

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍAS**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA Y FARMACIA
MONOGRAFIA PARA OPTAR AL TÍTULO
DE LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACEÚTICA**



TÍTULO: “ALISKIRENO como alternativa eficiente de tratamiento además de ARA II para el manejo de pacientes hipertensos esenciales con complicaciones diabéticas tipo 2 y obesidad. Junio 2010 - Noviembre 2010.”

Autoras: Bra. Alejandra Gabriela Aranda Miranda.

Bra. Lucy Yessenia Leiva López.

Tutora: Lic. Yanett de la Concepción Mora Vargas.

Asesores: Dra. Idalia del Rosario Miranda Telica.

Dr. Octavio Flores Anzoategui

Managua, Noviembre 2010

DEDICATORIA

Se dedica esta investigación a seres que han sido pieza fundamental para la realización de la misma, sobre todo que han estado junto a nosotras día a día en cada etapa de nuestras vidas brindándonos su apoyo y comprensión incondicional:

A DIOS por habernos dado la sabiduría y fuerza necesaria para salir adelante a pesar de los obstáculos que se nos presentaron y de esa forma haber podido culminar satisfactoriamente nuestra carrera.

*“Encomienda tus obras al Señor,
y se realizarán tus proyectos.”*

Proverbios 15, 3

A NUESTROS PADRES, que con su esfuerzo y sacrificio nos condujeron a lo largo de nuestras vidas, por su apoyo, comprensión y sobre todo por brindarnos un ramillete de consejos durante todos estos años, que sin ellos no hubiésemos logrado lo que hoy estamos cosechando.

*“Escuchen, hijos, la instrucción de un padre,
presten atención, para poder comprender”*

Proverbios 4, 1

AGRADECIMIENTO

Con la satisfacción de haber llegado a la recta final, queremos hacer público nuestros más sinceros agradecimientos a cada una de las personas que de una u otra manera, nos ayudaron a hacer realidad el sueño de poder coronar nuestra carrera profesional:

Agradecemos primeramente a DIOS, por habernos dado el don de la vida, por ser nuestra fuente de sabiduría y fortaleza en todo momento, le agradecemos los obstáculos que nos presentó durante todos estos años, puesto que fueron ellos los que nos ayudaron a superarnos como persona para hoy en día poder decir con toda seguridad que cada peldaño escalado es una meta alcanzada.

De igual forma un agradecimiento especial a NUESTROS PADRES quienes con esfuerzo y sacrificio nos ayudaron a coronar nuestra carrera, gracias por inculcarnos valores como la fe, esperanza y perseverancia, sin ellos no hubiésemos tenido la dicha de ser quien somos hoy en día, gracias por cada palabra de apoyo que nos brindaban en momentos difíciles, por sus consejos y por estar a nuestro lado siempre, porque nada de esto hubiese sido posible sin ustedes.

Agradecemos al LABORATORIO FARMACEUTICO NOVARTIS, por abrimos las puertas de tan prestigiosa empresa, para la realización de nuestra monografía, especialmente a Lic. MARTHA ARANDA, por haber sido nuestra representante en dicha empresa farmacéutica, gracias por habernos dedicado parte de su valioso tiempo para orientarnos, haciendo agradable ésta ardua labor.

A nuestra tutora y amiga Lic. YANETT MORA VARGAS, por su incondicional apoyo y por todas las atenciones brindadas a lo largo de la monografía, gracias por habernos regalado parte de su valioso tiempo en cada una de las actividades realizadas en esta investigación, de igual forma queremos agradecerle sus consejos que sin duda alguna nos ayudarán por siempre a lo largo de nuestra vida profesional.

Un especial agradecimiento a nuestra asesora metodológica Dra. IDALIA MIRANDA TELICA y al Dr. OCTAVIO FLORES ANZOÁTEGUI por brindarnos desde el inicio de la investigación su apoyo y sobre todo su confianza, asimismo por transmitirnos sus conocimientos y habernos concedido tiempo suficiente para ayudarnos en la realización de nuestra monografía.

A ustedes.... "MUCHAS GRACIAS".

CARTA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Managua, 8 de Enero del 2011

Tribunal Examinador Licenciatura en Química–Farmacéutica. UNAN-Managua, Nicaragua.

Tengo a bien presentar ante ustedes, el trabajo de investigación: ALISKIRENO como alternativa eficiente de tratamiento además de ARA II para el manejo de pacientes hipertensos esenciales con complicaciones diabéticas tipo 2 y obesidad. Junio 2010 - Noviembre 2010, para optar al título de **Licenciatura en Química - Farmacéutica** de la Bra. Alejandra Gabriela Aranda Miranda y Bra. Lucy Yessenia Leiva López, estudiantes de esta Universidad.

En este trabajo monográfico se valora la importancia de analizar Aliskireno como alternativa eficiente de tratamiento para el manejo de pacientes hipertensos esenciales, diabéticos tipo 2 y obesos en consultas privadas de médicos internistas, Junio – Noviembre 2010.

La dedicación de las autoras durante el período de elaboración de esta investigación, ha sido arduo, intenso, constante cumpliendo con los objetivos planteados, así como la calidad científica que las habilita para optar al título propuesto.

Atentamente:

Lic. Yanett de la Concepcion Mora Vargas

Tutora

RESUMEN

Palabras claves: hipertensión arterial esencial, Aliskiren, Losartán.

La **hipertensión arterial esencial** es una condición clínica crónica que fisiológicamente se asocia a cambios del sistema vascular acompañados de una elevación de la presión arterial por encima de parámetros normales, la importancia de ésta radica en que altera las expectativas de vida de los pacientes que la padecen, además acrecienta de 2 a 4 veces la morbimortalidad cardiovascular y la mitad de los eventos coronarios suceden en pacientes hipertensos.

El presente trabajo aborda todo lo relacionado para tratar la **hipertensión arterial esencial** principalmente en pacientes complicados con diabetes y obesidad, de igual forma se realizó una comparación clínica terapéutica del medicamento más prescrito actualmente por médicos internistas del sector privado y un grupo antihipertensivo recientemente introducido a nuestro país como lo son los Inhibidores Directos de Renina (IDR) quien tiene como prototipo el **Aliskireno**.

Con la ayuda de entrevistas realizadas a médicos internistas del sector privado se logró afirmar que el grupo farmacológico ARAII son los más prescritos por dichos médicos, estas prescripciones están encabezadas por **Losartán** seguidos por otros grupos farmacológicos donde se mencionan diversos tipos de medicamentos antihipertensivos. De igual forma se obtuvieron distintas combinaciones farmacológicas que ayudan a controlar de manera eficaz la gravedad de la patología del paciente, cuando éste no responde a una monoterapia.

Durante el estudio cualitativo y de corte transversal explicamos tanto las ventajas como riesgo-beneficio que tiene **Losartán** y **Aliskireno**. Según los resultados concluimos que **Aliskireno** cuando cuente con estudios de morbimortalidad puede llegar a desplazar a **Losartán** ya que éste tiene menos reacciones adversas, es bien tolerado por todo tipo de pacientes hasta los de raza negra y algo muy importante es que en caso de olvido del medicamento la dosis anterior puede suplantar la olvidada.

TABLA DE CONTENIDO

Contenido	Página
1. APARTADO I: ASPECTOS GENERALES	
1.1. Introducción.....	1
1.2. Antecedentes.....	2
1.3. Justificación.....	4
1.4. Planteamiento del Problema.....	5
1.5. Objetivos.....	6
1.6. Preguntas Directrices.....	7
2. APARTADO II: MARCO TEÓRICO	
2.1. Generalidades.....	8
2.2. Hipertensión Arterial.....	9
2.3. Antagonistas Receptores de Angiotensina II.....	20
2.4. Sistema Renina Angiotensina.....	36
2.5. Inhibidores de la Renina.....	37
2.6. Generalidades de Aliskireno.....	38
2.7. Aliskireno en px con hipertensión arterial esencial complicados con diabetes.....	45
3. APARTADO III: DISEÑO METODOLÓGICO.....	47
4. APARTADO IV:	
4.1. Resultados.....	51
4.2. Análisis de los Resultados.....	54
6. APARTADO V:	
5.1. Conclusiones.....	59
5.2. Recomendaciones.....	60
BIBLIOGRAFIA.....	61
GLOSARIO.....	64
ANEXOS	

APARTADO I

ASPECTOS GENERALES

1.1 INTRODUCCIÓN

Los conocimientos actuales en el avance y tratamiento de la hipertensión arterial, la definen como trastornos muy frecuentes, a menudo asintomáticos, caracterizados por la elevación mantenida de la tensión arterial por encima de 140/90mm de Hg. En Nicaragua los trastornos hipertensivos constituyen las complicaciones médicas más frecuentes (Anexo 1), los que aparecen de manera silenciosa provocando cambios hemodinámicas en el sistema vascular que a su vez, causan remodelado de las arteriolas de resistencia cuya responsabilidad es mantener el tono vascular periférico.

En forma independiente de la clasificación de dicha enfermedad ya sea en: Hipertensión arterial esencial o primaria y en Hipertensión arterial secundaria, se ha considerado que ambas conducen a complicaciones en los órganos blancos los cuales pueden conducir a la muerte; la causa específica de la hipertensión arterial esencial es desconocida, pero el riesgo de padecerla aumenta con la obesidad, estrés, alta ingesta de sal, dislipidemia, antecedentes familiares. Entre las causas de la hipertensión secundaria se encuentra el uso de anticonceptivos en mujeres, abuso de alcohol en el hombre, enfermedades vasculares y del parénquima renal, glomerulopatías entre otras.

Para combatir esta enfermedad en Nicaragua se utilizan diversos grupos de medicamentos que protegen el sistema cardiovascular y estabilizan la presión arterial entre ellos tenemos: Bloqueadores alfa, Betabloqueadores alfa agonistas centrales, Bloqueadores de los canales de calcio, Diuréticos, Vasodilatadores, Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), Antagonista de receptores de angiotensina II (ARA II); pero desde Agosto 2010 Nicaragua tiene la ventaja de contar con los Inhibidores directos de renina (IDR) los cuales protegen no solo a los órganos blancos sino que actúan directamente sobre el sistema renina angiotensina aldosterona, el prototipo de dicho grupo es Aliskireno.

El objetivo de la investigación es conocer una nueva alternativa antihipertensiva para aquellos pacientes que además de presentar dicha enfermedad son diabéticos y obesos; así mismo realizar una comparación clínica terapéutica con el medicamento que hoy en día es más prescrito por los médicos internistas. Esta novedad antihipertensiva logrará crear en los doctores una opción quizás más favorable que la utilizada hasta el momento.

1.2 ANTECEDENTES

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad a nivel mundial y provocan un tercio de las muertes que se producen en el mundo. En los últimos años, los factores de riesgo cardiovascular han aumentado entre la población, de hecho, se estima que hasta el 40% de las muertes prematuras tienen relación con los hábitos de vida.

Aliskireno, inhibidor directo de la renina, es el primer antihipertensivo de una nueva clase terapéutica en más de una década. A diferencia de otros antihipertensivos, Aliskireno actúa por inhibición directa de la renina, una enzima que desencadena un proceso que puede conducir a la hipertensión arterial. En marzo de 2007 fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) con el nombre comercial de “Tekturna”. Y recientemente se aprobó por la Unión Europea para comercializarse como “Rasilez”.¹

ASPIRE HIGHER es el programa de resultados cardiorrenales más amplio que está actualmente en marcha en el mundo, y está investigando los posibles beneficios de protección cardíaca y renal de Aliskireno. Ya se han comunicado los hallazgos de tres de los 14 estudios del programa ASPIRE HIGHER: el estudio ALOFT (Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment), recientemente publicado en *Circulation: Heart Failure* el estudio AVOID, publicado recientemente en *The New England Journal of Medicine*, y el estudio ALLAY.²

El estudio ALOFT mostró que la adición de Aliskireno a los tratamientos estándares para la insuficiencia cardíaca se tradujo en reducciones casi cinco veces superiores del péptido natriurético cerebral (BNP), un marcador de la gravedad de la insuficiencia cardíaca, que el tratamiento estándar solo. El análisis mostró que Aliskireno 300 mg en monoterapia proporcionaba reducciones de la presión arterial sistólica media (cuando el corazón está bombeando) de -16,7 mmHg en comparación con -12,2 mmHg con Hidroclorotiazida (HCT), y reducciones de la presión arterial diastólica (cuando el corazón está en reposo) de -12,3 mmHg en comparación con -9,1 mmHg con HCT ($p < 0,001$).³

¹ Revista Peruana de Cardiología Mayo - Agosto 2008

² ASPIRE HIGHER Clinical Trial Program. Novartis International AG 2008.

³ McMurray J, Pitt B, Latini R, Aliskiren Observation of the heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008

En el estudio AVOID (24 semanas de duración con 600 pacientes) Aliskireno se añadió a la terapéutica de pacientes con diabetes tipo 2 y con HTA que ya recibían losartán y que presentaban valores de albuminuria superiores a 200 mg/g. El estudio puso de manifiesto que Aliskireno (150 mg/día que se aumentaron hasta 300 mg/día) redujo en conjunto la albuminuria en un 20% adicional cuando se añadió a la dosis máxima de losartán (100 mg). Asimismo una cuarta parte de los pacientes que tomaban Aliskireno con losartán experimentaron reducciones de la albuminuria mayores al 50% en comparación con los pacientes que tomaban losartán solo.

Los datos del estudio AVOID también pusieron de manifiesto que cuando Aliskireno se añadió a la dosis máxima de losartán, produjo una tasa similar de acontecimientos adversos que la observada en el grupo que recibió placebo más losartán. En un 5,0% de los pacientes que tomaban Aliskireno además de losartán, se comunicó hiperpotasemia como acontecimiento adverso, en comparación con un 5,7% de los pacientes que tomaban placebo más losartán.⁴

ALLAY es el último de una serie de estudios que ponen de manifiesto el potencial de Aliskireno para proteger contra la enfermedad cardíaca y renal, éste estudio en el que participaron 460 pacientes hipertensos con sobrepeso e hipertrofia ventricular izquierda de ocho países, la monoterapia con Aliskireno redujo la HVI con igual eficacia que el antagonista de los receptores de la angiotensina losartán (-5,4% y -4,7% respectivamente) después de nueve meses de tratamiento. Todo ello a pesar de que los pacientes tenían una presión arterial bien controlada.⁵

Gracias a estos resultados el médico dispone de una importante evidencia científica ya que el tratamiento con este medicamento, además de bajar la presión, presenta un efecto cardioprotector directo, asimismo, es una excelente alternativa de terapia combinada, en este caso con una ARA II. Los resultados de dichos estudios garantizan que el tratamiento con Aliskireno se acompaña, además de una buena eficacia antihipertensiva, de una potente acción cardioprotectora, reduciendo el riesgo de complicación cardíaca y cerebro vascular.

⁴ *ASPIRE HIGHER Clinical Trial Program*. Novartis International AG 2008.

⁵ Solomon S, Appelbaum E, Manning WJ. Effect of the Direct Renin Inhibitor Aliskiren, Either Alone or in Combination with Losartan, Compared to Losartan, on Left Ventricular Mass in Patients With Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy: The ALiskiren Left Ventricular Assessment of Hypertrophy (ALLAY) Trial. Oral presentation at American College of Cardiology 57th Scientific Sessions 2008.

1.3 JUSTIFICACION

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad crónica que puede tratarse de diversas maneras, con este estudio investigativo se dará a conocer que el nuevo antihipertensivo llamado Aliskireno es el medicamento idóneo para tratar dicha enfermedad, puesto que es un tratamiento que reduce la actividad renínica plasmática en pacientes hipertensos.

En Nicaragua, según entrevistas realizadas a médicos internistas del sector privado, el medicamento que más se ha estado utilizando es el perteneciente al grupo ARA II conocido como Losartán, éste es prescrito en un 80% por médicos del sector privado de la población nicaragüense en dosis que dependen del estadio hipertensivo que presenta el paciente, éstas van desde 50 mg una vez por día y pueden ser acompañados con un diurético tiazídico o un anticálcico cuando el paciente presenta complicación en su enfermedad.

Uno de los factores de riesgo muy importante en la hipertensión arterial y en nuestro medio es la obesidad, los pacientes difícilmente se someten al régimen dietético para la pérdida de peso lo que dificulta aún más el control de la presión arterial. Es por ello que Aliskireno viene a llenar un vacío para estos pacientes ya que con este medicamento la presión arterial es más fácil de manejar por el mecanismo de acción que Aliskireno presenta.

El motivo del estudio es determinar si Aliskireno es otra alternativa confiable además de Losartán para utilizarlo en pacientes hipertensos esenciales con complicaciones diabéticas y obesas en consultas privadas de médicos internistas y de esta forma brindarles a doctores nicaragüenses un medicamento que actuará de forma directa y confiable sobre el organismo.

1.4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es Aliskireno una alternativa eficiente para el manejo de pacientes hipertensos esenciales con complicaciones diabéticas tipo 2 y obesas?

1.5 OBJETIVOS

Objetivo general:

Analizar Aliskireno como alternativa eficiente de tratamiento para el manejo de pacientes hipertensos esenciales, diabéticos tipo 2 y obesos en consultas privadas de médicos internistas, Junio – Noviembre 2010.

