificado de Sica et al⁹.

(-18,7/-12,1 mmHg). Estos resultados confirman que aliskiren es eficaz como tratamiento a largo plazo de la HTA esencial, tanto en monoterapia como en combinación con hidroclorotiazida (fig. 9).

Tras el período de retirada a los 11 meses, los pacientes que tomaban placebo experimentaron un aumento gradual de la PA; en cambio, en los pacientes del grupo que tomó aliskiren las reducciones conseguidas previamente se mantuvieron y al final del período de retirada se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos (5,99/3,87 mmHg; $p < 0,0001$)⁹.

Con el objetivo de evaluar los efectos del olvido de una dosis del antihipertensivo, se incluyó un grupo de 654 pacientes hipertensos con una media de PAD basal por MAPA de 24 h > 85 mmHg. Los pacientes fueron aleatorizados en modo doble ciego a un tratamiento

con aliskiren 300 mg ($n = 155$), ramipril 10 mg ($n = 152$) o irbesartán 300 mg ($n = 171$) durante 8 semanas. En la última semana de este periodo los pacientes de cada grupo a su vez fueron aleatorizados a recibir una dosis de placebo («olvido de dosis») el día 42 o el día 47. Al día siguiente del «olvido de dosis» se realizó nueva MAPA de 24 h para evaluar el posible cambio de presión. En la figura 10 puede apreciarse que los pacientes tratados con aliskiren presentaron un aumento de su valor promedio de PAS/PAD de 24 h significativamente inferior (de 1/0,7 mmHg) en comparación con los tratados con ramipril (4/2,6 mmHg; $p < 0,0001$) o con irbesartán (3,6/2,2 mmHg; $p < 0,01$). Debido a estas diferencias de presión tras el «olvido de una dosis», en un mayor número de pacientes tratados con aliskiren se mantuvo el efecto antihipertensivo en comparación con los tratados con ramipril o irbesartán. La

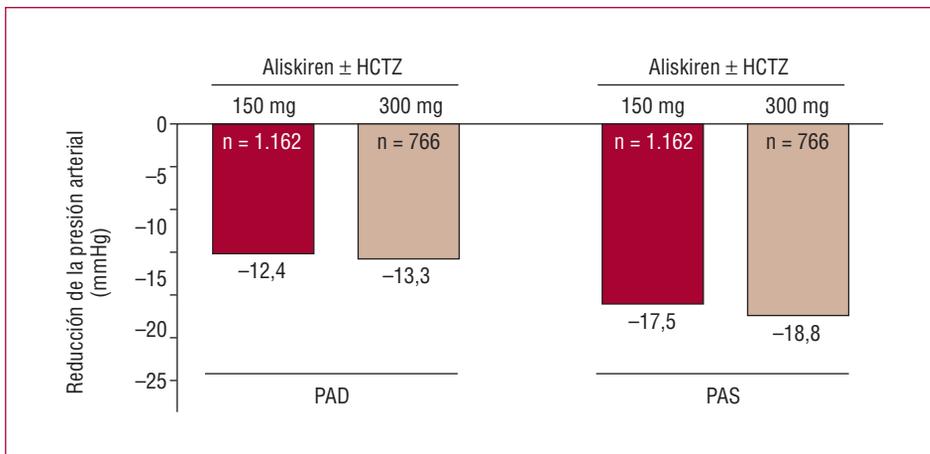


Fig. 9. Cambio medio de presión arterial respecto a la situación basal tras 11 meses de tratamiento. Pacientes agrupados en función de la dosis inicial de aliskiren a la que fueron aleatorizados, con independencia de la dosis de HCTZ o de la situación de monoterapia al final del estudio. Modificado de Sica et al⁹.

