



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	ALISKIREN
Nombre comercial y presentaciones	▲ RASILEZ® (Novartis Farmacéutica) 150 mg 28 comprimidos recubiertos (26,54 €) 300 mg 28 comprimidos recubiertos (42,46 €)
Grupo terapéutico	C09XA02 (inhibidores de la renina)
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Procedimiento de autorización	Centralizado
Fecha de autorización	Septiembre 2007
Fecha de comercialización	Septiembre 2008
Fecha de evaluación	Junio 2008

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Contraindicaciones¹

- Segundo y tercer trimestres de embarazo.
- Pacientes que hayan experimentado angioedema en tratamiento previo con aliskiren

MECANISMO DE ACCIÓN¹

El aliskiren es un inhibidor selectivo de la renina. Inhibe el sistema renina-angiotensina (SRA) en el punto de activación, bloqueando la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I, disminuyendo así los niveles de angiotensina I y angiotensina II. A diferencia de otros inhibidores del sistema renina-angiotensina que causan aumento compensatorio de la actividad de la renina plasmática (ARP), el aliskiren disminuye la ARP en un 50-80% en hipertensos, aunque se desconocen las implicaciones clínicas de este efecto.

FARMACOCINÉTICA^{1,2}

Tras la administración oral, la concentración plasmática máxima (C_{max}) se alcanza entre 1 y 3 horas después de su administración. Su biodisponibilidad es aproximadamente del 2-3%. La administración tras una comida con un alto contenido en grasas reduce la biodisponibilidad en un 60-70%, la C_{max} en un 85% y el AUC en un 70%. Se une a proteínas plasmáticas en un 47-51%. La vida media es de 34-41 horas. Se metaboliza aproximadamente el 1,4% de la dosis oral por el CYP3A4 y se elimina principalmente inalterado por las heces (78%).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada es de 150 mg una vez al día aunque puede aumentarse hasta 300 mg una vez al día si la tensión arterial no está adecuadamente controlada.

Debe tomarse con una comida ligera, preferiblemente a la misma hora cada día.

EFICACIA CLÍNICA

Se han publicado varios ensayos clínicos controlados, aleatorizados, doble ciego y multicéntricos (excepto uno realizado sólo en Japón³), que han evaluado la eficacia del aliskiren en el tratamiento de la hipertensión arterial, sólo o combinado con otros antihipertensivos. Todos estaban realizados en pacientes con hipertensión arterial leve-moderada (excepto uno con hipertensión arterial grave). Los criterios de exclusión fueron: hipertensión secundaria o maligna, con diabetes mellitus (DM) o diabetes mal controlada así como coexistencia de una patología grave o que pudiese alterar la cinética del fármaco. La variable principal en la mayoría de los ensayos fue la variación de la tensión arterial diastólica (TAD), se trata por tanto de una variable intermedia. La mayoría de los estudios (excepto uno⁴) fueron de corta duración (no más de 8 semanas de duración).

Ensayos con comparación frente a placebo

Se comparó aliskiren frente a placebo en seis de los ensayos^{3,5-9} teniendo todos una duración de 8 semanas. En estos estudios se utilizaron diferentes dosis de aliskiren (75, 150, 300 y 600 mg). El aliskiren, a las distintas dosis, se mostró más eficaz que el placebo en la reducción de la tensión arterial (TA). Las reducciones en la TAD con el aliskiren fueron desde -7,2 hasta -12,5 mmHg y con placebo desde -3,3 hasta -8,6 mmHg. Sin embargo, en uno de los ensayos, las dosis de aliskiren de 75 y 150 mg no mostraron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo⁷.

Ensayos con comparador activo

En un ensayo¹⁰ de tan sólo 4 semanas de duración (n=226) se compararon diferentes dosis de aliskiren (37,5; 75; 150 y 300 mg) con losartán (100 mg). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el losartán y la mayoría de las dosis de aliskiren (75 mg, 150 mg, 300 mg) en la disminución de la tensión arterial sistólica (TAS), establecida en este caso como variable principal. La dosis más baja de aliskiren fue menos eficaz que el losartán. La TAS disminuyó con el aliskiren entre -0,4 y -11,0 mmHg y con el losartán -10,9 mmHg.