Objetivos específicos:

1. Determinar dentro del grupo farmacológico ARA II, el medicamento más prescrito por los médicos internistas del sector privado con el diagnóstico de hipertensión esencial en pacientes diabéticos tipo 2 y obesos.
2. Establecer la comparación farmacológica entre Aliskireno y el medicamento más prescrito por los médicos internistas del sector privado.

1.6 PREGUNTAS DIRECTRICES

- ¿El Aliskireno como único inhibidor del sistema renina angiotensina aldosterona es el medicamento de elección para pacientes hipertensos esenciales complicados con diabetes tipo 2 y obesidad?
- ¿La dosis recomendada de Aliskireno en pacientes hipertensos esenciales complicados con diabetes tipo 2 y obesidad tiene el mismo efecto farmacológico que la del medicamento más prescrito por médicos internistas del sector privado?
- ¿Aliskireno produce menos efectos adversos en comparación con el medicamento más utilizado por los médicos internistas del sector privado?
- ¿Es Aliskireno económicamente accesible para los pacientes hipertensos esenciales con complicaciones diabéticas tipo 2 y obesidad?

APARTADO II
MARCO TEÓRICO

2.1 GENERALIDADES

Un tratamiento médico efectivo para la hipertensión arterial, ha sido evaluado en los últimos 50 años (Anexo2). Existen factores que contribuyen a un óptimo control de la hipertensión arterial como son factores económicos, poca adherencia al régimen prescrito y una inadecuada implementación en las medidas preventivas.

Una estrategia comúnmente utilizada en el tratamiento de la hipertensión arterial incluye el control del volumen con diuréticos, bloqueo del sistema nervioso simpático, vasodilatación arterial e inhibición del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA).

Hace 45 años los investigadores identificaron la inhibición de la renina como el tratamiento farmacológico preferido para el bloqueo del sistema renina-angiotensina. La renina es una enzima mono específica que cataliza el paso limitante en la síntesis de angiotensina II y la actividad enzimática, sus efectos fisiológicos adicionales se amplifican cuando se une al receptor de renina y prorenina.

En 1957 se postularon tres formas posibles para la inhibición farmacológica del SRAA (Anexo 3) las cuales son:

- 1) Inhibición de la enzima convertidora
- 2) Interferencia directa con la acción de la angiotensina II (Ang II)
- 3) Inhibición de la renina, puesto que la renina es el paso inicial en la formación de Ang II.

En los últimos 20 años donde participaron los IECAs y los ARA II, se demostró una reducción de la presión arterial, cambios en la historia natural de la insuficiencia cardíaca, disminución de la enfermedad renal y su proteinuria y la protección cardiovascular que confiere una variedad de circunstancias clínicas.

El descubrimiento del receptor de prorenina y renina constituye una razón adicional para centrar la atención en la inhibición de la renina. Cuando se une la renina a su receptor, la actividad enzimática de la renina se amplifica ejerciendo efectos fisiológicos que son enteramente independientes de la producción de Angiotensina II. ⁶

⁶ Revista Peruana de Cardiología Vol. XXXIV N° 2

2.2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial es una condición médica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de presión arterial por encima de 140/90 mmHg y considerada uno de los problemas más importantes de salud pública en Nicaragua. Es una enfermedad asintomática y fácil de detectar, sin embargo, cursa con complicaciones graves y letales si no se trata a tiempo.⁷

Esta enfermedad de manera silenciosa, produce cambios hemodinámicos, macro y microvasculares, causados a su vez por disfunción del mismo endotelio vascular y el remodelado de la pared de las arteriolas de resistencia, responsables de mantener el tono vascular periférico. Estos cambios, que anteceden en el tiempo a la elevación de la presión, producen lesiones orgánicas específicas, algunas de ellas definidas clínicamente.

En el 90% de los casos la causa es desconocida por lo cual se le ha denominado "hipertensión arterial esencial", con una fuerte influencia hereditaria. Ese porcentaje no es excusa para intentar buscar su etiología pues entre 5 y 10% de los casos existe una causa directamente responsable de la elevación de las cifras tensionales. A esto se le denomina "hipertensión arterial secundaria" que no sólo puede ser tratada y desaparecer sin requerir tratamiento, sino que además, puede ser la alerta para localizar enfermedades más graves de las que es una manifestación clínica.⁸

Epidemiología

Se estima que mundialmente 691 millones de personas padecen esta enfermedad. De los 15 millones de muertes causadas por enfermedades circulatorias, 7.2 millones son por enfermedades coronarias y 4.6 millones por enfermedad vascular encefálica. La HTA está presente en la causalidad de estas defunciones. En la mayoría de los países la prevalencia se encuentra entre un 15% y 30%.

⁷ Chobaniam AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA 2003

⁸ Norman M. Kaplan M.D. Management of Hypertension, Fourth Edition, Published in the United States 1992.

La frecuencia de HTA aumenta con la edad, demostrándose que después de los 50 años casi el 50% de la población padece de HTA. En Nicaragua es la causa más frecuente de consulta médica y de mayor demanda de uso de medicamentos. La prevalencia estimada en nuestro país está alrededor de los dos millones de hipertensos.

No obstante, el informe de dispensarización de hipertensos del Ministerio de Salud (MINSAL) en 1996 aportó que sólo el 8.8 % de la población adulta estaba bajo este método activo de control, muy lejos de la prevalencia demostrada. Es de suponer por ello, que una gran masa de hipertensos no están detectados, muchos no tratados y otros no controlados.⁹

Umbral de Hipertensión

Recientemente el reporte número 7 de Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) ha definido como pre hipertensión a la presión arterial comprendida entre 120/80 mmHg y 140/90 mmHg (Anexo 4). La pre hipertensión no es una enfermedad, sino una categoría que permite identificar personas con alto riesgo de desarrollar hipertensión. Esta cifra puede variar de acuerdo al sexo y edad del paciente.¹⁰

La lectura de la tensión sistólica tiene predominio sobre la diastólica después de los 50 años, siendo al revés previo a esa edad. Antes de los 50 años de edad la presión arterial diastólica es un potente factor de riesgo de cardiopatía, mientras que la presión arterial sistólica lo es después de los 50 años de edad.

Clasificación de la hipertensión arterial sistémica según etiología

- Hipertensión arterial sistémica esencial.
- Hipertensión arterial sistémica secundaria.

⁹ Ministerio de Salud “Conchita Palacios”

¹⁰ Chobaniam AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA 2003

Hipertensión arterial sistémica esencial.

Algunos de los factores que contribuyen al desarrollo de la hipertensión arterial incluyen obesidad, el consumo de alcohol, el tamaño de la familia, circunstancias de hacinamiento y las profesiones estresantes, entre otros están:

➤ Sodio

Aproximadamente un tercio de la población hipertensa se debe al consumo de sal, porque al aumentar la ingesta de ésta, se aumenta la presión osmótica sanguínea al retenerse agua, aumentando la presión sanguínea. Los efectos del exceso de sal dietética dependen en la ingesta de sodio y a la función renal.

➤ Renina

Se ha observado que la renina, secretada por el riñón y asociada a la aldosterona, tiende a tener un rango de actividades más amplio en pacientes hipertensos. La hipertensión arterial asociada a una baja de renina es frecuente en afro-americanos, probablemente explicando la razón por la que los medicamentos que inhiben el sistema renina-angiotensina son más eficaces en ese grupo de la población.

➤ Apnea durante el sueño

La apnea del sueño es un trastorno común y una posible causa de hipertensión arterial. El tratamiento de este trastorno por medio de presión aérea positiva continua u otros manejos, mejora la hipertensión esencial.

➤ Genética

La hipertensión arterial es uno de los trastornos más complejos con un componente genético asociado a la aparición de la enfermedad. Se han estudiado a más de 50 genes que podrían estar involucrados con la hipertensión.

➤ Edad

Al transcurrir los años y según los aspectos de la enfermedad, el número de fibras de colágeno en las paredes arteriales aumenta, haciendo que los vasos sanguíneos se vuelvan más rígidos. Al reducirse así la elasticidad, el área seccional del vaso se reduce, creando resistencia al flujo sanguíneo y como consecuencia compensadora, se aumenta la presión arterial.

Hipertensión arterial sistémica secundaria.

Entre las causas predisponentes están:

- De causa endocrinológica.

- a. Hipertiroidismo
- b. Feocromocitoma
- c. Síndrome de Cushing
- d. Hiperaldosteronismo primario (Síndrome de Conn)
- e. Uso de anticonceptivos.

- De causa parenquimatosa renal.

- a. Todas las nefropatías parenquimatosas y tubulointersticiales en fase terminal.

- De causa renovascular.

- a. Intrínsecas a la arteria renal
- b. Aterosclerosis de la arteria renal
- c. Fibrodisplasia
- d. Masas extrínsecas compresivas de la arteria renal.

- De causa aórtica

- a. Coartación aórtica

- De causa neurogénica.

- a. Enfermedades bulbares y medulares.

- Causadas por el embarazo.

- a. Esclerodermia
- b. Enfermedad de Takayasu-Onishi
- c. Hipertensión secundaria a coartación aórtica

- Causadas por el endocrinopatías.

- Acromegalia
- Hipercalcemia
- Deficiencia de 11-hidroxilasa
- Deficiencia de 17-hidroxilasa

- Causadas por el sistema nervioso central.

- Trauma craneoencefálico o de médula espinal
- Hipertensión intracraneal
- Tumores encefálicos
- Apnea del sueño
- Porfiria aguda
- Disautonomía¹¹

Manifestaciones Clínicas

La ausencia de síntomas es frecuente en la HTA, de ahí que algunos la denominen "el enemigo silencioso " dado que en muchas ocasiones solo pueda identificarse en el curso del examen físico de un paciente.

Podríamos dividir los síntomas con que se presenta un hipertenso en tres [grupos](#):

- 1) Los de la hipertensión arterial en sí misma.
- 2) Los de la enfermedad vascular hipertensiva.
- 3) Los de la enfermedad de base en el caso de las hipertensiones secundarias.

En el primer grupo de síntomas se encuentra la cefalea comúnmente localizada en región occipital, se presenta al despertar el paciente en la mañana y desaparece espontáneamente unas horas después. Otros síntomas presentes son: palpitaciones, tinnitus, fatiga fácil e impotencia sexual.

Síntomas relacionados con la enfermedad vascular hipertensiva serían: Epistaxis, Hematuria, visión borrosa, episodios de debilidad muscular en miembros o vértigos debidos a isquemia cerebral transitoria, angina de pecho y disnea debidos a insuficiencia cardíaca.

Los síntomas de la enfermedad de base en el curso de las causas secundarias serían: poliuria, polidipsia y debilidad muscular debidos a hipopotasemia en pacientes con aldosteronismo primario o aumento de peso, labilidad emocional y faces característica en el

¹¹ Dreisbach, Albert W; Sat Sharma y Claude Kortas (feb de 2010). «[Hypertension](#)». *Nephrology: Hypertension and the Kidney*. eMedicine.com. Consultado el 5 de julio de 2010.

Síndrome de Cushing, cefalea episódica, palpitaciones, diaforesis y vértigos posturales en el feocromocitoma.¹²

Tratamiento

Los cambios en el estilo de vida, incluidos los cambios dietéticos y ejercicio, son los más importantes en el control de la tensión arterial (TA), pero a menudo hace falta una combinación de terapias, incluidos los medicamentos. Independientemente de la causa de la HTA, hay un amplio grupo de medicamentos para tratarla.

Existen hoy en día seis clases principales de medicamentos utilizados en todo el mundo para el control de HTA: los diuréticos, los bloqueadores beta adrenérgicos, los antagonistas de calcio, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de angiotensina II y los bloqueadores alfa adrenérgicos.

Diuréticos

Los diuréticos reducen la presión arterial principalmente al reducir las reservas de sodio y orina en el organismo, al principio la reducen disminuyendo el volumen sanguíneo y el gasto cardíaco, puede aumentar la resistencia vascular periférica, ya después de 6 a 8 semanas el gasto cardíaco vuelve a su estado normal por tanto la resistencia vascular periférica disminuye, sin embargo, las tiazidas pueden aumentar el nivel de colesterol sanguíneo.

Entre sus efectos colaterales tenemos: altera el perfil lipídico y de glicemia y aumenta el ácido úrico y calcio.

Medicamentos Diuréticos

➤ Tiazídicos

Hidroclorotiazida 25, 50, 12.5, 200 mg

Clortalidona 15, 25, 15, 50 mg

Indapamida 2.5, 1.25, 5 mg

Bendroflumetiazida 5, 10, 5, 20 mg

¹²National Institute for Health and Clinical Excellence PDF (28 de junio de 2006). Consultado el 04-03-2009

➤ Del Asa

Furosemida 20, 40, 80, 20, 1000 mg

Ácido Etacrinico 25, 50, 50, 400 mg

Bumetanide 0.5, 1.0, 2.0, 0.5, 2 mg

➤ Ahorradores de Potasio

Espiro lactona 25, 50, 100, 50, 100 mg

Triamtereno 10, 50, 50, 100 mg

Amilorida 5, 10 mg

Betabloqueantes

Son fármacos seguros, de bajo costo, eficaces en monoterapia o en combinación con diuréticos, antagonistas del calcio (dihidropiridinas) y alfa bloqueadores. Están contraindicados en pacientes con limitación crónica del flujo aéreo y en enfermedad vascular periférica.

Actúan bloqueando muchos efectos de la adrenalina en el cuerpo, en particular el efecto estimulante sobre el corazón. El resultado es que el corazón late más despacio y con menos fuerza. Sus efectos son broncoespasmo, bradicardia, insuficiencia cardíaca y enmascara la hipoglucemia.

Medicamentos Betabloqueadores

Atenolol 100, 25, 100 mg

Acebutolol 200, 600 mg

Metoprolol 50, 100, 25, 450 mg

Propranolol 10, 40, 160 mg

Bisoprolol 5, 10, 2.5, 40 mg

Bloqueadores mixtos alfa y beta

Labetalol 100, 200 mg

Calcio - Antagonistas

Los bloqueantes de los canales de calcio impiden la entrada de calcio en las células. Esto disminuye la tendencia de las arterias pequeñas a estrecharse, disminuyen la contractilidad miocárdica y disminuyen las resistencias vasculares periféricas. Efectos Adversos: defectos de conducción.

Medicamentos anti cálcicos:

Nifedipina 10, 30, 100 mg
Nifedipina retard 30, 60, 90, 30, 90 mg
Nitrendipino 10, 20, 5, 20 mg
Nisoldipino 10, 10, 40 mg
Diltiazem 60, 90, 120, 180, 300, 90, 360 mg
Diltiazem retard 120, 360 mg
Verapamilo 80, 120, 180, 240, 240, 480 mg
Verapamilo retard 120, 480 mg
Nicardipino 20, 30, 40, 120 mg
Isradipino 5, 2.5, 20 mg
Amlodipino 5, 10, 5 mg
Felodipino 5, 20 mg

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS)

Son seguros, efectivos, más baratos que en sus comienzos, son especialmente útiles en la insuficiencia cardíaca y en la nefropatía diabética con proteinuria. Su efecto adverso más frecuente es la aparición de tos seca.

Como los anteriores, disminuyen la tendencia de las arterias pequeñas a estrecharse, pero por un mecanismo distinto. Impiden que se genere un producto del organismo que se llama angiotensina II, y sin el cual no se puede producir la renina (que eleva la tensión arterial y estrecha los vasos). Efectos Adversos: tos, hiperpotasemia, rash, angioedema.

Medicamentos Inhibidores de la ECA

Captopril 25, 100, 300 mg
Enalapril 5, 20, 40 mg
Lisinopril 5, 20, 40 mg
Quinapril 5, 20, 80 mg
Benazapril 5, 10, 20, 80 mg
Fosinopril 20, 10, 80 mg
Ramipril 2.5, 5, 20 mg
Perindopril 2, 16 mg
Moexipril 7.5, 30 mg
Trandolapril 1, 4 mg

Bloqueadores alfa

Son seguros y efectivos, aunque no se ha probado todavía su efecto sobre el riesgo cardiovascular. Son utilizados preferentemente en dislipidemias, intolerancia a la glucosa y en pacientes con hipertrofia prostática benigna, por su efecto favorable sobre el músculo detrusor. Su efecto adverso principal es la hipotensión postural.

Medicamentos Bloqueadores alfa

Bloqueadores alfa

Prazoxina 1, 2, 5, 1.2, 20 mg

Terazosina 2, 5, 1.2, 20 mg

Doxazosina 2, 4, 2, 16 mg

Alfa2 agonistas centrales

Clonidina 0.1, 1.2 mg

Metil dopa 250, 2500 mg

Vasodilatadores

Producen la dilatación de las arteriolas por acción directa sobre la musculatura lisa (relajan). Esta dilatación origina taquicardia refleja y retención salina por lo que se suelen utilizar asociados a un diurético y un betabloqueante que contrarrestan dichos efectos. Reacciones Adversas: cefalea, taquicardia, síndrome lúpico.