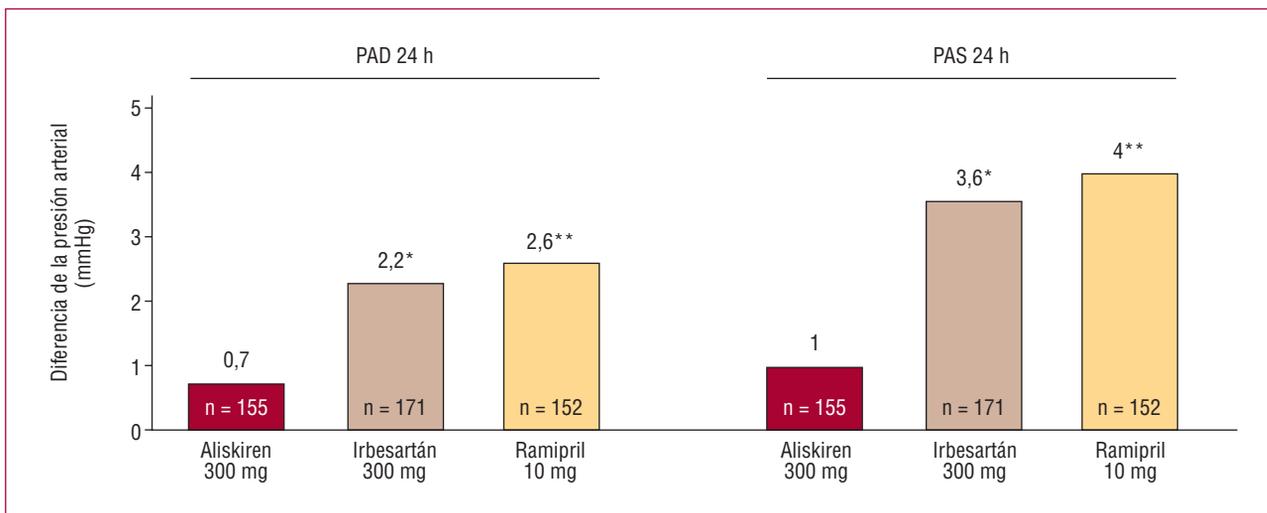


Fig. 10. Cambios del valor promedio de la presión arterial diastólica (PAD) y sistólica (PAS) obtenido por MAPA de 24 h tras el «olvido de una dosis» de aliskiren 300 mg en comparación con ramipril 10 mg o irbesartán 300 mg en administración única diaria por la mañana. Puede observarse que el aumento medio de PAD y PAS a las 24 h del olvido de una dosis es significativamente inferior en los tratados con aliskiren que en los tratados con ramipril o con irbesartán. Modificado de Palatini et al¹⁰. *p < 0,01 en comparación con aliskiren. **p < 0,0001 en comparación con aliskiren.

PAS/PAD de 24 h no se modificó significativamente en el 90,6/90,8% de los pacientes tratados con aliskiren, frente al 72,5/77,2% de los tratados con irbesartán o el 63,6/65,4% de los que recibieron ramipril¹⁰.

En resumen, a tenor de los datos publicados hasta el momento, se puede afirmar que aliskiren en monoterapia o en combinación con otros antihipertensivos, particularmente diuréticos tiacídicos y antagonistas del calcio dihidropiridínicos, es un fármaco eficaz en el control de la PA a lo largo de las 24 h, con potencia similar a la de los antihipertensivos conocidos cuando se utilizan a dosis equipotentes, cuya larga vida media garantiza el mantenimiento del control de presión tras el olvido ocasional de alguna dosis.

ESTUDIOS DE SEGURIDAD

Con respecto a la incidencia de efectos adversos, graves y no graves, no hay diferencias estadísticamente significativas entre placebo y dosis terapéuticas de aliskiren; sólo con dosis de 600 mg del fármaco se observó un aumento del número de pacientes que presentaron diarrea (tabla 1). Es importante destacar que, en el grupo de pacientes con regímenes de aliskiren de 150 mg y 300 mg, disminuyó la incidencia de cefalea en comparación con placebo³.

Por otra parte, en un estudio en que se comparó a tres grupos de pacientes, quienes recibieron monoterapia con ramipril, monoterapia con aliskiren o la com-

TABLA 1. Efectos adversos referidos para las distintas dosis de aliskiren en comparación con placebo