Se comparó el aliskiren (150, 300 y 600 mg) con el irbesartán (150 mg) en un ensayo⁶ de 8 semanas de duración (n=652). La dosis de 150 mg de aliskiren fue tan eficaz como la de 150 mg de irbesartán en la reducción de la TAD (-9,3 frente a -8,9 mmHg) y de la TAS (-11,4 frente a -12,5 mmHg). Las dosis de 300 mg y 600 mg de aliskiren redujeron de forma más eficaz tanto la TAD (-11,8 y -11,5 mmHg) como la TAS (-15,8 y -15,7 mmHg). No hubo beneficios adicionales en la disminución de la TA con la dosis de 600 mg de aliskiren respecto a la de 300 mg.

El aliskiren se comparó con el lisinopril en otro ensayo¹¹. A diferencia de los otros ensayos, los pacientes incluidos tenían hipertensión grave. Las dosis de aliskiren y lisinopril se duplicaban si no se conseguía el control de la tensión y, si aun así no se conseguía un buen control, se añadía hidroclorotiazida (25 mg). La variable principal era la comparación de la tolerabilidad entre los dos grupos. En cuanto a la eficacia, variable secundaria, el aliskiren redujo de forma similar al lisinopril tanto la TAS como la TAD.

Hay dos ensayos en los que se compara el aliskiren con el ramipril^{4,12}. En uno de ellos¹², de 8 semanas de duración (n=837), se comparó la eficacia del aliskiren (300 mg) frente al ramipril (10 mg) (ensayo de no inferioridad, margen 2 mmHg para la TAD) y la monoterapia frente al tratamiento combinado (ensayo de superioridad, ver más adelante "Ensayos con terapia combinada"). El aliskiren mostró ser no inferior al ramipril en la disminución de la TAD (-0,61; IC 95% -2,02 a 0,8). En el otro ensayo⁴ de 26 semanas de duración (n=842), se comparó el aliskiren (150 mg) con el ramipril (5 mg). Si a las 6, 12, 18 y 21 semanas no se conseguía el control de la TA, primero se duplicaba la dosis, después se añadían 12,5 mg de hidroclorotiazida y después se duplicaba la dosis de ésta. A las 26 semanas, la reducción de la TAS (-17,9 frente a -15,2 mmHg) así como de la TAD (-13,2 frente a -12,0 mmHg) fue significativamente mayor en el grupo con aliskiren que en el grupo del ramipril, respectivamente.

En pacientes de 65 años o mayores se realizó un ensayo¹³ de 8 semanas de duración (n=355) en el que se valoró la eficacia del aliskiren (75, 150 y 300 mg) frente al lisinopril (10 mg) en el cambio medio de la TAS y de la TAD respecto a la basal en una medición de 24 horas. No se encontraron diferencias entre las distintas dosis de aliskiren (75, 150 y 300 mg) en la reducción de la TAS (-8,4, -7,1 y -10,2 mmHg) y de la TAD (-4,5, -3,6 y -3,9 mmHg). El lisinopril se mostró más eficaz que la dosis de 150 mg de aliskiren en la reducción de la TAS (-10,8 mmHg) y también fue más eficaz que todas las dosis de aliskiren en la reducción de la TAD (-6,3 mmHg).

Ensayos con terapia combinada

En un ensayo⁷ de 8 semanas de duración (n=1.123) se compararon los grupos siguientes: aliskiren (75, 150 y 300 mg), valsartán (80, 160 y 320 mg), aliskiren+valsartán (75/80, 150/160 y 300/320), valsartán+hidroclorotiazida (160/12,5) y placebo. La variable principal era el cambio en la TAD respecto a la basal del aliskiren en monoterapia comparado con el placebo. Sólo hubo diferencias significativas respecto a placebo en el efecto obtenido con la dosis de 300 mg de aliskiren, tal y como se ha comentado antes. Se evaluaron como variables secundarias la eficacia de aliskiren+valsartán frente a las respectivas monoterapias y frente a valsartán+hidroclorotiazida. La reducción de la TAD obtenida con el valsartán (160 y 320 mg), con la combinación valsartán+hidroclorotiazida (160/12,5) y con todas las combinaciones de aliskiren+valsartán fue significativamente superior a la conseguida con la dosis de aliskiren de 150 mg.