Medicamentos Vasodilatadores:

Hidralazina 25, 50, 300 mg

Monoxidil 2.5, 5, 80 mg

Carvedilol 6.25, 25, 12.5, 50 mg

Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA II)

Son un grupo de medicamentos que modulan al sistema renina angiotensina aldosterona, su principal indicación es en el tratamiento de la hipertensión arterial, la nefropatía diabética e insuficiencia cardíaca congestiva. Ellos actúan bloqueando la unión de Ang II a los receptores tipo 1.¹³

¹³ Bertram G. Katzung. Farmacología Básica y clínica, Editorial Manual Moderno S,A.,.10º edición

Medicamentos Antagonistas de los receptores de Angiotensina II.

Losartán 50, 25, 100 mg

Valsartán 80, 320 mg

Candesartán 8, 23 mg

Irbesartán 150, 75, 300 mg

Telmisartán 40, 80 mg

Condiciones específicas de individualización del tratamiento

Se recomiendan la separación dentro de la población hipertensa de determinados grupos que por presentar características especiales capaces de agravar la hipertensión ameritan una conducta diferenciada. Estos son:

- Ancianos
- Negros
- Diabéticos
- Dislipidemicos
- Embarazadas
- Hipertrofia Ventricular Izquierda
- Cardiopatías Coronarias
- Hiperuricemia
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)
- Enfermedad Vascular Periférica
- Insuficiencia Renal
- Enfermedad Cerebro Vascular
- Uso de Anticonceptivos Orales
- Insuficiencia Cardíaca
- Cirugía (Pre Perioperatorio)
- Estrógeno terapia de Reemplazo

Indicaciones

- **Ancianos:** Tiazídicos, Betabloqueadores(Sobre todo si hay Cardiopatía isquémica asociada), Anti cálcicos de acción retardada (AAR), IECAS
- **Negros:** Tiazídicos, Anti cálcicos(AAR), Bloqueadores Alfa – 1
- **Diabéticos:** IECAS, Anti cálcicos, Diuréticos. Drogas de segunda línea: Vasodilatadores, Bloqueadores Alfa – 1
- **Dislipidemicos:** Bloqueadores Alfa – 1, IECAS, Anti cálcicos (AAR) Bloqueadores de receptores de Angiotensina, Agonistas centrales adrenérgicos
- **Embarazadas:** Metildopa, Diuréticos o Betabloqueadores. Contraindicaciones: IECAS, Bloqueadores Alfa, Guanetidina, Clonidina
- **Hipertrofia Ventricular Izquierda:** Betabloqueadores, Anti cálcicos (AAR), IECAS

- **Cardiopatías Coronarias:** Betabloqueadores, Anti cálcicos (AAR) IECAS.
- **Insuficiencia Cardíaca:** IECAS, Carvedilol + IECAS, Bloqueadores de los receptores de Angiotensina
- **Insuficiencia Renal:** Los IECAS, tienen un mayor efecto protector
- **EPOC y Asma bronquial** No deben usarse: Betabloqueadores pueden empeorar el broncoespasmo. Anti cálcicos agravar la hipoxemia, IECAS producir tos
- **Hiperuricemia** Los diuréticos (especialmente los Tiazídicos) pueden aumentar el ácido úrico sérico. No deben usarse en pacientes con Gota.
- **Enfermedad Vascul ar Periférica** Los bloqueadores adrenérgicos pueden empeorar la insuficiencia Vascul ar Periférica
- **Enfermedad Cerebrovascular** La hipertensión arterial es la causa más frecuente de esta entidad, los eventos emergentes requieren la aplicación de una reducción lenta y gradual de las cifras de tensión arterial.

Combinaciones medicamentosas favorables

Como principio ordenador general se establece que sus efectos hipotensores sean ejercidos por mecanismos distintos. Ejemplos de asociaciones efectivas son:

- | | |
|--|--|
| ➤ Diurético + beta bloqueador | ➤ Diurético + beta bloqueador + Antagonista del calcio |
| ➤ Diurético + IECA | ➤ Diurético + b bloqueador + IECA |
| ➤ Antagonista del calcio + beta bloqueador | ➤ Alfa bloqueador + beta bloqueador |
| ➤ Antagonista del calcio + IECA | |

Otros tratamientos medicamentosos asociados con frecuencia, son los antiplaquetarios. Estos se deben usar a dosis bajas (80-150 mg) en pacientes de alto riesgo de enfermedad cardiovascular y que han alcanzado un buen control de la presión arterial y no tienen riesgo de sangrado.¹⁴

¹⁴ Alfred Goodman Gilman, Theodore W. Rall, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Octava Edición

2.3 ANTAGONISTAS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II (ARA II)

Los antagonistas de los receptores de angiotensina II, también llamados Bloqueantes del Receptor de Angiotensina (BRA), son un grupo de medicamentos que modulan al sistema renina angiotensina aldosterona, su principal indicación es en el tratamiento de la hipertensión arterial, la nefropatía diabética e insuficiencia cardíaca congestiva.

El primer fármaco de este grupo en utilizarse fue Saralasin que tuvo un uso muy restringido por la necesidad de administración intravenosa. Posteriormente se descubrió Losartán (Anexo 5) que fue el primer ARA II disponible. Según entrevistas realizadas a médicos internistas de nuestro país se descubrió que el medicamento de primera elección en pacientes con hipertensión arterial esencial complicados con diabetes tipo 2 es el antes mencionado losartán.¹⁵

Farmacodinamia de los ARA II

La angiotensina II se une al receptor de angiotensina 1 (AT₁) que se encuentra en muchos tejidos como son músculo vascular liso, glándula suprarrenal, riñones y corazón, produciendo varias e importantes acciones biológicas, incluyendo la vasoconstricción y liberación de aldosterona, también estimula la proliferación de las células musculares lisas. Los estudios farmacológicos indican que se une selectivamente al receptor AT₁ bloqueando todas las acciones importantes de la angiotensina II, independientemente de su origen o vía de síntesis.

Durante su administración, la eliminación de la angiotensina II sobre la secreción de renina da lugar a un aumento de la actividad de renina plasmática que a su vez, produce elevaciones de la angiotensina II en el plasma, manteniendo así la acción antihipertensiva y la supresión de la concentración plasmática de aldosterona, lo que indica que se logra un bloqueo eficaz de los receptores de angiotensina II.

Se desconoce el efecto fisiológico del aumento de angiotensina II en plasma, a su vez se ha demostrado que este medicamento bloquea las respuestas a angiotensina I y angiotensina II sin modificar la respuesta a la bradicinina,

¹⁵ Boletín Farmacoterapéutico de Castilla la Mancha. Vol 1 N° 3 - Junio

Hoy en día dentro de este grupo de antihipertensivos se cuenta con medicamentos de igual eficacia que Losartán como lo son Valsartán, Telmisartán, Irbesartán y Candesartán.¹⁶

Valsartán

Antagonista específico de receptores de angiotensina II, activo vía oral. Inhibe el efecto de angiotensina II sobre la presión arterial, flujo sanguíneo renal y secreción de aldosterona.

Indicaciones terapéuticas

Está indicado en HTA esencial, pacientes clínicamente estables con insuficiencia cardíaca sintomática o disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo después de un infarto agudo del miocardio (IAM) reciente dentro de las últimas 12 h-10 días. De igual forma se prescribe en insuficiencia cardíaca sintomática cuando no se puedan utilizar IECA o como tratamiento añadido a los IECA cuando no se puedan utilizar β -betabloqueantes.

Posología

Oral. Administración:

- HTA: 80 mg/día. Si no se obtiene control, incrementar a 160 mg/día; máx. 320 mg.
 - IAM reciente (clínicamente estables): iniciar a las 12 h del IAM con 20 mg/2 veces al día, deberá ajustarse a 40 mg, 80 mg y 160 mg/2 veces al día en las semanas siguientes; máx. 160 mg/2 veces al día.
 - Insuf. Cardíaca: inicial 40 mg/2 veces al día, ajustar hasta 80 mg y 160 mg/2 veces al día a intervalos 2 semanas dependiendo de la tolerancia; máx. 320 mg/día (en tomas divididas).
- Insuficiencia Hepática (I.H.) leve-moderada sin colestasis: no superar 80 mg.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad, cirrosis biliar, colestasis; 2º y 3 er trimestre de embarazo.

Advertencias y precauciones

Insuficiencia renal (IR); Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) grave; diálisis; estenosis aórtica o mitral o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva; estenosis bilateral de las

¹⁶ Tamargo J. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Med Clin (Barc). 2000; 114:S6-12.

arterias renales o estenosis de la arteria renal de un único riñón funcionante aumentan el riesgo de hipotensión e I.R. Monitorizar niveles séricos de potasio. No se recomienda la triple combinación (IECA, β -bloqueante y valsartán). No se recomienda en < 18 años.

➤ Insuficiencia hepática

Contraindicado en IH grave, cirrosis biliar y colestasis. Precaución en IH leve-moderada sin colestasis, la dosis no debe ser > de 80 mg.

➤ Insuficiencia renal

Precaución en I.R. y sometidos a diálisis.

Interacciones

Incrementa toxicidad de litio.

Efecto antihipertensivo aumentado por otros antihipertensivos.

Efecto antihipertensivo atenuado por AINE

Aumenta el riesgo de deterioro de la función renal la administración concomitante con AINE, monitorizar función renal y adecuada hidratación.

Embarazo

Categoría C, no se recomienda el primer trimestre de embarazo. Contraindicado durante el 2º y 3º trimestre del embarazo, los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden producir lesiones e incluso la muerte del feto en desarrollo.

Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización durante la lactancia, se recomienda no administrar durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el período de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Efectos sobre la capacidad de conducir

No se han realizado estudios sobre el efecto en la capacidad de conducción. Al conducir o utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que ocasionalmente puede aparecer mareo o fatiga.

Reacciones Adversas

Mareos, mareo postural; hipotensión, hipotensión ortostática; insuficiencia y deterioro renal.¹⁷

Telmisartán

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

La absorción de telmisartán es rápida aunque la cantidad absorbida varía. La biodisponibilidad absoluta media para telmisartán es de aproximadamente el 50%. Cuando telmisartán se toma con alimento, la reducción del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de telmisartán varía de aproximadamente el 6% (dosis de 40 mg) a aproximadamente el 19% (dosis de 160 mg). A las 3 horas de la administración, las concentraciones plasmáticas son similares si telmisartán se toma en ayunas o con alimento.

Distribución:

Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas (>99.5%), principalmente a la albúmina y a la glucoproteína alfa-1 ácida. El volumen de distribución aparente medio en el estado de equilibrio es de aproximadamente 500 litros.

Metabolismo:

Se metaboliza por conjugación al glucurónido de la sustancia original. No se ha demostrado actividad farmacológica para el conjugado.

Eliminación:

Se caracteriza por una farmacocinética de biotransformación biexponencial con una vida media de eliminación terminal >20 horas. La concentración plasmática máxima (C_{max}) y en menor grado, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo aumentan de forma no proporcional con la dosis.

No hay evidencia de acumulación clínicamente destacable de telmisartán cuando se toma a la dosis recomendada. Las concentraciones plasmáticas fueron superiores en mujeres que en varones, sin influencia destacable en la eficacia.

¹⁷ vademecum.es/principios-activos-valsartan-c09ca03

Después de la administración oral (e intravenosa), telmisartán se excreta de forma casi exclusiva por las heces, principalmente como compuesto inalterado. La excreción urinaria acumulativa es <1% de la dosis. El aclaramiento plasmático total (Cl_{tot}) es elevado (aproximadamente 1.000 ml/min) si se compara con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 1.500 ml/min).

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Segundo y tercer trimestres del embarazo
- Trastornos obstructivos biliares
- Insuficiencia hepática grave

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Embarazo:

No se debe iniciar ningún tratamiento con ARA II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con dicho grupo farmacológico, las pacientes que estén planeando quedar embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Insuficiencia hepática:

No debe administrarse a pacientes con colestasis, trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática grave ya que telmisartán se elimina principalmente con la bilis. Puede esperarse que estos pacientes presenten un aclaramiento hepático de telmisartán reducido. Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Hipertensión renovascular:

En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional, tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un riesgo aumentado de hipotensión grave e insuficiencia renal.

Insuficiencia renal y trasplante renal:

Cuando se administra a pacientes con función renal insuficiente, es recomendable la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio y creatinina. No se dispone de experiencia con respecto a la administración en pacientes que han sufrido trasplante renal reciente.

Hipovolemia intravascular:

En pacientes con depleción de volumen y/o sodio, ocasionada por un tratamiento intensivo con diuréticos, por una dieta restrictiva en sal, por diarreas o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis de telmisartán. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de este.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona se han notificado casos de hipotensión y cambios en la función renal (incluyendo fallo renal agudo) en individuos susceptibles, especialmente si se utilizan en combinación con otros medicamentos que afectan a este sistema. Por lo tanto no se recomienda el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con la presión arterial ya controlada y debe limitarse a casos individualmente definidos con estrecha monitorización de la función renal.

Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se ha asociado el tratamiento con fármacos que afectan a este sistema, tales como telmisartán, con hipotensión aguda, hiperazotemia, oliguria o raramente, fallo renal agudo.

Aldosteronismo primario:

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia, no se recomienda el uso de telmisartán.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva:

Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperpotasemia:

El uso de medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir hiperpotasemia. La hiperpotasemia puede ser mortal en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, diabéticos, pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio y/o pacientes con otros episodios clínicos concurrentes.

Los principales factores de riesgo a tener en cuenta en relación con la hiperpotasemia son:

- Diabetes mellitus, insuficiencia renal, edad (>70 años)
- La combinación con uno o más medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona y suplementos de potasio. Los medicamentos o grupos terapéuticos que pueden producir hiperpotasemia son sustitutivos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus) y trimetoprim.

Diferencias étnicas:

Al igual que sucede con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, telmisartán y otros antagonistas de los receptores de angiotensina II son, aparentemente, menos eficaces en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las demás, posiblemente, por una mayor prevalencia de niveles bajos de renina entre la población hipertensa de raza negra.

Otras:

Como sucede con cualquier fármaco antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica, puede producir un infarto de miocardio o un ictus.

Embarazo y Lactancia:

No se recomienda el uso de este medicamento durante el primer trimestre del embarazo, además no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante

la lactancia, se recomienda no administrar telmisartán durante este período. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el período de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

- Infecciones e infestaciones

Raras: Infección del tracto respiratorio superior incluyendo faringitis y sinusitis.

Frecuencia no conocida: Infección del tracto urinario incluyendo cistitis, sepsis incluyendo casos con desenlace mortal.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: Anemia, trombocitopenia.

Frecuencia no conocida: Eosinofilia.

- Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Hiperpotasemia

- Trastornos psiquiátricos

Raros: Ansiedad, depresión

- Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Síncope, insomnio

- Trastornos oculares

Raros: Visión anómala

- Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo

- Trastornos cardíacos

Raros: Taquicardia

Frecuencia no conocida: Bradicardia

- Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión

Raros: Hipotensión ortostática

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea

- Trastornos gastrointestinales
 - Poco frecuentes: Dolor abdominal, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, flatulencia.
 - Raros: Malestar de estómago, vómitos
- Trastornos hepatobiliares
 - Raros: Función hepática anormal, trastorno hepático.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
 - Poco frecuentes: Hiperhidrosis, prurito
 - Raros: Eritema, angioedema, urticaria
 - Frecuencia no conocida: Dermatitis medicamentosa, dermatosis tóxica, exantema, eccema.
- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo
 - Poco frecuentes: Mialgia
 - Raros: Artralgia, dolor de espalda (p. ej. ciática), calambres musculares, dolor en las extremidades, debilidad
 - Frecuencia no conocida: Tendinitis
- Trastornos renales y urinarios
 - Poco frecuentes: Insuficiencia renal incluyendo fallo renal agudo
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
 - Poco frecuentes: Dolor torácico
 - Raros: Enfermedad pseudogripal
 - Frecuencia no conocida: Ineficacia del fármaco
- Exploraciones complementarias
 - Raras: Aumento de ácido úrico en sangre, aumento de creatinina en sangre, aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatina fosfoquinasa en sangre.
 - Frecuencia no conocida: Disminución de la hemoglobina¹⁸

Irbesartán

Indicaciones

¹⁸ vademecum.es/medicamento-micardis_farmacocinetica_21698_5_2

Hipertensión Arterial

Enfermedad renal en pacientes con hipertensión arterial

Enfermedad renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con Irbesartán o hidroclorotiazida en monoterapia.

Dosis y administración

La dosis inicial es de 150mg /12.5mg una vez al día en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con Irbesartán 150mg o hidroclorotiazida en monoterapia; los pacientes que requieren mayor reducción de la presión arterial deben aumentar la dosis 300mg/12.5mg una vez al día.

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a irbesartán, hidroclorotiazida o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Cuando se detecta en el embarazo debe discontinuarse tan pronto como sea posible. Contraindicaciones relacionadas a la hidroclorotiazida:

Insuficiencia renal grave

Hipocalemia refractaria, hipercalemia

Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis

Advertencia y Precauciones

Hipotensión – pacientes con volumen disminuido

Se espera que ocurra hipotensión sintomática como los ECA en pacientes con volumen/sodio disminuido como los tratados vigorosamente con diuréticos y con restricción de sal o en hemodiálisis.

