

## ALISKIREN: ¿qué nos aporta como “novedad fármaco-terapéutica”?

ALISKIREN: ¿qué nos aporta como “novedad fármaco-terapéutica”?

Dra. Sandra  
Vieira de Freitas; Dr. Jorge Moreale.

Aliskiren es un fármaco de estructura no peptídica, inhibidor directo y específico de la renina plasmática, que actúa en la fase inicial del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Ejerce su efecto al bloquear la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I (AT I), y así disminuye la formación de Angiotensina II (AT II) y Aldosterona, obteniéndose una reducción en el tono arterial y en la reabsorción renal de sodio, con la respuesta farmacológica deseada de disminución de la presión arterial (PA) (1-4).

La activación del SRAA comienza con la síntesis de renina en las células yuxtaglomerulares del riñón, a partir de la prorenina, liberándose como renina a la circulación sanguínea. El estímulo necesario previo, puede ser la reducción de la presión sanguínea en la arteriola aferente, el estímulo del sistema nervioso simpático o la deplección de sodio. La renina cataliza la transformación de AT I en AT II, que es el principal efector de las acciones fisiológicas del SRAA, produciendo vasoconstricción en forma directa, y secreción de adrenalina, hormona antidiurética y aldosterona en forma indirecta, todo lo que lleva a un incremento de la PA. Aliskiren, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de AT II (ARA II) provocan un incremento compensatorio en la concentración plasmática de renina. Sin embargo, sólo aliskiren por inhibición de la renina plasmática es capaz de disminuir la actividad de renina plasmática (ARP) entre 50-80%, lo que podría tener algún beneficio en la disminución del riesgo cardiovascular, ya que el nivel de ARP ha mostrado ser un factor de riesgo independiente de IAM en pacientes hipertensos (1,5-8).

Es un fármaco con baja biodisponibilidad oral (2-3 %), que alcanza su concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) en 1 a 3 horas de administración. Si se ingiere con alimentos ricos en grasa, el área bajo la curva y la C<sub>máx</sub> disminuyen un 71 y un 85% respectivamente. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en 5 a 7 días, por lo que el efecto deseado aparece en ese tiempo. Tiene un volumen de distribución de 135 litros, y una baja unión a proteínas plasmáticas (50%). Se elimina mayormente inalterado por vía hepatobiliar y fecal (78%) y por excreción urinaria (20%), y por metabolismo hepático, a través de la enzima CYP3A4, solamente un 2%. Es sustrato de la glicoproteína P (Gp-P). Tiene una vida media de eliminación variable (entre 24-40 horas) (1,9-11).

Fue aprobado por la FDA (Tekturna®) y EMA (Rasilez®), en marzo y agosto de 2007, respectivamente, para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) esencial, solo o en tratamiento combinado con otros antihipertensivos. Ya se encuentran aprobados medicamentos a dosis fijas con aliskiren, en combinación con: hidrocloreotiazida (TekturnaHCT®, RasilezHCT®), amlodipina (Tekamlo®, Rasilamlo®), valsartán (Valturna®), y amlodipina e hidrocloreotiazida (Amturnide®) (12,13).

Su eficacia y seguridad se evaluó en 14 ensayos clínicos controlados (ECC) multicéntricos (salvo uno), que incluyeron 10.000 pacientes. Trece de estos ensayos incluyeron pacientes con HTA leve a moderada, y uno, incluyó pacientes con HTA severa. Los criterios de exclusión fueron: HTA secundaria, diabetes mellitus y/o patología grave o que pudiese alterar la cinética de los fármacos. Se comparó aliskiren en monoterapia contra placebo, y otros antihipertensivos, y en tratamiento combinado (aliskiren con IECA, ARA II, betabloqueante, calcioantagonista y diurético) contra otros antihipertensivos solos o asociados. Los estudios duraron entre 6 y 52 semanas y la variable principal de eficacia evaluada fue el cambio en la PA diastólica y sistólica (5,14-17). Aliskiren en monoterapia (75, 150, 300 y 600 mg) fue más eficaz que el placebo (18-20) y tan eficaz como los otros antihipertensivos: IECA (enalapril (21), lisinopril (22), ramipril (23-25)), ARA II (losartán (26), valsartán (27,28), irbesartán (25)), betabloqueante (atenolol (29)), calcioantagonista (amlodipina (30)) y diurético (hidrocloreotiazida (31)). Aliskiren en monoterapia (dosis de 300 mg/día) fue levemente superior a hidrocloreotiazida 25 mg/día. Aliskiren en combinación con otros medicamentos antihipertensivos (con: ramipril, valsartán, hidrocloreotiazida, amlodipina y atenolol) puede producir reducciones adicionales de la PA, en comparación con los mismos medicamentos administrados en monoterapia. Este efecto es mayor con la asociación de aliskiren con hidrocloreotiazida (32,33).