En otro ensayo⁸ de 8 semanas de duración (n=2.776) en el que había hasta 14 grupos: aliskiren (75, 150 y 300 mg), hidroclorotiazida (6,25, 12,5 y 25 mg), 8 combinaciones distintas de aliskiren/hidroclorotiazida y placebo, se comparó cada grupo frente a placebo y las asociaciones frente a la monoterapia. La terapia combinada fue más eficaz, en la reducción de la TAD y la TAS, que la monoterapia con cada uno de los fármacos excepto en los grupos aliskiren/hidroclorotiazida 75/12,5 y 150/6,25.

Otro ensayo⁹ de 8 semanas de duración (n=1.797) comparó la eficacia de la asociación aliskiren/valsartán (150-300/160-320) frente a la monoterapia. La terapia combinada se mostró más eficaz que el aliskiren y el valsartán en monoterapia, tanto en la reducción de la TAD (-12,2 frente a -9,0 y -9,7 mmHg) como de la TAS (-17,2 frente a -13,0 y -12,8 mmHg).

En el ensayo frente al ramipril¹², ya citado, se comparó la terapia combinada aliskiren/ramipril frente a cada uno de estos fármacos en monoterapia. La asociación fue más eficaz que el aliskiren y el ramipril en la disminución de la TAD (-12,8 frente a -11,3 y -10,7 mmHg) y más eficaz que el ramipril pero no que el aliskiren en la disminución de la TAS (-16,6 frente a -12,0 y -14,7 mmHg).

En pacientes obesos (IMC ≥ 30 kg/m²) hay un ensayo¹⁴ (n=489) en el que se comparó la eficacia del aliskiren+hidroclorotiazida frente a placebo+hidroclorotiazida, irbesartán+hidroclorotiazida y amlodipino+hidroclorotiazida. Las asociaciones de hidroclorotiazida con el aliskiren, el irbesartán y el amlodipino se mostraron más eficaces que la monoterapia con hidroclorotiazida en la disminución de la TAD (-11,9, -11,3, -10,3 frente a -7,9 mmHg) y la TAS (-15,8, -15,4, -13,6 frente a -8,6 mmHg). Aunque el ensayo era a 12 semanas, la variable principal era la medida del cambio de la TAD a las 8 semanas.

Otro ensayo¹⁵ de 6 semanas de duración (n=545) comparó el aliskiren+amlodipino (150/5) frente a la monoterapia con amlodipino (5 ó 10 mg) en pacientes sin un buen control de la TA, a pesar del tratamiento con 5 mg de amlodipino. El tratamiento combinado redujo significativamente más la TAD que la dosis de 5 mg de amlodipino (-8,5 frente a -4,8 mmHg), pero no que la dosis de 10 mg de amlodipino (-8,0 mmHg).

En el informe de evaluación de la EMEA² aparecen otros dos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego no publicados todavía. En uno de ellos se compara la eficacia y seguridad del aliskiren frente a la hidroclorotiazida, combinado o no con el amlodipino. La disminución de la TA es ligeramente mayor con el aliskiren (300 mg) que con la hidroclorotiazida (25 mg) tanto en monoterapia como asociado al amlodipino. El otro ensayo es el único en el que el aliskiren (300 mg) se compara con un betabloqueante, el atenolol (100 mg). El atenolol reduce ligeramente más la TAD que el aliskiren. Al comparar la eficacia de la asociación de ambos fármacos frente a la monoterapia, la asociación reduce más la TAD que el aliskiren pero no más que el atenolol.

SEGURIDAD

Reacciones adversas^{1,2}

La tolerabilidad sólo se consideró como variable principal en un ensayo¹¹ de 8 semanas de duración (n=183). En este ensayo se comparó el aliskiren (150 mg) frente al lisinopril (20 mg) en pacientes con hipertensión grave. La incidencia de efectos adversos fue similar en los dos grupos.

Las reacciones adversas detectadas en los ensayos clínicos fueron en general leves y transitorias y sólo en pocas ocasiones requirieron la interrupción del tratamiento. Las reacciones adversas detectadas en los ensayos clínicos con una frecuencia mayor que con el placebo fueron: diarrea, tos, edema periférico, fatiga, *rash* cutáneo y gripe. Entre éstas, la más frecuente fue la diarrea (2,4%) seguida de la tos (1,0%) y del edema periférico (0,9%).