	Placebo (n = 781)	Aliskiren 75 mg (n = 478)	Aliskiren 150 mg (n = 774)	Aliskiren 300 mg (n = 768)	Aliskiren 600 mg (n = 296)
Cualquier EAG, n (%)	5 (0,6)	3 (0,6)	3 (0,4)	4 (0,5)	1 (0,3)
Cualquier EA, n (%)	314 (40,2)	193 (40,4)	290 (37,5)	309 (40,2)	130 (43,9)
Interrupción de tratamiento por EA, n (%)	27 (3,5)	8 (1,7)	12 (1,6)	20 (2,6)	5 (1,7)
Acontecimientos adversos, referidos por el 2% o más de los pacientes de cualquier grupo, n (%)					
Cefalea	68 (8,7)	31 (6,5)	42 (5,4) ^a	44 (5,7) ^a	15 (5,1)
Nasofaringitis	45 (5,8)	34 (7,1)	33 (4,3)	29 (3,8)	5 (1,7) ^b
Diarrea	9 (1,2)	6 (1,3)	9 (1,2)	18 (2,3)	28 (9,5) ^c
Mareos	17 (2,2)	6 (1,3)	9 (1,2)	19 (2,5)	8 (2,7)
Cansancio	12 (1,5)	11 (2,3)	5 (0,6)	13 (1,7)	7 (2,4)
Infección de las vías respiratorias superiores	12 (1,5)	4 (0,8)	7 (0,9)	13 (1,7)	7 (2,4)
Edema periférico	5 (0,6)	5 (1)	6 (0,8)	7 (0,9)	6 (2)
Estreñimiento	5 (0,6)	5 (1)	1 (0,1)	5 (0,7)	6 (2)

EA: efectos adversos; EAG: efectos adversos graves.

Modificado de Weir et al³.^ap < 0,05 en comparación con el placebo^bp < 0,01 en comparación con el placebo^cp < 0,0001 en comparación con el placebo

binación de ambos fármacos, se observó la aparición de acontecimientos adversos en un tercio de los pacientes, aproximadamente, en los tres grupos de tratamiento. Los pacientes del grupo ramipril experimentaron tos con mayor frecuencia que los demás pacientes, como suele ocurrir con el tratamiento basado en IECA. Sin embargo, un hecho interesante es que la incidencia de tos fue menor en el grupo tratado con la combinación de fármacos, en el cual los efectos adversos no se presentaron en más del 3% de los pacientes. Durante el estudio no hubo ninguna muerte, raramente se presentaron acontecimientos adversos graves y, cuando ocurrieron, la incidencia se distribuyó en los tres grupos por igual⁵.

Finalmente, ya hemos mencionado previamente que, para una eficacia antihipertensiva similar, se observó mayor frecuencia de casos de edema maleolar en los pacientes que recibieron 10 mg de amlodipino que en los que recibieron la asociación de aliskiren 150 con amlodipino 5 mg (el 11,2 frente al 2,1%). La combinación de aliskiren y dosis bajas de amlodipino es una alternativa bien tolerada y mejor que el aumento de la dosis del antagonista del calcio en pacientes no respondedores⁷.

EFFECTO EN LOS COMPONENTES DEL SISTEMA RENINA EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

Aliskiren, como inhibidor del sistema renina-angiotensina, y HCTZ inducen un aumento compensador de la concentración de renina plasmática, en relación directa con la dosis utilizada de dichos fármacos. El uso combinado de aliskiren e HCTZ produce, como es de prever, un aumento sinérgico de las concentraciones de renina plasmática (fig. 11). Sin embargo, al

evaluar la ARP se observa que el aumento de dicha actividad se produce únicamente con la monoterapia de HCTZ, pero no con el tratamiento con aliskiren¹¹. Probablemente el aspecto más interesante es el hecho de que al combinar aliskiren e HCTZ se minimiza el incremento de ARP inducido por el diurético tiazídico (fig. 12). Este aspecto fisiopatológico puede ser muy relevante al tomar en consideración los efectos pleiotrópicos de la renina en la inducción de crecimiento celular y fibrosis. En cualquier caso, estas interesantes hipótesis deberán ser probadas en ulteriores estudios, pues en este momento es únicamente terreno de especulación.

CONCLUSIONES

Mediante su mecanismo de acción, consistente en la inhibición directa de la renina, aliskiren ofrece una potente reducción de la presión arterial que se prolonga más allá de las 24 h, tanto en monoterapia como en terapia combinada con diuréticos tiazídicos o antagonistas del calcio dihidropiridínicos. La magnitud de la reducción de la PA es similar a la observada con los antihipertensivos disponibles cuando se utilizan a dosis equipotentes y su tolerabilidad es similar a la del placebo. La combinación de aliskiren a dosis de 150 o 300 mg/día y otros fármacos antihipertensivos aumenta su eficacia sin incrementar los efectos adversos e incluso puede reducir la tos inducida por IECA y el edema maleolar relacionado con el uso de antagonistas del calcio dihidropiridínicos. Aliskiren inhibe eficazmente la ARP aun cuando la concentración de renina en plasma aumenta. El potencial papel terapéutico de aliskiren en el tratamiento antihipertensivo de primera opción, como alternativa a la monoterapia con los fármacos actuales o en combinación con IECA y ARA-II,