El programa de desarrollo clínico de aliskiren es el estudio ASPIRE HIGHER, que incluye varios ECC con aliskiren en diferentes patologías, y son: ACCELERATE, AGELESS y APOLLO (en HTA), y otros en desarrollo como: ALOFT y ATMOSPHERE (en insuficiencia cardíaca), ALLAY (en hipertrofia ventricular izquierda), AVANT-GARDE (en síndrome coronario agudo), ASPIRE (en infarto agudo de miocardio), AQUARIUS (en cardiopatía isquémica), AVOID (en proteinuria) y ALVA (en microalbuminuria). Resultados preliminares del estudio AVOID en pacientes diabéticos reportaron una reducción en el índice de proteinuria con aliskiren 300 mg/día (34) y del estudio ALOFT se reportó que aliskiren 150 mg/día, asociado a IECA o ARA II y betabloqueante, redujo los niveles de péptido atrial natriurético y aldosterona en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional II a IV según la NYHA (35,36).

Las reacciones adversas más frecuentes son: diarrea, cefalea, mareos e hipotensión, siendo poco frecuentes: angioedema, tos, rash cutáneo, hiperuricemia, gota y urolitiasis. Se debe tener precaución con su uso en pacientes con: insuficiencia cardíaca, hepática y renal severa, HTA renovascular, y pacientes tratados con diuréticos ahorradores de potasio y/o IECA o ARA II por la posibilidad de presentar hiperpotasemia, por lo cual se recomienda en estos pacientes monitorizar la función renal y los electrolitos. Está contraindicado en: menores de 18 años, estenosis arterial renal bilateral, lactancia y embarazo (Categoría C en el primer trimestre y D en el segundo y

tercer trimestre). De las interacciones se destaca, el aumento en los niveles plasmáticos de aliskirén al administrarlo con inhibidores de la Gp-P como ketoconazol, ciclosporina, quinidina, verapamilo y zumo de pomelo, y su disminución al asociarlos con inductores de la Gp-P como la rifampicina e hipérico. Por interacción a nivel de CYP3A4, los inductores como irbesartán disminuyen la concentración de Aliskiren, mientras que los inhibidores como atorvastatina y ketoconazol la aumentan. En pacientes tratados con furosemide se debe considerar una posible pérdida de eficacia del diurético lo que puede requerir ajuste de dosis (1,9,10).

En cuanto a su posología, se administra por vía oral en una dosis única diaria, comenzando con 150 mg/día, pudiendo aumentarse hasta 300 mg/día. La presentación farmacéutica disponible es: comprimidos de 150 y 300 mg (37).

En cuanto a la evidencia disponible, se observan importantes limitaciones, de la que se destaca la corta duración (8 semanas en promedio) de los ECC de un medicamento nuevo, por lo que se desconoce sobre la eficacia y seguridad a largo plazo.

Los pacientes incluidos en los estudios, en su mayoría, tenían hipertensión leve a moderada, por lo que no se conoce la eficacia en los pacientes con HTA severa, los cuales son los de mayor riesgo cardiovascular.

Falta saber aún si aliskiren mejora la morbimortalidad en los pacientes hipertensos; por lo que disponiéndose actualmente de varios grupos de antihipertensivos que reducen morbimortalidad no constituye un medicamento de primera línea en el tratamiento de la HTA.

Continúa en estudio el uso de aliskiren en: insuficiencia cardíaca, nefropatía diabética, hipertrofia ventricular izquierda, aterosclerosis, proteinuria y microalbuminuria.

#### Bibliografía:

1. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11<sup>o</sup> Edición McGraw-Hill Interamericana, México, DF, 2006.

2. Dynamed. Drug

Monography. Aliskiren. Disponible en formato web en: [www.DynamicMedical.com](http://www.DynamicMedical.com).