Morbilidad y mortalidad fetal – neonatal

No hay experiencia en mujeres embarazadas, se ha reportado la exposición en útero a inhibidores ECA en mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo que causa lesión y muerte en el feto en desarrollo.

Lactancia

Se desconoce si irbesartán o sus metabolitos se excretan en la leche humana, se debe decidir si se discontinúa la lactancia o se discontinúa el medicamento tomando en cuenta la importancia de la terapia con irbesartan en la madre y el riesgo potencial al lactante.

Interacciones

Irbesartán es metabolizado principalmente por CYP2C9, sin embargo durante los estudios de interacción clínica no se observó interacciones farmacodinámicas significativas cuando se co-administró Irbesartán con Warfarina; además no afecta la farmacocinética de digoxina ni de sinvastatina. Los parámetros farmacocinéticos de este medicamento no se afectan con la administración de nifedipina o hidroclorotiazida.

Basado con la experiencia del uso de otros medicamentos que afecta el sistema de renina angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de sal que contiene potasio pueden causar aumento en el potasio sérico. No se recomienda la combinación con litio ya que las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas en pacientes que recibieron Irbesartán fueron generalmente leves a transitorio sin relacionarse a las dosis. La incidencia de eventos adversos no se relaciona con la edad, género o raza. Se han reportado casos raros de reacciones de hipersensibilidad (angioedema, urticaria) a Irbesartán como monoterapia.

Las siguientes reacciones se han reportado como muy raras y no necesariamente se ha establecido una relación causal entre ellas: astenia, hipercalcemia, mialgia, ictericia, pruebas de función hepática elevadas y fallo renal incluyendo casos aislados de insuficiencia renal en pacientes en riesgo.¹⁹

¹⁹ Diccionario de Especialidades Médicas PLM 2006. Edición 36

Losartán

Farmacocinética

Absorción

Tras administración oral, losartán se absorbe bien y sufre un metabolismo de primer paso, formando un metabolito activo, el ácido carboxílico y otros metabolitos inactivos. La biodisponibilidad sistémica de los comprimidos de losartán es de aproximadamente el 33%. Las concentraciones máximas medias de losartán y de su metabolito activo se alcanzan al cabo de 1-4 horas, respectivamente.

Distribución

Tanto losartán como su metabolito activo se unen a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina en >99%. El volumen de distribución de losartán es de 34 litros. Los estudios en ratas indican que losartán atraviesa la barrera hematoencefálica en grado escaso o nulo.

Metabolismo

Alrededor del 14% de una dosis de losartán administrada por vía oral o intravenosa se transforma en su metabolito activo. Después de la administración oral o intravenosa de losartán potásico marcado con ^{14}C , la radiactividad del plasma circulante se atribuye principalmente a losartán y a su metabolito activo. En cerca del 1% de los sujetos estudiados se observó una transformación mínima de losartán en su metabolito activo.

Además del metabolito activo, se forman metabolitos inactivos, incluyendo dos metabolitos principales formados por hidroxilación de la cadena butil secundaria y un metabolito de menor importancia, un N-2 tetrazol glucorónido.

Eliminación

El aclaramiento plasmático de losartán y de su metabolito activo es de unos 60 y 50 ml/min, respectivamente. El aclaramiento renal es de unos 74 y 26 ml/min, respectivamente. Cuando se administra por vía oral, alrededor del 4% de la dosis se elimina por la orina sin modificar, y aproximadamente el 6% de la dosis se excreta por la orina en forma de metabolito activo.

Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas descienden poliexponencialmente, con una semivida terminal de unas 2 horas y de 6-9 horas, respectivamente. Durante la administración de una dosis de 100 mg una vez al día, ni losartán ni su metabolito activo se acumulan significativamente en el plasma.

Datos clínicos

Indicaciones terapéuticas

Está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, leve o moderada, insuficiencia cardíaca y puede ser utilizado solo o en combinación con otros antihipertensivos, de igual forma está indicado en la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda y como tratamiento de la enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo II.

Posología y forma de administración

Hipertensión Arterial Esencial

La dosis inicial y de mantenimiento es de 50 mg una vez al día para la mayoría de los pacientes. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza 3-6 semanas después de iniciar el tratamiento. En algunos pacientes puede lograrse un efecto beneficioso adicional aumentando la dosis a 100 mg una vez al día.

No es necesario hacer ningún ajuste inicial de la dosificación en pacientes de edad avanzada o con deterioro renal, incluyendo los que están en diálisis. Se debe considerar una dosificación más baja (25 mg) en pacientes con antecedentes de deterioro hepático.

Puede ser administrado con otros antihipertensivos así como con insulina y otros agentes hipoglucemiantes usualmente empleados; de igual forma puede ser o no administrado con comidas.

Pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria e hipertensión

En pacientes con diabetes tipo 2 y proteinuria, el tratamiento debe comenzar con 50 mg de losartán una vez al día y puede incrementarse hasta 100 mg al día, dependiendo de la respuesta de la tensión arterial.

Contraindicaciones

Está contraindicado en el embarazo y en los pacientes hipersensibles a cualquier componente de este producto.

Advertencias y precauciones de uso

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico

En los pacientes con depleción del volumen intravascular especialmente los tratados con dosis altas de diuréticos pueden producirse una hipotensión sintomática. Estos cuadros deben corregirse antes de la administración de losartán o bien hay que utilizar una dosis inicial más baja. La terapia diurética debe ser interrumpida durante al menos 3 días antes del inicio de la terapia con este medicamento y si fuese necesario más adelante se reinstituiría un diurético.

Se debe tener consideración especial cuando se administre la terapia a pacientes con enfermedad isquémica o cerebrovascular dado que un descenso excesivo en la presión arterial podría resultar en un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Como sucede con otros fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, puede producirse hipercalemia durante el tratamiento con losartán.

Insuficiencia Hepática

Dado que los datos farmacocinéticos existentes demuestran un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de losartán en los pacientes cirróticos, debe considerarse el uso de una dosis menor en los pacientes con afectación hepática

Insuficiencia Renal.

Los medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea en sangre y la creatinina sérica en los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón único. Se han comunicado efectos similares con losartán estos cambios de la función renal pueden ser reversibles al suspenderse el tratamiento.

Con diuréticos ahorradores de potasio.

Este medicamento contiene lactosa los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han identificado interacciones farmacológicas de importancia clínica. Los compuestos estudiados en los ensayos farmacocinéticos clínicos incluyen: hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina, fenobarbital y ketoconazol.

Diuréticos y otros agentes antihipertensivos

No se han observado interacciones al administrar losartán con otros antihipertensivos. El tratamiento con dosis elevadas de diuréticos puede causar depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con losartán.

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio

Los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona pueden producir hipercalemia, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, de sustitutos de la sal que contengan potasio o de otros medicamentos susceptibles de incrementar los niveles séricos de potasio no se recomienda.

Como otros agentes antihipertensivos el efecto antihipertensivo de losartán puede disminuir con el fármaco antiinflamatorio no esteroideo indometacina.

Embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo

Se ha demostrado que losartán potásico produce efectos adversos en los fetos y los recién nacidos de la rata. Los efectos consisten en disminución del peso corporal, mortalidad o toxicidad renal. Además, se demostró que había concentraciones importantes de losartán y de su metabolito activo en la leche de la rata. Basándose en los datos farmacocinéticos, estos hallazgos se atribuyen a la exposición al fármaco durante el final de la gestación y la lactancia.

Aunque no hay experiencia del uso de losartán en mujeres gestantes, los estudios con losartán potásico en animales han demostrado lesiones y muerte fetal y neonatal, cuyo mecanismo se cree que está mediado farmacológicamente por los efectos sobre el sistema renina-angiotensina. En el hombre, la perfusión renal fetal el cual depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina comienza en el segundo trimestre; por tanto el riesgo para el feto aumenta si se administra losartán durante el segundo o tercer trimestre de la gestación.

Cuando se administran durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden producir lesiones e incluso la muerte del feto en desarrollo. Cuando se detecte un embarazo, debe suspenderse éste medicamento lo antes posible.

Uso durante la lactancia

Se desconoce si losartán se excreta en la leche humana. Sin embargo, se ha demostrado que en la leche de rata hay niveles importantes de losartán y de su metabolito activo; debido a la posibilidad de efectos adversos en el lactante, debe decidirse si hay que interrumpir la lactancia o suprimir el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con losartán fueron, en general, leves y transitorias.

En estudios clínicos de hipertensión arterial esencial los mareos fueron la única reacción adversa comunicada en relación con el fármaco que apareció con frecuencia mayor que con el placebo en el 1% o más de los pacientes tratados con losartán.

Además, se observaron efectos ortostáticos proporcionales a la dosis en menos del 1% de los pacientes. En raras ocasiones se comunicaron exantemas aunque su incidencia en los ensayos clínicos controlados fue menor que con placebo.²⁰

²⁰ vademecum.es/medicamento-losartan

2.4 SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

La renina es una enzima glicoproteica que consiste en 340 aminoácidos formada por dos lóbulos homólogos; el sitio activo de la renina ocupa un canal largo profundo entre los dos lóbulos el cual es el punto de enlace del angiotensinógeno. Es importante considerar como el angiotensinógeno es el único sustrato conocido para la renina, los fármacos que inhiben directamente la renina presentan muy poco riesgo de tener efectos secundarios, ya que es poco probable que inhiban otros procesos fisiológicos.

La renina cataliza el primer paso del proceso del sistema renina: divide el péptido angiotensinogeno para formar Angiotensina I (Ang I). La Ang I es dividida posteriormente por la enzima convertidora de Angiotensina (ECA) en Ang II que es el principal estímulo del sistema renina.

El sistema renina también conocido como sistema renina-angiotensina aldosterona o SRAA desempeña un papel principal en la regulación del volumen de sangre, la presión arterial y la función cardiovascular. La manipulación terapéutica del sistema renina se ha convertido en una estrategia importante para el tratamiento de la hipertensión arterial y de su comorbilidad asociada.

La función principal del sistema renina es asegurar el control del volumen del líquido extracelular a través de su influencia en la homeostasis de sodio, esta se encuentra en la circulación y en muchos tejidos pero es producida casi exclusivamente por las células yuxtaglomerulares del riñón. Los niveles plasmáticos de renina en seres humanos sanos son muy bajos, sin embargo, las concentraciones locales en los tejidos o en el líquido intersticial pueden ser más altas que en concentraciones plasmáticas.

La activación crónica del sistema renina está implicada en una amplia gama de enfermedades cardiovasculares, incluyendo hipertensión, enfermedad renal crónica, aterosclerosis, vasoconstricción, hipertrofia vascular, disfunción endotelial, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, aumento de proteinuria, accidente cerebro vascular entre otras afectaciones de los órganos blancos.

2.5 INHIBIDOR DIRECTO DE RENINA

Los inhibidores directo de renina se consideran actualmente como un nuevo enfoque en el tratamiento de la hipertensión arterial, por tal razón la renina ha sido reconocida como el sitio preferido para el bloqueo del SRAA porque participa en el primer paso para la conversión del angiotensinógeno en angiotensina I.

Los investigadores y las compañías farmacéuticas han estado tratando de hacer un inhibidor clínicamente eficaz de la renina durante más de 40 años; hasta hace poco todos los intentos fallaron principalmente porque los fármacos eran moléculas peptídicas con baja disponibilidad e ineficaces después de la administración oral.

Es importante reducir la actividad de la renina bloqueando el sitio activo de la misma, Aliskireno (Anexo 6), el primero de una nueva clase de medicamentos llamados inhibidores directos de la renina, inhibe el sistema renina en su primer paso, interviniendo en la producción de la angiotensina I en el organismo. La angiotensina I se convierte en angiotensina II, un potente vasoconstrictor, al bloquear la producción de angiotensina I, los niveles de angiotensina I y II disminuyen, esto provoca la vasodilatación que hace que disminuya la presión arterial, reduciéndose los riesgos asociados a la hipertensión como el ictus (Anexo 7).²¹

La inhibición directa de renina que produce Aliskireno tiene suficiente biodisponibilidad para producir supresión de la actividad de renina plasmática después de su administración oral. En pacientes con hipertensión arterial, Aliskireno reduce la presión en dosis-dependiente hasta 300 mg por día, teniendo un tiempo de vida media de más de 24 horas. Su potencia antihipertensiva es aproximadamente equivalente a la de los bloqueadores de receptores de angiotensina II, inhibidores ECA y diuréticos.

²¹ ¿La renina no se usa para hacer queso? Publicado por Oxford PharmaGenesis Ltd

2.6 GENERALIDADES DE ALISKIRENO

Nombre Genérico

Aliskireno hemifumarato equivalente a 150 y 300 mg de aliskireno

Nombre Comercial

En marzo de 2007 fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) con el nombre comercial de “Tekturna”. Y recientemente se aprobó por la Unión Europea para comercializarse como “Rasilez”.

Composición Cualitativa y Cuantitativa

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg y 300 mg de aliskireno (como hemifumarato).

Forma Farmacéutica

Comprimido recubierto con película

Comprimido redondo, rosa claro, biconvexo, marcado con ‘IL’ en una cara y ‘NVR’ en la otra.

Presentación

Comprimidos recubiertos de 150 y 300 mg.

Indicaciones:

Hipertensión Arterial Esencial

Insuficiencia Renal

Insuficiencia Hepática²²

²² European Society for Hypertension 2009, Milan June 12-15, 2009. Novartis Book of Hypertension.

Propiedades farmacológicas

Farmacodinamia

El riñón segrega renina en respuesta a reducciones del volumen sanguíneo y de la irrigación renal, dicha respuesta inicia un ciclo en el que intervienen el SRAA y un circuito de autorregulación homeostática. La renina divide el angiotensinógeno para formar el decapeptido inactivo angiotensina I (Ang I). La Ang I es sustrato de la ECA y de otras vías alternativas que la convierten en el octapeptido activo angiotensina II (Ang II). La Ang II es un vasoconstrictor potente y produce la liberación de catecolaminas a partir de la médula suprarrenal y las terminaciones nerviosas pre sinápticas.

Estos efectos reunidos aumentan la tensión arterial. Los aumentos crónicos de Ang II redundan en la expresión de marcadores y mediadores de la inflamación y la fibrosis que se asocian con lesiones en el órgano afectado por la hipertensión. La Ang II inhibe asimismo la liberación de renina, produciendo de este modo una retro inhibición del sistema.

Todos los compuestos que inhiben este sistema, incluidos los inhibidores de renina, suprimen el circuito de retro inhibición, lo cual produce un incremento compensatorio de la concentración plasmática de renina. Cuando este aumento ocurre durante la terapia con inhibidores de la ECA y bloqueantes de receptores de angiotensina (BRA), se acompaña de concentraciones elevadas de actividad renina plasmática (APR).

No obstante, durante el tratamiento con Aliskireno los efectos del circuito de autorregulación están neutralizados. A consecuencia de ello, se reduce la actividad renínica plasmática, la Ang I y la Ang II, ya sea que Aliskireno se utilice en monoterapia o en asociación con otros fármacos antihipertensivos.²³

Farmacocinética

Absorción:

Las concentraciones plasmáticas máximas de Aliskireno se alcanzan entre 1 y 3 horas después de la absorción oral. La biodisponibilidad absoluta del fármaco es de 2 al 3%. Los alimentos con alto contenido graso reducen la concentración máxima en 85%. Con la administración única diaria se alcanzan concentraciones plasmáticas estacionarias en un plazo de 5 a 7 días, casi el doble de la concentración obtenida con la dosis inicial.

²³ Direct rennin inhibition: clinical pharmacology .J Mol Med. 2008 Mar 27.

Distribución

El Aliskireno se reparte uniformemente por todo el organismo tras la administración oral. Cuando se administra por vía intravenosa, el volumen medio de distribución en el estado estacionario es de unos 135 litros, lo cual indica que el Aliskireno se disemina ampliamente por el espacio extravascular. La unión del Aliskireno con proteínas plasmáticas es moderada (47% a 51%) e independiente de la concentración.

Metabolismo y eliminación

La semivida de eliminación es de unas 40 horas en promedio (varía entre 34 y 41 horas). El Aliskireno se elimina principalmente como compuesto inalterado en las heces (91%). Se metaboliza cerca del 1.4% de la dosis oral total. La CYP3A4 es la enzima responsable de dicho metabolismo. Tras la administración oral se recupera en la orina cerca del 0.6% de la dosis. Tras la administración intravenosa, la depuración plasmática media es aproximadamente igual a 9 h.²⁴

Datos Clínicos

Posología y Forma de Administración

La dosis recomendada de Aliskireno es de 150mg una vez al día en pacientes en los que la presión arterial no este adecuadamente controlada aunque la dosis puede aumentar hasta 300mg una vez al día.

El 85% - 90% del efecto antihipertensivo se alcanza dentro de las dos primeras semanas de tratamiento con 150mg una vez al día. Este medicamento debe tomarse con una comida ligera preferiblemente a la misma hora cada día. En pacientes que sufren de:

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a grave.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve a grave.