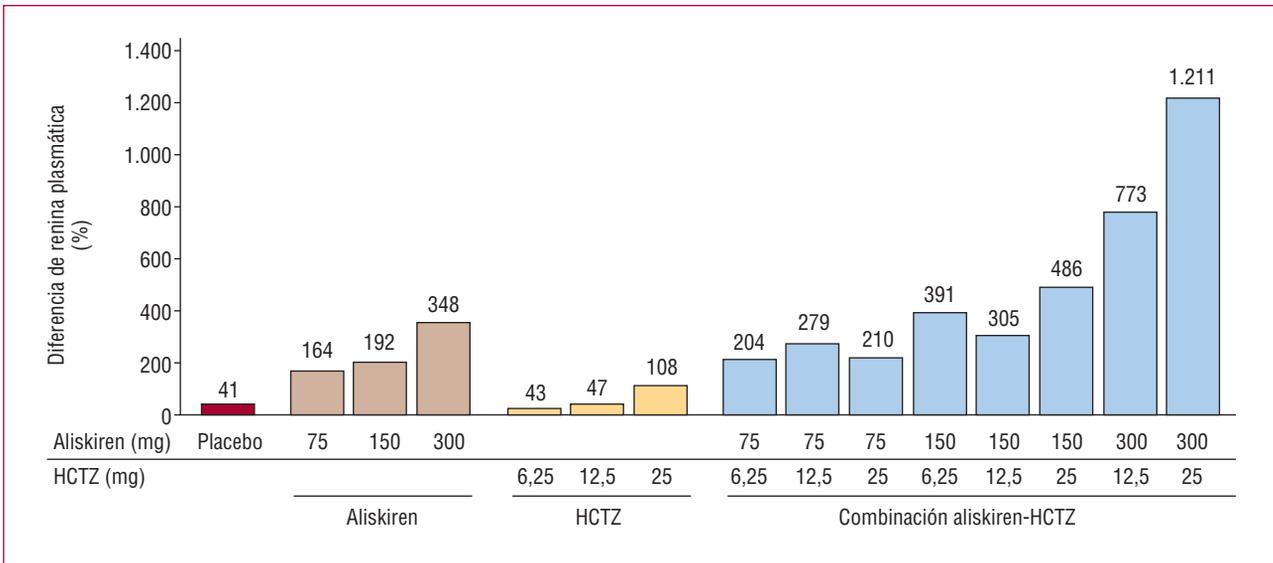


Fig. 11. Aliskiren aumenta la concentración de la renina plasmática y potencia la elevación inducida por el uso de hidroclorotiazida (HCTZ) en los pacientes con hipertensión arterial esencial. La figura muestra el cambio medio porcentual de la concentración de renina plasmática inducido por el tratamiento con aliskiren en monoterapia (75-300 mg/día), HCTZ en monoterapia (6,25-25 mg/día), todas las combinaciones de dosis de aliskiren con HCTZ y el placebo. Modificado de Calhoun et al¹¹.