3. MD CONSULT. Drugs Monograph. Aliskiren. Disponible en formato web: <http://www.mdconsult.com/das/pharm/>.

4. Jensen C, et al. Aliskiren: the first renin inhibitor for clinical treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 399-410.

5. Staessen J.  
Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006 Oct 21;368:1449.

6. Alderman M,  
Cohen H, Sealey J, et al. Plasma renin activity levels in hypertensive persons. *Am J Hypertens*, 2004, 17, 1-7.

7. Baldonicini R, Desideri G,  
Bellini C, et al. High plasma renin activity is combined with elevated urinary albumin excretion in essential hypertensive patients. *Kidney Int*, 1999, 56, 1499-1504.

8. Alderman M, Ooi W, Cohen H, et al. Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 1997, 10, 1-8.

9. Waldmeier F, Glaenzel U, Wirz B, et al. Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination of the Direct Renin Inhibitor Aliskiren in Healthy Volunteers. *Drug Metabolism and Disposition*. 35:1418-1428, 2007.

10. Martindale. The Complete Drug Reference. Aliskiren. Disponible en formato web: <http://www.thomsonhc.com> .

11. Van Tassel B. Aliskiren for renin inhibition: a new class of anti hypertensives. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 456-64.

12. Food and Drugs Association (FDA). Drugs. Ficha Técnica de Tekturna®. Disponible en formato web: <http://www.fda.gov/>.

13. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Rasilez®. Disponible en formato web : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/>.

14. Stanton A, Jensen C, Nussberger J, et al. Blood pressure lowering in essential hypertension with aliskiren. *Hypertension*. 2003;42:1137-43.

15. Oh B, Mitchell J, Herron J, et al. 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.

16. Frampton JE. Aliskiren: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2007; 67: 1767-92.

17. Weir MR, Bush C, Anderson DR, et al. 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 –277.

18. Puig JG, Schunkert H, Taylor A. Evaluation of the Dose–Response Relationship of Aliskiren, in an 8-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study in Adult Patients With Stage 1 or 2 Essential Hypertension. *Clinical Therapeutics*. Volume 31, Number 12, 2009.

19. Kushiro T, Itakura H, Abo Y, et al. Aliskiren, a novel oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and placebo-like tolerability in Japanese patients with hypertension. *Hypertens*

Res. 2006;29:997-1005.

20. 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;111:1012-8.

21. Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, et al. Aliskiren: Comparison with Enalapril and Angiotensin II supresors in humans by the Orally Active Renin Inhibitor. *Hypertension* 2002;39;e1-8.

22. Strasser R, Puig J, Farsang C, et al. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007;21:780-7.

23. Andersen K, Weinberger M, 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;26:589-99.

24. Uresin Y, Taylor A, Kilo C, 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.

25. Palatini P, Jung W, Shlyakhto E, et al. Maintenance of blood-pressure-lowering effect following a missed dose of aliskiren, irbesartan or ramipril: results of a randomized, double-blind study. *J Hum Hypertens*.

26. Parving H, Persson F, Lewis J, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358:2433-46.

27. Pool J, Schmieder R, Azizi M, et al. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens*. 2007;20:11-20.

28. 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;370:221-9.
29. Dietz R, Dechend R, Yu C, et al. Effects of aliskiren and atenolol alone or in combination in patients with hypertension. *JRAAS* 2008; 9:163-175.
30. Drummond W, Munger M, Rafique M, et al. 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.
31. Schmieder R, Philipp T, Guerediaga J, et al. Long-term antihypertensive efficacy and safety of aliskiren: a 12-month randomized, double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. *Circulation*. 2009;119:417– 425.
32. Villamil A, Chrysant S, Calhoun D, et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens*. 2007;25:217-26.
33. Chrysant S. Aliskiren-hydrochlorothiazide combination for the treatment of hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 305-14.
34. Persson F, Rossing P, Schjoedt K, et al. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. *Kidney Int*, 2008, 73, 1419–1425.
35. Estudio "ALOFT" (ALiskiren Observation of heart Failure Treatment): Efficacy and Safety of Aliskiren Added on Top of Standard Therapy in Adults with Stable Heart Failure. Disponible en: [www.clinicaltrials.gov/](http://www.clinicaltrials.gov/).

36. McMurray J, Pitt B, Latini R, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2008;1:17-24.

37.  
Farmanuario 2011.