²⁴ Aliskiren: The first renin inhibitor for clinical treatment. Nature Reviews Drugs Discovery, published online 14 may 2008-04-11

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Aliskireno no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Segundo y tercer trimestre del embarazo

Advertencias y precauciones

Los pacientes que reciben otros productos medicinales inhibidores del SRA o aquellos con función reducida del riñón están en riesgo incrementado de hipercalcemia durante la terapia con Aliskireno además debe ser usado con precaución en pacientes con ataque al corazón debido a la limitada seguridad y eficacia que tiene este medicamento. En casos de diarrea severa o persistente, se debe suspender el tratamiento.

Embarazo

Aliskireno no fue teratógeno en los ensayos convencionales con animales, ni ejerció efectos asociados con el tratamiento en el estudio de desarrollo prenatal realizado, sin embargo, otras sustancias que afectan de forma directa al sistema renina-angiotensina se han asociado con malformaciones fetales graves y muerte de neonatos. Como no se han realizado estudios clínicos específicos, no debe ser usado durante el primer trimestre del embarazo ni en las mujeres que pretendan quedar embarazadas y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Hiponatremia o hipovolemia

En pacientes con pronunciada hiponatremia o hipovolemia (como los que reciben dosis elevadas de diuréticos) puede sobrevenir una hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con Aliskireno, dicha situación debe corregirse antes de administrarse, o bien debe instaurarse el tratamiento bajo estrecha supervisión médica.

Reacciones Adversas

Se han estudiado los efectos de Aliskireno en más de 7800 pacientes, de los cuales un número superior a 2300 recibieron tratamiento durante 6 meses y un número superior a 1200, durante más de un año. La incidencia de acontecimientos adversos no guardó relación alguna con el sexo, la edad, el índice de masa corporal, la raza o el origen étnico. El tratamiento con Aliskireno fue bien tolerado, con una incidencia general de acontecimientos adversos parecida a la del grupo de placebo hasta los 300 mg.

No debe administrarse a personas hipersensibles (alérgicas) al Aliskireno o a cualquiera de los demás componentes del medicamento, tampoco a pacientes que hayan tenido angioedema (hinchazón subcutánea). Los acontecimientos adversos fueron por lo general leves y transitorios y rara vez exigieron la suspensión del tratamiento. La diarrea fue la reacción adversa más frecuente.

Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes:	Exantema

Interacciones Medicamentosas

Cuando Aliskireno se administró concomitantemente con:

Furosemida

Se redujo la concentración máxima de Furosemida en un 28% y un 49%, respectivamente. Por tal razón se recomienda que se monitoricen los efectos de furosemida cuando se inicia o se modifica el tratamiento.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Como otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de Aliskireno. En algunos pacientes con la función renal comprometida (pacientes deshidratados o de edad avanzada) Aliskireno administrado concomitantemente con AINEs puede aumentar el deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por esto se requiere precaución al combinar Aliskireno con AINEs, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Potasio y diuréticos ahorradores de potasio

El uso concomitante 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 (p. ej. heparina) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. Se debe tener precaución si la medicación concomitante se considera necesaria

Ingesta de alimentos

Se ha demostrado que las comidas con un alto contenido en grasa reducen la absorción de Aliskireno de forma significativa.²⁵

Sobredosis

Se dispone de datos limitados acerca de la sobredosis en humanos. La manifestación más probable de una sobredosis sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de aliskireno. Si se produce hipotensión sintomática, se debe iniciar un tratamiento de soporte.

Datos de toxicidad preclínica

Carcinogenia: Se evaluó el poder cancerígeno de aliskireno en un estudio de dos años de duración en ratas y en otro de seis meses de duración en ratones transgénicos. No hubo indicios de poder cancerígeno. Con dosis de 750 o 1500 mg/kg/día se observaron cambios proliferativos e inflamatorios en el tracto gastrointestinal inferior de ambas especies. El adenoma de colon y el adenocarcinoma de ciego registrados en la rata con la dosis de 1500 mg/kg/día no fueron estadísticamente significativos. Dichos resultados se atribuyeron a la conocida capacidad irritativa de aliskireno. En el ser humano, con la dosis de 300 mg, se han logrado márgenes de seguridad entre 9 y 11 veces (según las concentraciones fecales) o 6 veces (según las concentraciones mucósicas)

Mutagenia: Aliskireno careció de capacidad mutágena en estudios de mutagenia efectuados in vitro e in vivo. Entre dichos ensayos figuraban pruebas in vitro en células bacterianas y de mamífero y determinaciones in vivo en ratas.

Toxicidad en el sistema reproductor: Los estudios de toxicidad en la reproducción con aliskireno no arrojaron pruebas de toxicidad embriofetal ni de teratogenia con dosis de hasta 600 mg/kg/día (ratas) o de 100 mg/kg/día (conejos). En las ratas, no se observó

²⁵ Aliskiren: an oral renin inhibitor for the treatment of hypertension. *Cardiol Rev.* 2007 Nov-Dec; 15(6):316-23. Review

afectación de la fertilidad, ni del desarrollo prenatal y postnatal con dosis de hasta 250 mg/kg/día. Las dosis administradas a ratas y conejos fueron de 6 a 16 y 6 veces mayores, respectivamente, que la dosis humana máxima recomendada (300 mg) en mg/m^2 (los cálculos corresponden a un paciente de 50 kg).

2.7 ALISKIRENO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL COMPLICADOS CON DIABETES TIPO II

La diabetes es la causa más común de enfermedad renal en Nicaragua (Anexo 8), es caracterizada por la supresión de la activación del sistema renina angiotensina, pero el tejido intrarrenal del sistema renina-angiotensina el cual provoca un bloqueo de este sistema con los ECA, los inhibidores de la angiotensina de los receptores retrasa, pero no elimina la progresión de la diabetes.

Los estudios han demostrado que uno de los principales componentes de protección de los tejidos de los bloqueadores del sistema renina angiotensina se deriva de la reducción en la presión sanguínea, sin embargo, la posibilidad de que existe un hecho de no evitar completamente la disminución de la función renal atribuibles a daños en los tejidos es que la actividad del sistema renina angiotensina intrarrenales pueden ser eliminados por este mal.

La renina, una aspartil proteasa cortando el angiotensinógeno (AGT) en el origen de la cascada de péptido angiotensina, ha sido un blanco lógico para la inhibición del sistema renina angiotensina.

Aliskireno fue aprobado para el tratamiento de la hipertensión, disminuye la actividad de la renina plasmática angiotensina I y II, concentraciones de angiotensina, y la presión arterial en los hipertensos pacientes obesos y con diabetes. Además Aliskireno aumenta la biosíntesis y secreción de renina y prorenina que están disponibles para activar el sistema renina receptor.

La prorenina es considerada como el precursor inactivo de la renina sin una función propia. El estímulo crónico del sistema renina aumenta generalmente la conversión renal de prorenina en renina disminuyendo por lo tanto la cantidad relativa de prorenina en la circulación. Por tal razón la prorenina tiene como función que esté relacionada con la generación de Angiotensina, además es muy importante saber que la respuesta del vasodilatador renal al IECA en personas diabéticas tipo 2 se correlaciona mejor con la prorenina del plasma que con la renina plasmática, es decir que la prorenina (circulante) contribuye a la generación de la angiotensina renal.

La actividad de la renina es tan complicada como entender los niveles altos de colesterol en pacientes diabéticos obesos los cuales deben ser tratados para reducir el riesgo total de enfermedades cardiovasculares. Los pacientes con tensión arterial elevada y alta actividad de la renina son los probables beneficiarios de los medicamentos antihipertensivos que inhiben el sistema renina como lo es Aliskireno que ha demostrado proporcionar reducciones altas, eficaces y constantes de la actividad de renina en el plasma (ARP) y de las cifras de presión arterial en pacientes con hipertensión independientemente de factores como la edad o el sexo.

Aliskireno produjo un descenso dosis-dependiente en la presión arterial y microalbuminuria en diabéticos con dosis de hasta 300 mg una vez al día. Además proporciona reducciones aditivas de la presión arterial, cuando se usa junto con un IECA produce un control sostenido de la presión arterial durante 24 horas, cuando se usó solo o asociado con el IECA se previó de que los inhibidores directos de la renina se convertirán en el primer nuevo grupo terapéutico comercializado para la hipertensión arterial en más de 10 años.

La hipertensión arterial y sus consecuencias es la primera causa de mortalidad mundial y afecta a uno de cada cuatro adultos. El riesgo de complicaciones cardiovasculares es 2-4 veces mayor en personas con diabetes tipo 2 que en personas sin esta enfermedad, por lo que la Federación Internacional de Diabetes recomienda un control estricto de la presión arterial.

A pesar del amplio uso de las terapias actuales un 70% aproximadamente de los pacientes hipertensos (y cerca del 90% de los pacientes con diabetes e hipertensión) no consiguen sus objetivos de valores de presión arterial, es por eso que Aliskireno proporciona reducciones de la presión arterial sostenidas y persistentes durante 24 horas en pacientes diabéticos. El control sostenido durante 24 horas es importante porque la presión arterial aumenta con frecuencia durante las primeras horas de la mañana.²⁶

²⁶ The New England Journal of Medicine. June 5, 2008 Vol. 358 Nº 23

APARTADO III
DISEÑO METODOLÓGICO

DISEÑO METODOLÓGICO

3.1 Tipo de estudio.

El presente estudio es de carácter cualitativo y documental, siendo en primera instancia de tipo exploratorio, puesto que aunque existían estudios sobre Aliskireno en otros países, se desarrolló una analogía diferente del tema, al realizar un análisis entre el medicamento antihipertensivo del grupo ARA II más prescrito hoy en día en Nicaragua para tratar la hipertensión arterial esencial en pacientes diabéticos tipo 2, obesos y Aliskireno, quien ha sido recientemente introducido en nuestro país y representa una novedad en la industria tanto médica como farmacéutica.

El estudio finaliza siendo de carácter explicativo ya que se evalúa el beneficio riesgo existente entre el Aliskireno y el medicamento antihipertensivo más prescrito por los médicos internistas del sector privado de la población. A lo largo del estudio, éste se convierte en un estudio descriptivo y correlación, por lo que describe las variables en cuestión y las relaciona entre sí con mayor exactitud.

3.2 Ámbito de Estudio.

El estudio que se realizó no posee ubicación geográfica puesto que involucra a toda la población nicaragüense y su desarrollo no está delimitado a un lugar específico.

3.3 Universo y Muestra.

3.3.1. Universo

El universo del estudio está compuesta por todos los pobladores habitantes de Nicaragua.

3.3.2. Población

La población del estudio son todos los habitantes de Nicaragua que presentan hipertensión esencial y además estén complicados con diabetes tipo 2 y obesidad.

3.3.3. Muestra

La muestra del estudio son todos los habitantes de Nicaragua que presentan hipertensión esencial con complicación diabética tipo 2 y obesa que consuman antihipertensivos.

3.4. Criterios de inclusión.

Para hacer efectiva la realización de nuestra investigación se incluyó a toda la población nicaragüense que presentan hipertensión esencial con complicación diabética y obesa que consumen antihipertensivos.

3.5 Criterios de exclusión.

Se excluyó de la investigación al sector poblacional nicaragüense que no presenta hipertensión esencial con complicación diabética tipo 2, obesa y no consumen ningún antihipertensivo.

3.6 Variables.

- a) Sistema Renina Angiotensina
- b) Hipertensión Arterial
- c) Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA II)
- d) Aliskireno

3.7 Operacionalización de las variables.

VARIABLES	DEFINICION	INDICADORES
Sistema Renina Angiotensina Aldosterona	Encargado de regular el volumen de sangre, la presión arterial y la función cardiovascular para asegurar el control de volumen del líquido extracelular a través de su influencia en la homeostasis del sodio.	Renina Angiotensinógeno Angiotensina I Angiotensina II
Hipertensión Arterial Esencial	Aumento transitorio o permanente de la presión de la sangre en las arterias, su etiología es desconocida.	Pre-hipertensión Estadio 1 Estadio 2
Antagonistas de los Receptores de Angiotensina (ARA II)	Grupo de Antihipertensivos que modulan al sistema renina angiotensina aldosterona, su principal indicación es en el tratamiento de la hipertensión arterial, la nefropatía diabética e insuficiencia cardíaca congestiva.	Losartán Valsartán Telmisartán Irbesartán
Aliskireno	Antihipertensivo inhibidor directo de la renina, que reduce la Presión Arterial esencial alta más efectivamente que los antihipertensivos existentes	De 150mg – 300mg al día, mayores de 18 años

3.8 Materiales y métodos

3.8.1. Materiales para recolectar información

Para realizar dicho estudio se tomaron en cuenta los siguientes materiales para recopilación de datos:

- Revisión de literatura específica
- Consultas electrónicas
- Diccionario de Especialidades Médicas
- Revistas y estudios proporcionados por laboratorios NOVARTIS quien es el distribuidor exclusivo de Aliskireno en Nicaragua.
- Entrevistas realizadas a médicos internistas del sector privado con el objetivo de identificar los medicamentos que se utilizan para la hipertensión esencial en pacientes con complicaciones diabéticas y obesas. (Anexo 9)

3.8.2. Materiales para procesar la información

Después de recopilada la información se hizo una comparación exhaustiva entre Aliskireno y el medicamento más prescrito por los médico internistas del sector privado, tomando en cuenta sus propiedades farmacológicas, nivel económico (costo) y beneficio-riesgo de cada una de ellos, para ello se utilizaron tablas realizadas en Microsoft Excel y Microsoft Word.

APARTADO IV

4.1 RESULTADOS

En este apartado se dejan plasmados los resultados obtenidos de la investigación realizada acerca de la comparación clínica terapéutica del Aliskireno con el medicamento más prescrito por los médicos internistas del sector privado en pacientes con hipertensión arterial esencial complicados con diabetes tipo 2 y obesidad.

Se hace énfasis en las semejanzas y diferencias entre los medicamentos en estudio y el porqué los médicos internistas del sector privado deberían considerar Aliskireno como una mejor alternativa para tratar a los pacientes hipertensos complicados con diabetes y obesidad.

Para dar respuesta a los objetivos planteados inicialmente, se visitaron a setenta médicos internistas del sector privado durante el período comprendido de Junio – Noviembre de 2010, de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados:

En relación a los grupos de medicamentos prescritos por médicos internistas del sector privado se encontró que de los 70 médicos entrevistados, 33 de ellos prescriben medicamentos pertenecientes al grupo de los ARA II con un 47.14%, 23 señalan a los IECA, lo que forma un 32.85% del total de médicos, una minoría pero no menos importantes conforman el 8.57% que equivalen a 6 médicos que prescriben combinaciones de ARA II con Diuréticos Tiazídicos, finalmente un 11.41% utilizan combinaciones de ARA II más Diuréticos Tiazídicos y Anticálcico. (Anexo 10)

En lo referente a los medicamentos prescritos, se encontró que la mayoría de médicos internistas recetan a sus pacientes Losartán indicado en un 37.14%, seguidamente en una segunda elección, se encuentra el medicamento perteneciente al grupo IECA Enalapril con un 21.48%, asimismo se encuentra Captopril en un 14.42%, seguido por una combinación de Valsartán mas Hidroclorotiazida con 8.57%; otros internistas consideran que es mejor utilizar Valsartán como monoterapia, estos ocupan el 7.14% del total de entrevistados, una minoría recetan combinaciones de amlodipina con Valsartán e hidroclorotiazida y Candesartán con Amlodipina, estos forman el 4.27%. (Anexo 11)

En cuanto a las combinaciones más utilizadas por los internistas del sector privado, se registró que 31 de los 70 médicos prescriben ARA II mas diurético tiazídico, reflejado en un

44.28%, 18 doctores prefieren recetar un IECA con un diurético tiazídico, esto es indicado en un 25.71%, 10 internistas que equivalen al 14.28% señalan que la terapia efectiva es combinar un ARA II más diurético tiazídico y un anticálcico, los siguientes 8 entrevistados prescriben IECA con un ARA II, esto corresponde a un 11.42% y tan solo 3 médicos señalan que ARA II combinado con un anticálcico es una mejor opción de tratamiento, esto se refleja en un 4.28%. (Anexo 12)

Una vez analizadas las entrevistas realizadas a médicos internistas del sector privado y llegando a conocer que Losartán es el medicamento más prescrito por estos médicos, se procedió a realizar una comparación farmacológica con la novedad antihipertensiva Aliskireno para poder conocer las diferencias y similitudes presentes entre ellos (Anexo 13), de ello se encontró:

En el mecanismo de acción se obtuvo que Losartán actúa impidiendo la unión de angiotensina II con los receptores AT1, los cuales producen vasoconstricción, inflamación y remodelación miocárdica, en cambio Aliskireno actúa inhibiendo directamente la renina al principio del sistema impidiendo de forma eficaz la formación posterior de todos los compuestos de la cadena incluyendo la angiotensina I y II, produciendo un mejor control de la presión arterial.

En cuanto a las indicaciones de ambos medicamentos, se presenta una similitud puesto que ambos se utilizan en el tratamiento de pacientes hipertensos complicados con diabetes tipo 2 y obesidad, insuficiencia cardíaca y protección renal, aunque en este aspecto Aliskireno presenta una mayor protección de órganos blancos que la de Losartán.

Referente a las contraindicaciones Aliskireno presenta antecedentes de angioedema, no puede ser utilizado al igual que Losartán en el segundo y tercer trimestre del embarazo y en lactancia, sin embargo este último medicamento tampoco puede ser prescrito en pacientes que presenten anuria, hipersensibilidad a los sulfonamídicos y en aquellos que tengan hiperaldosteronismo primario.