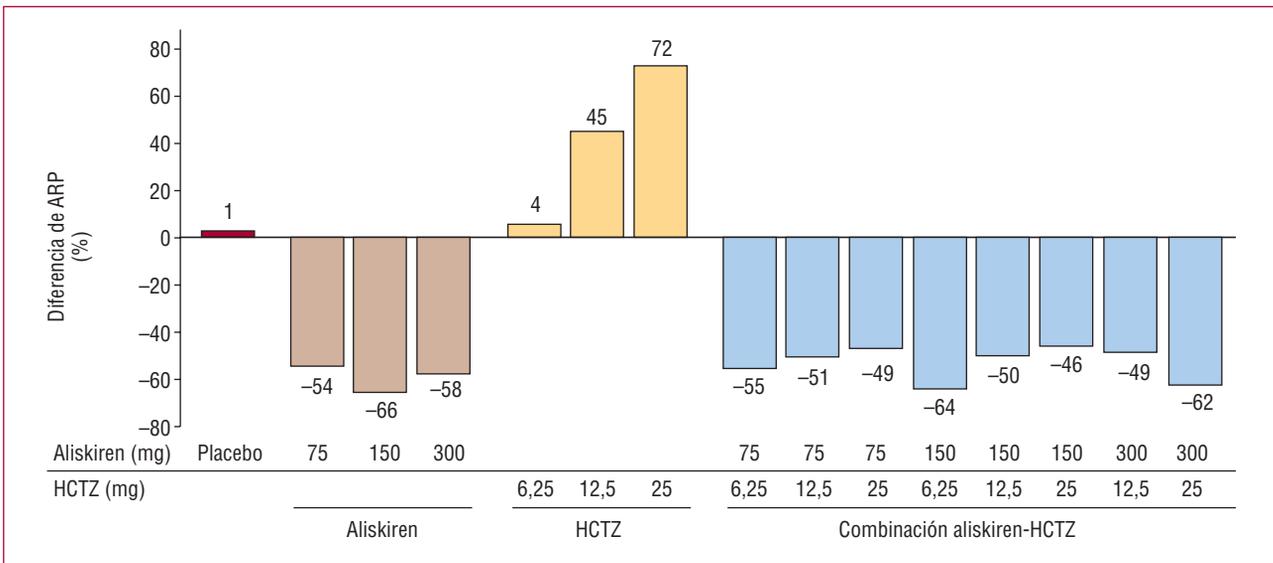


Fig. 12. Aliskiren neutraliza el aumento de la actividad de renina plasmática (ARP) inducido por la hidroclorotiazida (HCTZ) cuando se usa en combinación. La figura muestra el cambio medio porcentual de la ARP inducido por el tratamiento con aliskiren en monoterapia (75-300 mg/día), HCTZ en monoterapia (6,25-25 mg/día), todas las combinaciones de dosis de aliskiren con HCTZ y el placebo. Modificado de Calhoun et al¹¹.

es objeto de investigaciones en curso. También sus efectos en la protección de los órganos diana de la HTA es objeto de investigación en estudios clínicos de prevención de morbilidad y mortalidad, que son también tratados en detalle en este número monográfico. En cualquier caso, aliskiren abre una nueva expectativa para el tratamiento y el control de la hipertensión arterial y de sus efectos en lesión asintomática y clínica de órganos diana.

Declaración de conflicto de intereses

El Dr. Coca ha declarado haber sido investigador de varios estudios clínicos multinacionales patrocinados por Novartis y haber impartido conferencias en congresos de sociedades científicas en los que Novartis era patrocinador.

Los otros autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, Grütter MG, Cohen NC, Rasetti V, et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;308:698-705.
2. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation.* 2005;111:1012-8.
3. Weir MR, Bush C, Anderson DR, Zhang J, Keefe D, Stalin A. Antihypertensive efficacy, safety and tolerability of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with hypertension: a pooled analysis. *J Am Soc Hypertens.* 2007;1:264-77.
4. Andersen K, Weinberger MH, Egan B, Constance CM, Ali MA, Jin J, 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;26:589-99.
5. Uresin Y, Taylor A, Kilo C, Tschöpe D, Santonastaso M, Ibram G, 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;8:190-8.
6. Villamil A, Chrysant S, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matriciano-Dimichino L, et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens.* 2007;25:217-26.
7. Drummond W, Munger MA, Essop MR, Maboudian M, Khan M, Keefe DL. Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy. *J Clin Hypertens.* 2007;9:742-50.
8. Oh BH, Mitchell J, Herron J, Chung J, Khan M, Keefe DL. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1157-63.
9. Sica D, Gradman AH, Lederballe O, Meyers M, Cai J, Keefe DL, et al. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is well tolerated and has sustained BP-lowering effects alone or in combination with HCTZ during long-term (52 weeks) treatment of hypertension. *Eur Heart J.* 2006;27 Suppl:121.
10. Palatini P, Jung W, Shlyakhto E, Botha J, Bheda M, Keefe DL. Blood pressure reduction following a simulated missed dose of aliskiren, irbesartan, or ramipril: a comparative ambulatory blood pressure monitoring study. New Orleans: XXIII Meeting of the American Society of Hypertension; May 14th 2008; abstract P-62. Disponible en: www.ash-org
11. Calhoun D, Chrysant SG, Villamil A, Schober B, Hsu H, Prescott MF. The novel oral renin inhibitor aliskiren decreases plasma renin activity (PRA) and neutralizes hydrochlorothiazide-induced renin system activation in hypertensive patients. *J Clin Hypertens.* 2006;8:A77.