Cuando se habla de efectos adversos Losartán afecta principalmente el sistema nervioso central produciendo mareo, debilidad, anafilaxia, hipotensión, migraña entre otros; Aliskireno, por otro lado afecta principalmente el sistema gastrointestinal provocando diarrea,

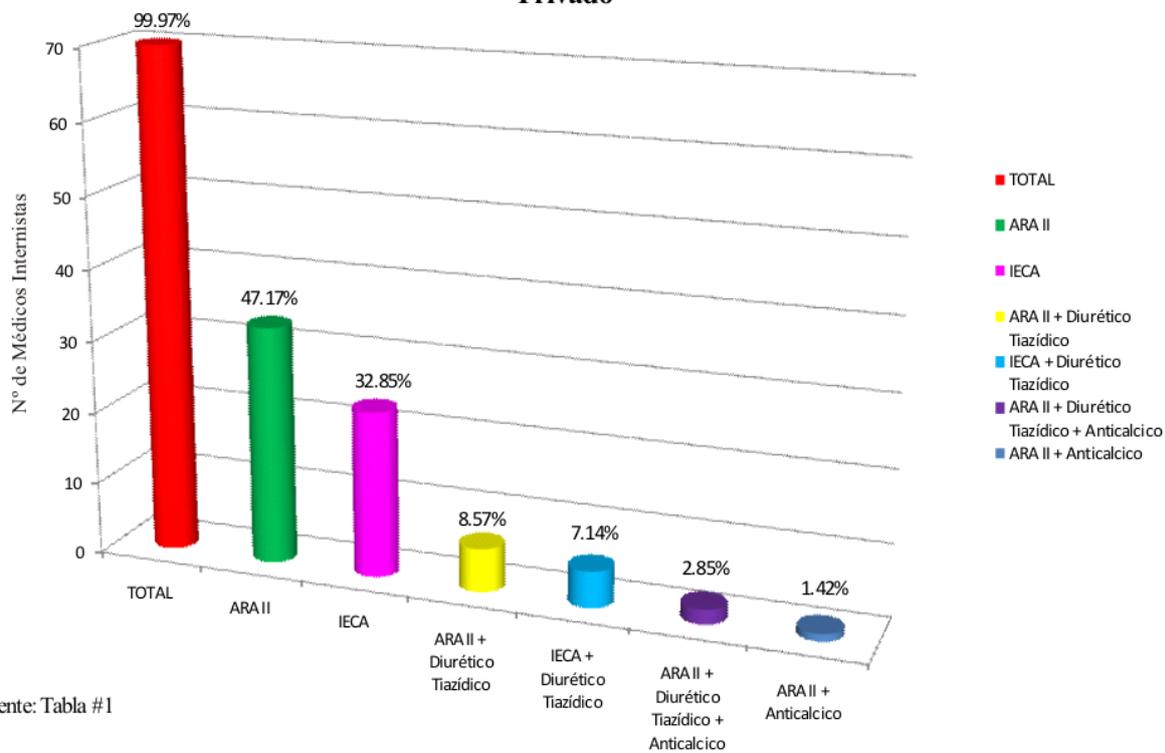
malestar estomacal, dolor de espalda justo por debajo de las costillas, aunque no deja de afectar parte del sistema nervios central causando mareo, vértigo e hipotensión.

En relación a su posología y forma de administración, Losartán presenta una menor dosis tanto inicial como máxima que la recomendada en Aliskireno, éste último presenta una dosis inicial de 150mg y máxima 300mg, la de Losartán es de 50mg inicialmente y de 100mg máxima.

Es importante tomar en cuenta ciertas precauciones en ambos medicamentos en las que se incluye ancianos, pacientes con insuficiencia renal, estenosis, antecedentes de angina, pacientes de raza negra, entre otros, estas precauciones son importantes tenerlas en cuenta al momento que se va a prescribir Losartán; con Aliskireno se debe de tener en cuenta a los neonatos, pacientes con angioedema, hipotensión y a los pacientes con disfunción renal severa.

4.2 ANÁLISIS DE RESULTADOS

Gráfico #1: Grupo de Medicamentos prescritos por Médicos Internistas del Sector Privado

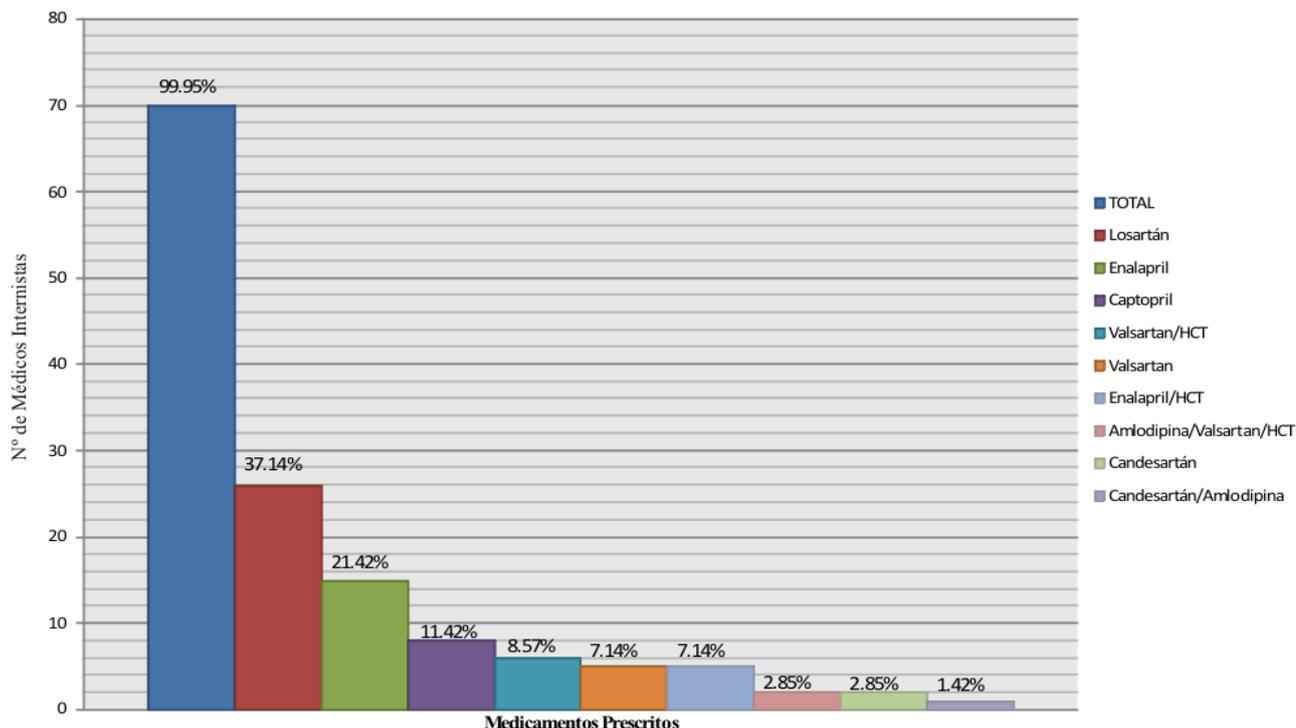


Fuente: Tabla #1

Dentro de los grupos de medicamentos que más prescriben los médicos internistas del sector privado en pacientes hipertensos complicados con diabetes tipo 2 y obesidad se encuentran principalmente los Antagonistas de Receptores de Angiotensina II (ARA II), ya que estos reducen la presión arterial esencial, lo que a su vez provoca un descenso en la resistencia vascular periférica, sin aumentar la frecuencia cardíaca, asimismo disminuye la evolución de nefropatía diabética y son muy eficaces en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Seguidamente, se encuentran los IECAS quienes tienen una actividad similar a la de los ARA II con la diferencia que los mencionados primeramente no protegen a todos los órganos blancos sino que poseen selectividad, de igual forma actúan a un nivel diferente de los ARAII, sin embargo no son de primera elección por las reacciones adversas que producen como lo son tos seca, ronquera y angioedema.

Gráfico #2: Medicamentos prescritos por Médicos Internistas del Sector Privado



Fuente: Tabla #2

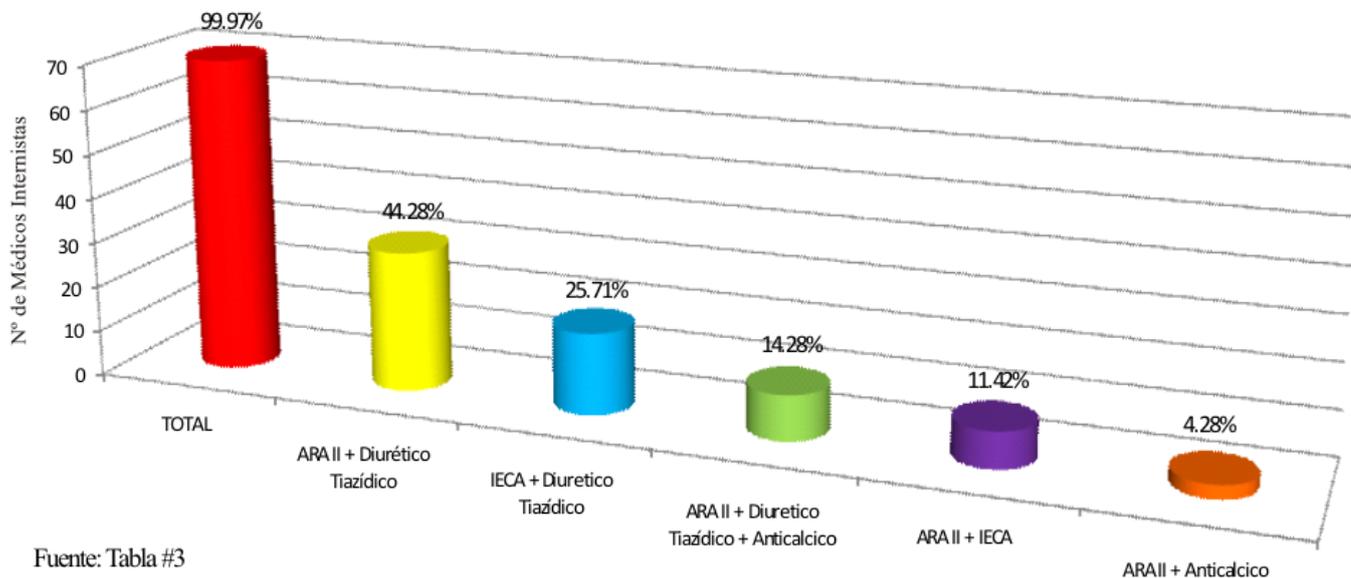
En relación a los medicamentos prescritos por Médicos Internistas del sector privado para tratar la hipertensión arterial esencial en pacientes complicados con diabetes tipo 2 y obesidad el más señalado fue Losartán por ser un potente bloqueador de los receptores de angiotensina provocando vasodilatación, el siguiente mencionado fue Enalapril por sus indicaciones farmacológicas, principalmente en la hipertensión arterial esencial pero no se considera primordial debido a la tos seca que produce como efecto adverso, lo mismo sucede con Captopril que presenta el mismo efecto adverso con la diferencia, que este es más usado cuando se presenta una emergencia hipertensiva o en pacientes que han sufrido infarto de miocardio y que presentan insuficiencia cardíaca en el transcurso de la enfermedad.

Los médicos internistas consideran que prescribir una combinación de Valsartán con Hidroclorotiazida normaliza la presión arterial de forma rápida evitando la tos y edemas como lo producen los medicamentos antes mencionados, de igual forma aseguran un control de la tensión arterial cuando ésta no se ha podido controlar en monoterapia.

Valsartán en monoterapia es muy efectivo para el control de la presión arterial, pero los médicos internistas lo señalan como primera elección en el control de la tensión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica.

En un mínimo porcentaje del total de entrevistas, los médicos opinaron prescribir combinaciones de Amlodipina, Valsartán e Hidroclorotiazida y Candesartán mas Amlodipina, ya que dar dichas combinaciones garantiza que la presión arterial disminuya debido a que estos medicamentos actúan en sitios distintos al mismo tiempo y mantienen un bajo gasto cardiaco.

Gráfico #3: Combinaciones de Medicamentos prescritos por Médicos Internistas del Sector Privado



Fuente: Tabla #3

En cuanto a combinaciones de grupos farmacológicos utilizadas por médicos internistas del sector privado como tratamiento para la hipertensión arterial esencial con complicaciones de diabetes tipo 2 y obesidad se encontró que la combinación más prescrita es la de ARA II con un Diurético Tiazídico ya que al unir un potente vasodilatador con un reductor de volumen, se logra controlar de forma más rápida y eficaz la hipertensión arterial de igual forma se le otorga al organismo una protección en sus órganos blancos.

Otros internistas prefieren utilizar la combinación de IECA más Diurético Tiazídico principalmente por el factor económico ya que los IECA suelen ser más favorable que los ARA II pero siempre es importante combinarlos inicialmente con el Diurético Tiazídico para controlar el volumen renal en el paciente.

Si el paciente presenta mayores complicaciones, los internistas añaden al tratamiento farmacológico un Anticálcico, éste principalmente es agregado en la combinación de ARA II con diuréticos, el grupo añadido vendrán a disminuir la resistencia vascular periférica ayudando al descenso de la presión arterial, este efecto combinado con el de los ARA II logrará un control más rápido de la Hipertensión en el paciente.

La combinación de IECA más ARA II provoca disminución de la presión arterial además de proteger los órganos blancos y hace que el paciente tenga menos complicaciones a largo plazo. Otros internistas prefieren utilizar ARA II con un anticálcico puesto que estos evitan el cierre vascular lo que hace que se controle la tensión arterial.

APARTADO V

5.1 CONCLUSIONES

Una vez aplicado el instrumento de recolección de datos, procesado los mismos y obtenida la información tenemos:

1. Aliskireno es una alternativa eficiente para pacientes hipertensos esenciales diabéticos tipo 2 y obesos pero no cuenta con suficientes estudios de biodisponibilidad en el país que demuestren sus beneficios a largo plazo en términos de morbi-mortalidad cardiovascular, por lo tanto aún no se recomienda como tratamiento de primera elección.

2. Dentro del grupo farmacológico ARAlI el medicamento más prescrito por médicos internistas del sector privado en pacientes hipertensos esenciales complicados con diabetes tipo 2 y obesidad es Losartán.

3. Aliskireno es el único inhibidor directo de renina y que por lo tanto su efecto farmacológico es alcanzado en menor tiempo sin necesidad de utilizarlo en combinación como se utiliza Losartán.

5.2 RECOMENDACIONES

El introducir un nuevo grupo de medicamentos antihipertensivos en Nicaragua como lo son los Inhibidores Directos de Renina (IDR), cuyo prototipo es Aliskireno, trae consigo una serie de aspectos muy importantes a tomar en cuenta tanto para el prescriptor como para el paciente, por lo que a continuación se presentan algunas recomendaciones que se consideran fundamentales a seguir antes de prescribir o consumir dicho medicamento:

- Hay que tomar en cuenta el costo del medicamento que es superior al de otros fármacos antihipertensivos, sin embargo, Aliskireno presenta la ventaja de tener un efecto farmacológico en monoterapia superior al de otros medicamentos que se utilizan en combinación; esta combinación hace que la terapia farmacológica existente sea de mayor costo que la novedad antihipertensiva recién introducida en el país.
- Los médicos internistas del sector privado deben de tomar en cuenta los pro y contra que presenta tanto Losartán quien es el medicamento más prescrito y el nuevo antihipertensivo Aliskireno, para que logren brindarle a sus pacientes una terapia farmacológica adecuada de acuerdo a la gravedad de la hipertensión, diabetes tipo 2 y obesidad que presente, es importante que los médicos se preocupen por dar una terapia adecuada y no que se dejen manipular por publicidades u otros aspectos que interfieran en el momento de la prescripción.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

LIBROS

- Alfred Goodman Gilman, Theodore W. Rall, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Octava Edición
- Bertram G. Katzung. Farmacología Básica y clínica, Editorial Manual Moderno S.A.,10º edición
- Chobaniam AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA 2003.
- Diccionario de Especialidades Médicas PLM 2006. Edición 36
- Dreisbach, Albert W; Sat Sharma y Claude Kortas (feb de 2010). «Hypertension». Nephrology: Hypertension and the Kidney. Consultado el 5 de julio de 2010.
- Norman M. Kaplan M.D. Managment of Hypertension, Fourth Edition, Pubished in the United States 1992.
- Solomon S, Appelbaum E, Manning WJ. Effect of the Direct Renin Inhibitor Aliskiren, Either Alone or in Combination with Losartan, Compared to Losartan, on Left Ventricular Mass in Patients With Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy: The ALiskiren Left Ventricular Assessment of Hypertrophy (ALLAY) Trial. Oral presentation at American College of Cardiology 57th Scientific Sessions 2008.

REVISTAS MÉDICAS

- Aliskiren: an oral renin inhibitor for the treatment of hypertension. *Cardiol Rev.* 2007 Nov-Dec; 15(6):316-23. Review
- Aliskiren: The first renin inhibitor for clinical treatment. *Nature Reviews Drugs Discovery*, published online 14 may 2008-04-11
- ASPIRE HIGHER Clinical Trial Program. Novartis International AG 2008.
- Boletín Farmacoterapéutico de Castilla la Mancha. Vol 1 N° 3 - Junio
- Direct rennin inhibition: clinical pharmacology .*J Mol Med.* 2008 Mar 27; [Epub ahead of print)
- European Society for Hypertension 2009, Milan June 12-15, 2009. *Novartis Book of Hypertension Revista Peruana de Cardiología Mayo - Agosto 2008*
- ¿La renina no se usa para hacer queso? Publicado por Oxford PharmaGenesis Ltd
- McMurray J, Pitt B, Latini R, Aliskiren Observation of the heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008
- National Institute for Health and Clinical Excellence PDF (28 de junio de 2006). Consultado el 04-03-2009
- *Revista Peruana de Cardiología Vol. XXXIV N° 2*
- Tamargo J. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. *Med Clin (Barc).* 2000; 114:S6-12.
- *The New England Journal of Medicine.* June 5, 2008 Vol. 358 N° 23

PÁGINAS WEB

- vademecum.es/principios-activos-valsartan-c09ca03
- vademecum.es/medicamento-micardis_farmacocinetica_21698_5_2
- vademecum.es/medicamento-losartan

GLOSARIO

GLOSARIO

A

Acromegalia: alargamiento anormal de las extremidades del esqueleto causada por una producción exagerada de la hormona del crecimiento hipofisaria, posterior a la adolescencia.

Apnea: cese completo de la señal respiratoria de al menos 10 segundos de duración.

C

Cardiomiopatía: anormalidades en la estructura o la función del músculo del corazón.

Cardiopatía: engloba cualquier padecimiento del corazón o del resto del sistema cardiovascular. Habitualmente se refiere a la enfermedad cardíaca producida por asma o colesterol.

Colestasis: designa la detención del flujo de bilis hacia el duodeno, independientemente de la causa que lo produzca o el nivel de la vía biliar en el que se halle la disfunción.

D

Diaforesis: excesiva sudoración profusa que puede ser normal (fisiológica), resultado de la actividad física, una respuesta emocional, una temperatura ambiental alta, síntoma de una enfermedad subyacente o efectos crónicos de las anfetaminas (patológica).

Disautonomía: grupo de trastornos provocados por un mal funcionamiento del sistema nervioso autónomo.

Dislipidemia: diversas condiciones patológicas cuyo único elemento común es una alteración del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en la sangre.

E

Enfermedad de Takayasu-Onishi: enfermedad inflamatoria de etiología desconocida que afecta a la aorta y a sus ramificaciones incluyendo la arteria carótida.

Eosinofilia: presencia de una cantidad anormalmente alta de eosinófilos en la sangre.

Epístaxis: hemorragia con origen en las fosas nasales.

Eritema: término médico dermatológico para un enrojecimiento de la piel condicionado por una inflamación debida a un exceso de riego sanguíneo mediante vasodilatación.

Estenosis: término utilizado para denotar la estrechez o el estrechamiento de la luz de un orificio o conducto, tanto de origen adquirido como congénito.

Feocrocitoma: tumor raro que suele comenzar en las células de una de las glándulas suprarrenales.

Fibrodisplasia: enfermedad ósea que destruye y reemplaza el hueso normal con tejido óseo fibroso. Uno o más huesos pueden resultar afectados.

G

Glomerulopatías: conjunto de enfermedades que se caracterizan por una pérdida de las funciones normales del glomérulo renal.

H

Hematuria: presencia de sangre en la orina, una afectación frecuente en medicina humana.

Hiperaldosteronismo: trastorno metabólico caracterizado por una sobreproducción y secreción de la hormona aldosterona por parte de las glándulas suprarrenales, lo cual conlleva a niveles disminuidos de potasio en el plasma sanguíneo y en muchos casos a hipertensión arterial.

Hiperazotemia: abundancia de sustancias nitrogenadas en la sangre y generalmente esta relacionada con problemas renales.

Hiperhidrosis: excesiva producción de sudor ecrino a uno o varios niveles del organismo.

Hipertrofia Ventricular: enfermedad cardíaca que consiste en un aumento del grosor del músculo cardíaco (miocardio) que conforma la pared ventricular, tanto derecha como izquierda, secundaria a una alteración en la que el ventrículo debe esforzarse más para contraerse.

Hiponatremia: trastorno hidroelectrolítico definido como una concentración de sodio en sangre por debajo de 135 mmol/L.

Hipovolemia: es una disminución del volumen circulante de sangre debido a múltiples factores como hemorragias, deshidratación, quemaduras, entre otros.

Hipotensión Ortostática: caída de la presión arterial sanguínea que viene como resultado después de que una persona haya estado de pie durante un tiempo prolongado, o cuando se pone de pie después de haber estado sentada o acostada.

I

Ictericia: coloración amarillenta de la piel y mucosas debida a un aumento de la bilirrubina que se acumula en los tejidos, sobre todo aquellos con mayor número de fibras elásticas (paladar, conjuntiva).

Ictus: enfermedad cerebrovascular que afecta a los vasos sanguíneos que suministran sangre al cerebro.

M

Mediastínico: compartimento anatómico extrapleurales situado en el centro del tórax, entre los pulmones derecho e izquierdo, por detrás del esternón y las uniones condrocostales y por delante de las vértebras y de la vertiente más posterior de las costillas óseas.

Miocardipatía Hipertrófica: enfermedad del miocardio en el que una porción del él se encuentra engrosado sin causa aparente.

N

Nefropatía: daño o enfermedad del riñón.

O

Oliguria: disminución de la producción de orina.

P

Parénquima Renal: tejido funcional del riñón formado por la corteza y las pirámides renales.

Polidipsia: denominación médica que se le da al aumento anormal de la sed y que puede llevar al paciente a ingerir grandes cantidades de fluidos, habitualmente agua.

Poliuria: síntoma médico que consiste en una emisión de un volumen de orina superior al esperado.

Porfiria Aguda: grupo heterogéneo de enfermedades metabólicas que pueden cursar con crisis o ataques cuyo cuadro clínico suele ser confuso, consecuente con una disfunción global del sistema nervioso (autónomo, central y periférico).

Proteinuria: presencia de proteína en la orina en cuantía superior a 150 mg en la orina de 24 horas, esta puede ser transitoria, permanente, ortostática, monoclonal o de sobrecarga.

R

Receptores AT1: receptor de membrana celular que presenta una estructura con siete dominios transmembrana (R7DTM) y que actúa acoplado a proteína Gq vía fosfolipasa C.

S

Sepsis: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica provocado por una infección grave, altamente sospechada o documentada y caracterizada por lesión generalizada del endotelio vascular.

Síncope: pérdida brusca de conciencia y de tono postural, de duración breve, con recuperación espontánea sin necesidad de maniobras de reanimación.

Síndrome de Cushing: enfermedad provocada por el aumento de la hormona cortisol.

Síndrome Lúpico: dermatosis inflamatoria, crónica, aguda o subaguda que evoluciona por brotes, puede afectar a todos los órganos pero más frecuentemente a la piel, membranas, articulaciones y riñones, de etiología desconocida, con cambios autoinmunológicos, sin tratamiento específico.

T

Tendinitis: inflamación de un tendón.

Teratogeno: cualquier agente capaz de producir una anomalía congénita o de incrementar la incidencia de una anomalía en el embrión tras la exposición de la madre a ellos.

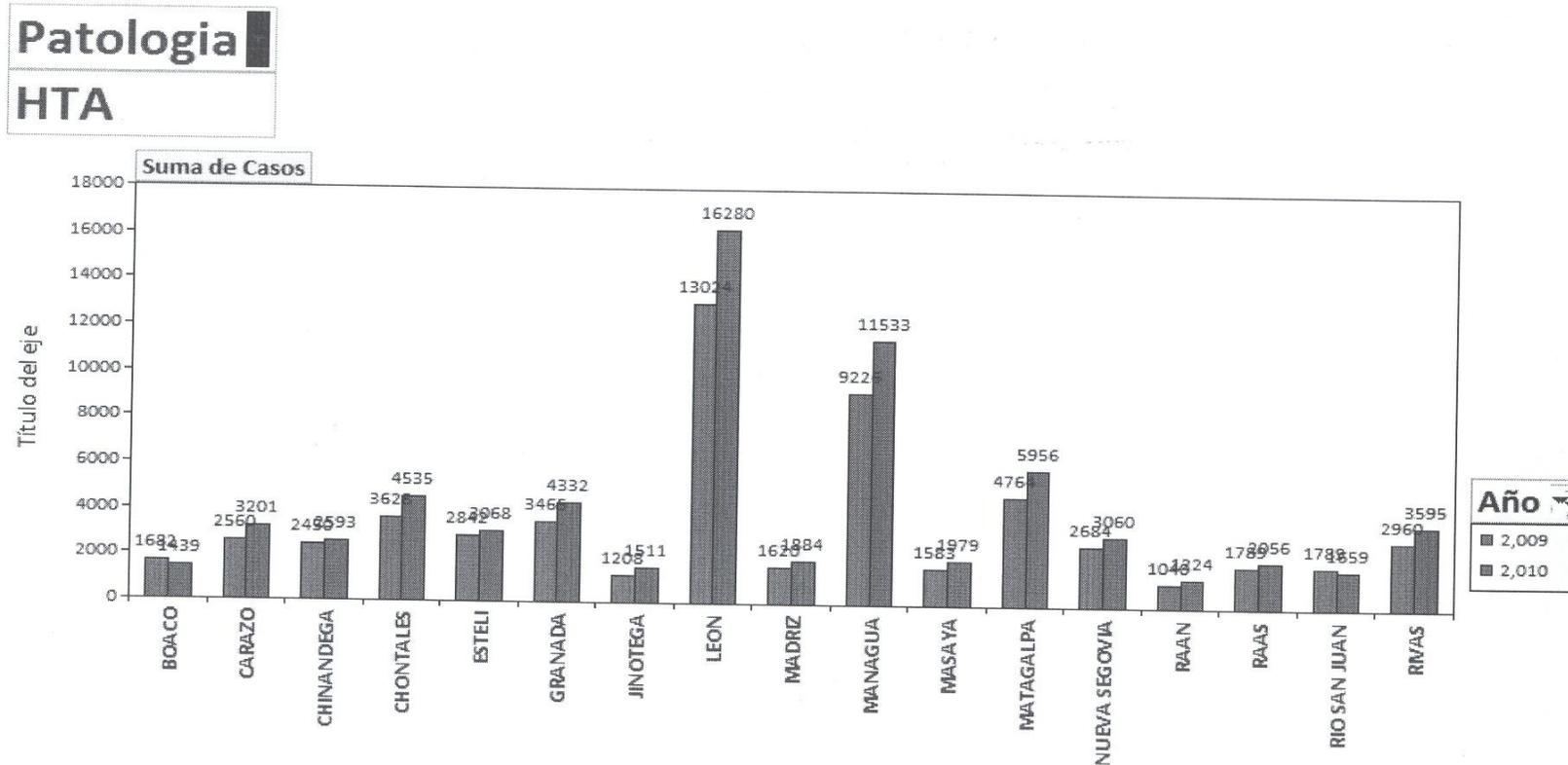
Tinnitus: fenómeno perceptivo que consiste en notar golpes o pitidos en el oído, que no proceden de ninguna fuente externa.

Trombocitopenia: disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales.

ANEXOS

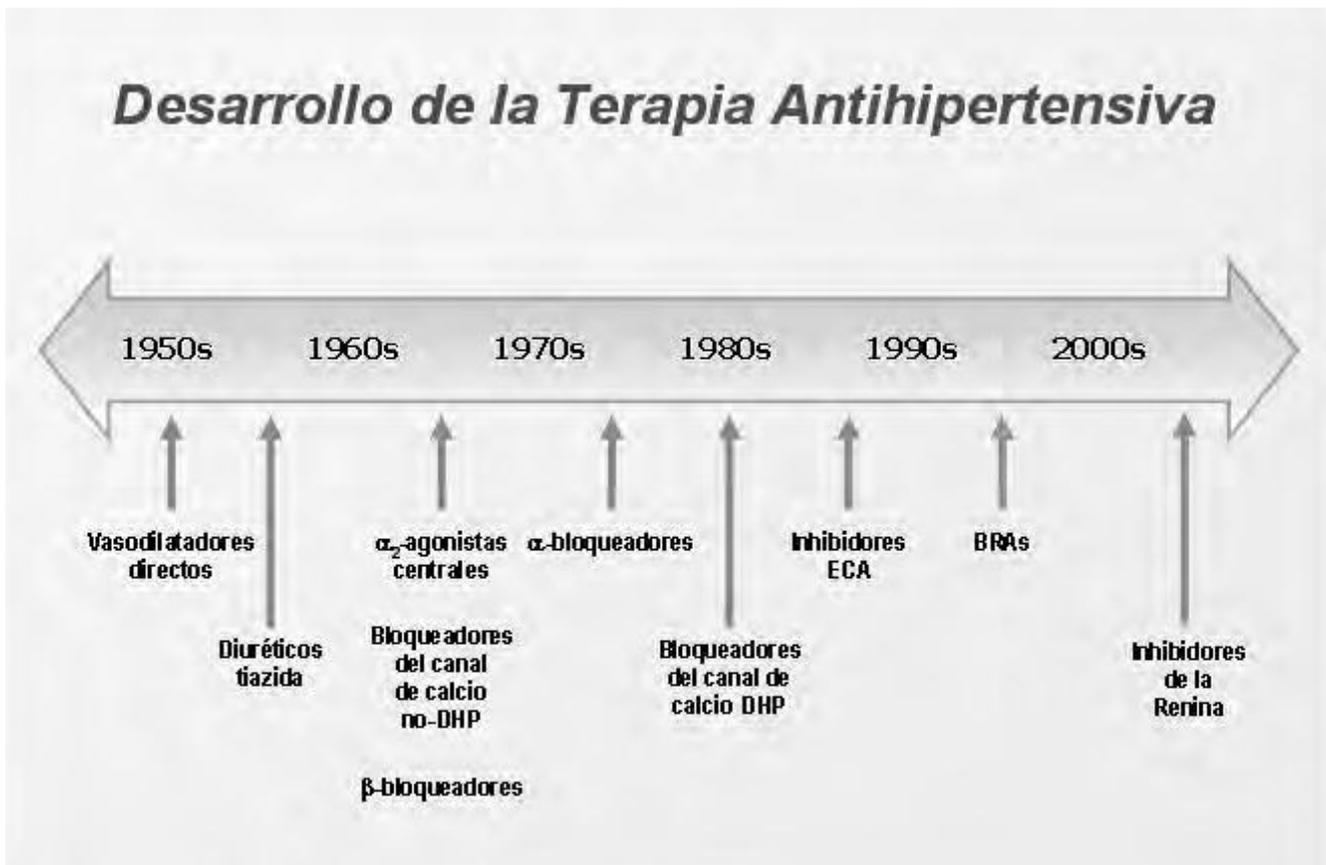
ANEXO 1

Patología Crónica: Hipertensión arterial esencial



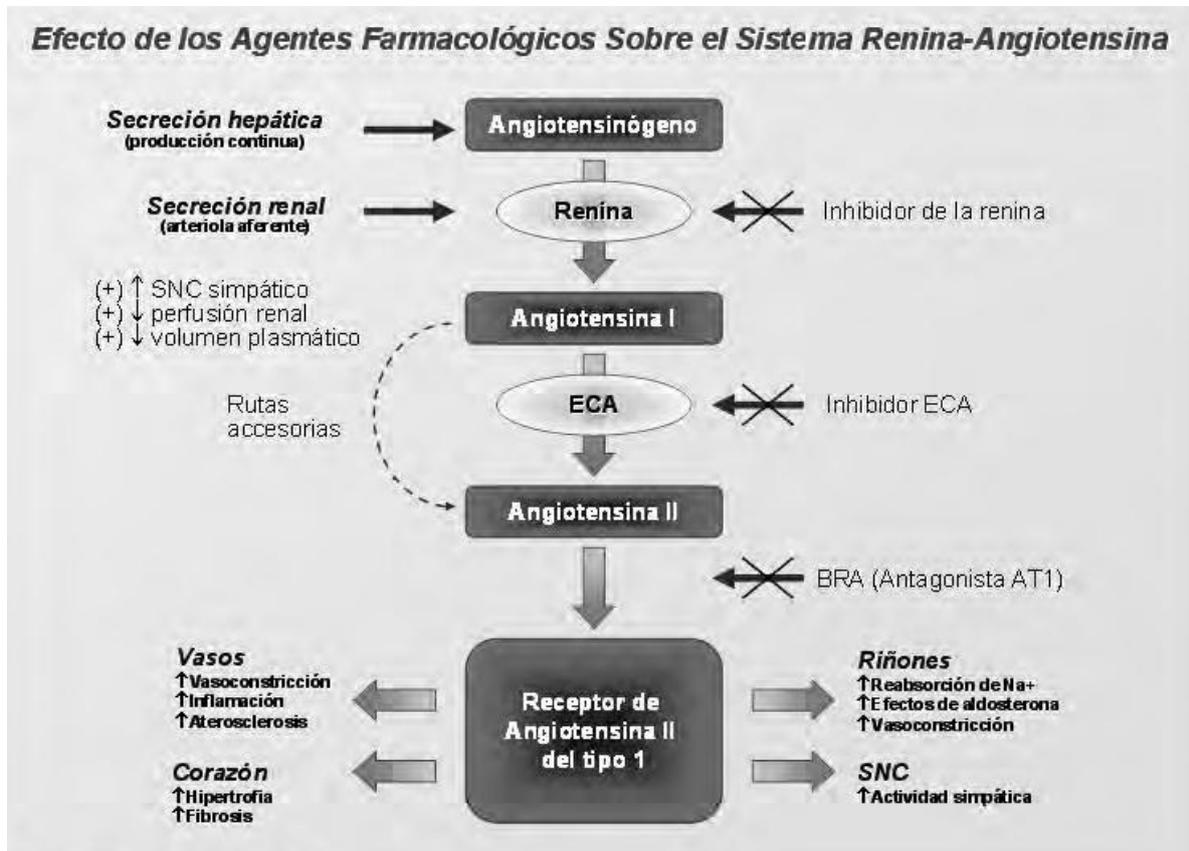
Fuente: Ministerio de Salud

ANEXO 2



Fuente: The annals of Pharmacotherapy. 2007;41

ANEXO 3



Fuente: The annals of Pharmacotherapy. 2007;41

ANEXO 4

Clasificación y Manejo de la Presión Arterial en Adultos

Clasificación PA	PAS* mmHg	PAD* mmHg	Estilos de Vida	Inicio Terapia	
				Sin indicación clara	Con indicación clara (ver Tabla 8)
Normal	<120	Y < 80	Estimular	No indicado tratamiento farmacológico	Tratamiento Indicado***
Prehipertensión	120-139	ó 80-89	Si		
HTA: Estadio 1	140-159	ó 90-99	Si	Tiazidas en la mayoría. Considerar IECAs, ARA II, BBs, BCC ó combinaciones	Fármacos según las indicaciones presentes***. Otros antihipertensivos (diuréticos, IECAs, ARA II, BBs, BCC) según sea necesario
HTA: Estadio 2	>160	ó >100	Si	Combinación dos fármacos en la mayoría** (usualmente tiazídicos, IECAs, o ARA II, BBs ó BCC)	

* Tratamiento determinado por la elevación de la PA

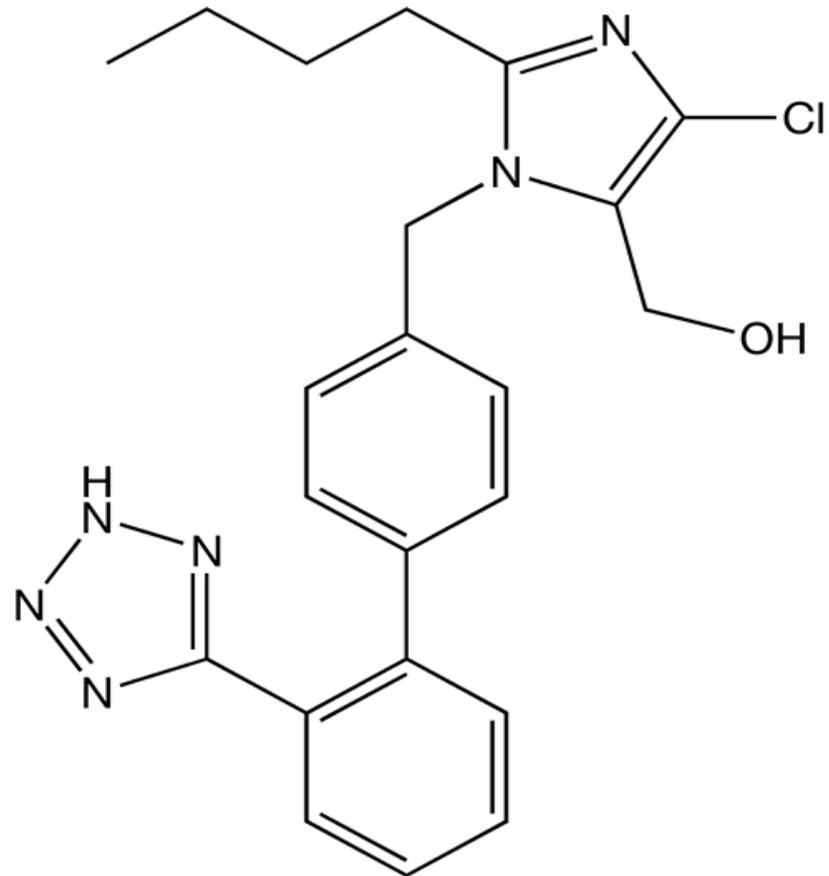
** La terapia combinada inicial debe usarse con precaución cuando exista riesgo de hipotensión ortostática

*** Tratamiento en enfermedad renal crónica o diabetes con objetivo PA <130/80 mmHg

Fuente: JNC. 7° Informe

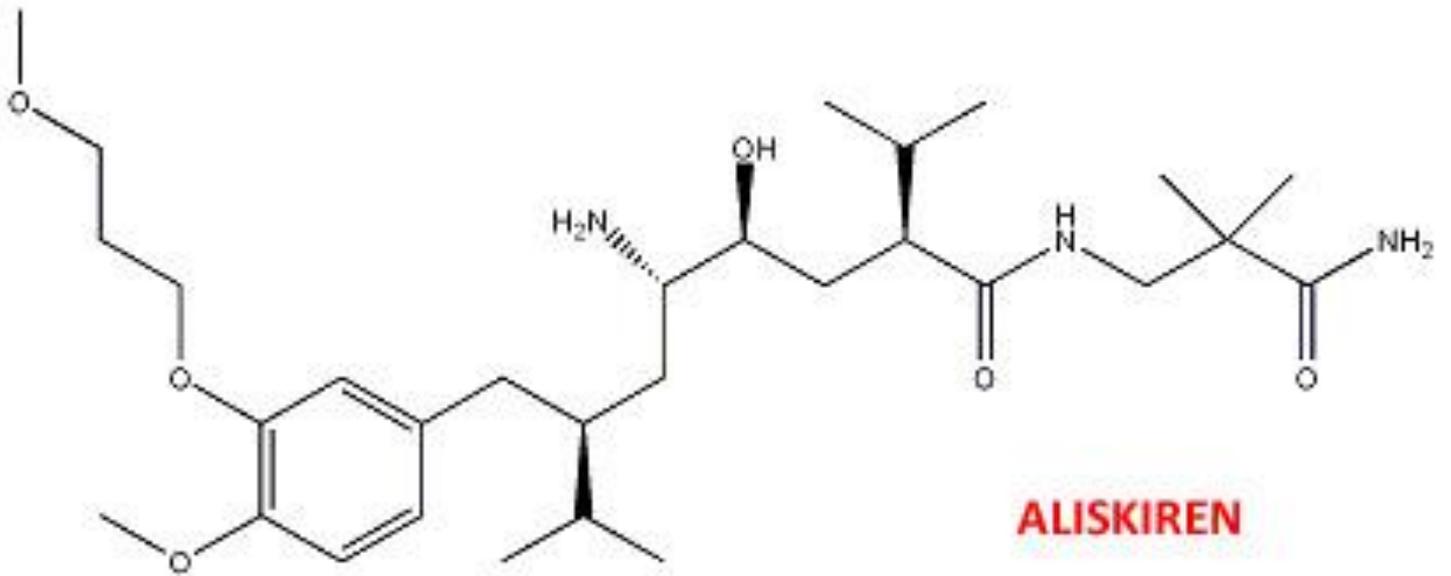
ANEXO 5

Estructura química de Losartan



ANEXO 6

Estructura química de Aliskireno



ANEXO 7

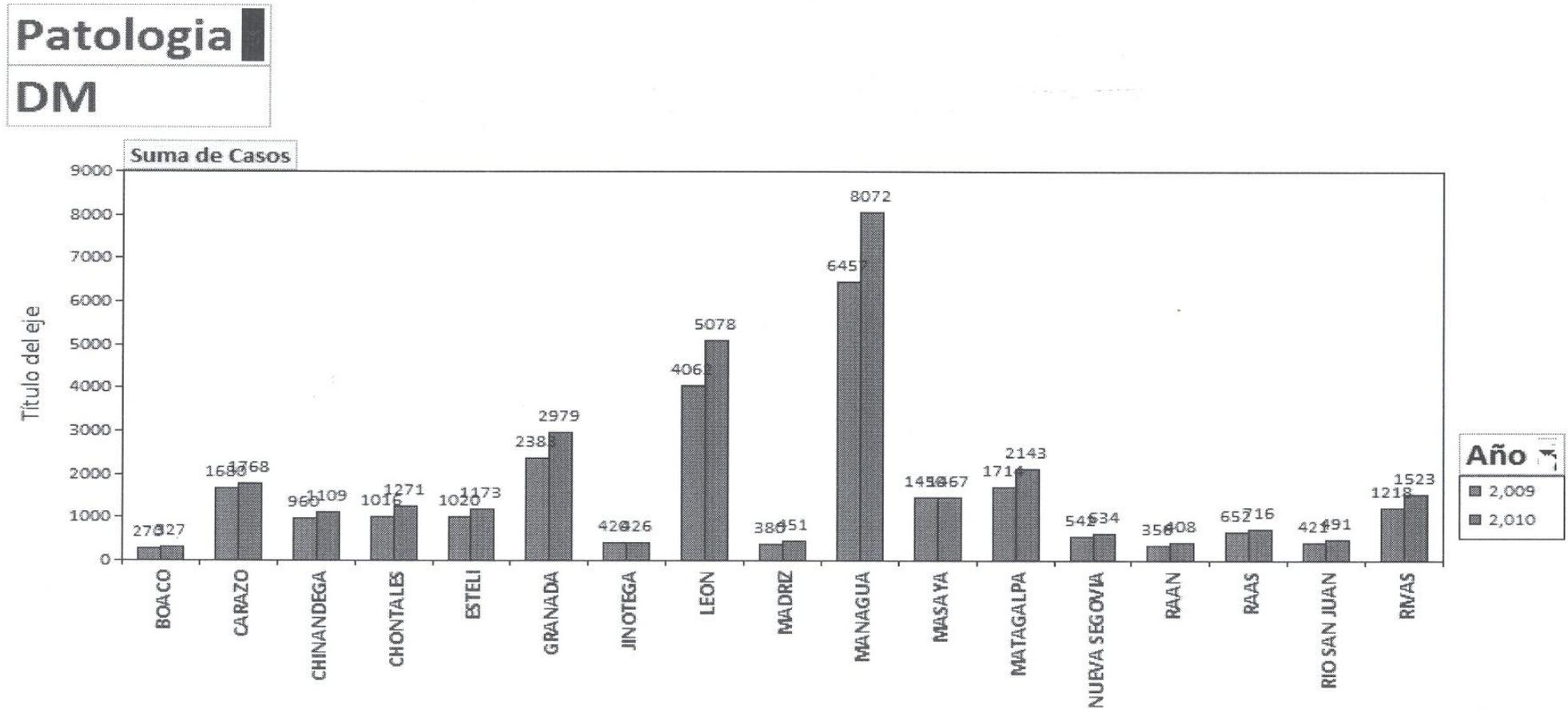
Inhibición directa de la Renina



Fuente: ¿La renina no se usa para hacer queso?

ANEXO 8

Patología crónica: Diabetes Mellitus



Fuente: Ministerio de Salud



ANEXO 9

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua

Recinto Universitario Rubén Darío

Facultad de Ciencias e Ingenierías

**Entrevista para la recolección de datos sobre el uso de medicamentos
antihipertensivos**

Hoja de Entrevista # 1

1. ¿Qué medicamentos prescribe usted para la Hipertensión Arterial Esencial en pacientes complicados con diabetes y obesidad?

- Diuréticos:**
- Betabloqueadores:**
- Calcio – Antagonistas:**
- IECAS:**
- Bloqueadores alfa:**
- Vasodilatadores:**
- ARA II:**

2. ¿A qué dosis la prescribe?

3. ¿Utiliza otro medicamento en la misma farmacoterapia?

4. ¿Notifican sus pacientes alguna reacción adversa con este medicamento o esta combinación?

5. ¿Qué otra combinación usted recomienda?

ANEXO 10

Tabla #1: Grupo de Medicamentos prescritos por Médicos Internistas del Sector Privado

Grupo de Medicamentos Prescritos	N° de Doctores	Porcentaje
ARA II	33	47.17%
IECA	23	32.85%
ARA II + Diurético Tiazídico	6	8.57%
IECA + Diurético Tiazídico	5	7.14%
ARA II + Diurético Tiazídico + Anticalcico	2	2.85%
ARA II + Anticalcico	1	1.42%
TOTAL	70	99.99%

Fuente: Grupo de Investigación

ANEXO 11

Tabla #2: Medicamentos Prescritos por Médicos Internistas del Sector Privado

Medicamento prescrito	Nº de Doctores	Porcentaje
Losartán	26	37.14%
Enalapril	15	21.42%
Captopril	8	11.42%
Valsartan/HCT	6	8.57%
Valsartan	5	7.14%
Enalapril/HCT	5	7.14%
Amlodipina/Valsartan/HCT	2	2.85%
Candesartán	2	2.85%
Candesartán/Amlodipina	1	1.42%
TOTAL	70	99.95%

Fuente: Grupo de Investigación

ANEXO 12

Tabla #3: Combinación de medicamentos utilizadas por Médicos Internistas del Sector Privado

Combinaciones utilizadas	N° de Doctores	Porcentaje
ARA II + Diurético Tiazídico	31	44.28%
IECA + Diuretico Tiazídico	18	25.71%
ARA II + Diuretico Tiazídico + Anticalcico	10	14.28%
ARA II + IECA	8	11.42%
ARA II + Anticalcico	3	4.28%
TOTAL	70	99.97%

Fuente: Grupo de Investigación

ANEXO 13

Tabla #4. Comparación Farmacológica entre Aliskireno y Losartán

	LOSARTAN	ALISKIRENO
Mecanismo de Acción	Antagonista de receptores de angiotensina II. Losartán y su metabolito activo, el ácido carboxílico, bloquean las acciones fisiológicas de angiotensina II, independientemente de su origen o vía de síntesis.	Único inhibidor del sistema renina angiotensina aldosterona en el punto de activación, bloqueando la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I, y disminuyendo, por consiguiente, los niveles de angiotensina I y angiotensina II.
Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hipertensión Arterial esencial y secundaria ➤ Protección renal en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria (presencia de proteína en la orina en cuantía superior a 150 mg en la orina de 24 horas). ➤ Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hipertensión Arterial Esencial en pacientes diabéticos tipo 2 y obesos. ➤ Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC).
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pacientes con ausencia total de orina o en cuantía inferior a 50 ml en 24 horas (anuria). ➤ Embarazo y lactancia ➤ Pacientes hipersensibles a sulfonamídicos ➤ No se recomienda en hiperaldosteronismo primario (afecciones en las cuales la glándula 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Antecedentes de angioedema (rápida tumefacción de la piel, las mucosas y los tejidos submucosos). ➤ Segundo y tercer trimestre del embarazo. ➤ Lactancia

	suprarrenal segrega demasiada hormona)	
Efectos Adversos	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Anafilaxia ➤ Mareo ➤ Fatiga ➤ Debilidad ➤ Hipotensión ➤ Hipercalemia ➤ Urticaria, prurito ➤ Migraña ➤ Anemia 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hipotensión ➤ Angioedema ➤ Diarrea ➤ Dolor de estómago, malestar estomacal o acidez. ➤ Dolor en las articulaciones ➤ Erupciones en la piel ➤ Vértigo o mareo ➤ Dolor de espalda justo por debajo de las costillas.
Posología y Forma de Administración	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hipertensión esencial en adultos y niños de 6 a 18 años. Inicial y mantenimiento habitual: 50 mg/1 vez al día; máx. 100 mg/1 vez al día. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ La dosis recomendada de Aliskireno en hipertensión arterial esencial es de 150 mg una vez al día. En pacientes en los que la presión arterial no esté adecuadamente controlada, la dosis puede aumentarse hasta 300 mg una vez al día.
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ancianos con antecedente de Insuficiencia Hepática (considerar menor dosis) ➤ Insuficiencia Renal (IR) ➤ Enfermedad cardiovascular isquémica cerebrovascular ➤ Estenosis aórtica o mitral ➤ Antecedentes de angioedema ➤ Raza negra (es menos efectivo disminuyendo la 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Neonatos ➤ Pacientes con angioedema. ➤ Hipotensión ➤ Pacientes con disfunción renal severa ➤ Hipercalemia ➤ Diuréticos de potasio, o sustitutos del potasio.

	presión arterial). ➤ Riesgo de hipotensión sintomática en pacientes con disminución de sodio o de volumen ➤ Riesgo de: hiperpotasemia	
Presentación	Caja de 30 unidades	Caja de 30 unidades
Costo	C\$ 4.00 c/ tableta	C\$ 29.50 c/tableta de 150mg C\$ 31.00 c/tableta de 300mg