Se han observado pequeños descensos de los valores de hemoglobina y hematocrito (0,05 mmol/l y 0,16 en el porcentaje de volumen, respectivamente). Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a una anemia. Este efecto también se ha observado con otros fármacos que actúan sobre el SRA. Los aumentos de los niveles de potasio detectados han sido pequeños y poco frecuentes (0,9% comparado con 0,6% con placebo). Sin embargo, en un ensayo clínico en el que se utilizaba aliskiren asociado a un IECA en pacientes diabéticos, los aumentos del potasio sérico fueron más frecuentes (5,5%)¹².

Se han notificado casos de angioedema en el tratamiento con aliskiren. Si aparecen signos que sugieran una reacción alérgica (dificultades en la respiración o al tragar, o hinchazón de cara, extremidades, ojos, labios y/o lengua), los pacientes deben interrumpir el tratamiento y contactar con el médico.

En estudios realizados en animales a dosis superiores a las terapéuticas, se han descrito hiperplasia de la mucosa del intestino y tumores de colon². La FDA ha solicitado al laboratorio fabricante, la realización de estudios colonoscópicos para el 2009.

Interacciones^{1,2}

- Aunque la administración de aliskiren junto con valsartán, metformina, amlodipino, cimetidina, irbesartán o atorvastatina puede modificar su C_{max} o el AUC no requiere ajuste de la dosis de ninguno de los fármacos.
- La biodisponibilidad de la digoxina puede reducirse ligeramente con el aliskiren.

- La glicoproteína P (gpP) es un factor determinante en la biodisponibilidad del aliskiren, por lo que los inductores de la gpP (hierba de San Juan, rifampicina) pueden disminuir su biodisponibilidad.
- El ketoconazol, un inhibidor de la gpP y del CYP3A4, puede aumentar la absorción del aliskiren y disminuir su excreción biliar con el consiguiente aumento de los niveles plasmáticos (1,8 veces).
- Debe tenerse precaución cuando se use junto con fármacos u otras sustancias que puedan aumentar los niveles séricos de potasio ya que se puede producir una hiperpotasemia.
- El aliskiren puede disminuir los niveles plasmáticos de la furosemida cuando se administran conjuntamente, lo que puede requerir un ajuste de la dosis de furosemida.
- Las comidas con alto contenido en grasas reducen de forma significativa la absorción de aliskiren.

Precauciones de empleo¹

- En caso de signos de angioedema, se debe interrumpir el tratamiento con aliskiren.
- Pacientes en tratamiento con otros fármacos que inhiban el SRA y/o aquellos con la función renal comprometida y/o diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de hiperpotasemia.
- Usar con precaución en personas con insuficiencia cardiaca debido a la escasez de datos sobre su seguridad y eficacia.
- En caso de diarrea grave y persistente, se debe interrumpir el tratamiento con aliskiren.
- Pacientes con una marcada depleción de sodio y/o volumen pueden sufrir una hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con aliskiren por lo que debe corregirse esta situación antes de iniciar el tratamiento o, si se inicia, hacerlo bajo supervisión médica.

Uso en situaciones especiales¹

- **Insuficiencia renal:** no se requiere un ajuste de la dosis inicial en personas con insuficiencia renal de leve a grave. Precaución en caso de insuficiencia renal grave por la falta de datos sobre su seguridad.
- **Insuficiencia hepática:** no se requiere un ajuste de la dosis inicial en personas con insuficiencia hepática de leve a grave.
- **Mayores de 65 años:** no se requiere ajuste de la dosis.
- **Menores de 18 años:** no está recomendado su uso debido a la falta de datos sobre su seguridad y eficacia.
- **Embarazo:** no existen datos suficientes sobre su utilización en el embarazo. Sin embargo, otros fármacos que actúan sobre el SRA se han asociado con graves malformaciones fetales y mortalidad neonatal, por lo que no debe utilizarse durante el embarazo.
- **Lactancia:** se desconoce si se excreta en la leche materna. Por tanto, no se recomienda su utilización durante la lactancia.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Sólo se dispone de información sobre la eficacia y seguridad del aliskiren a corto plazo y principalmente en pacientes con hipertensión leve-moderada y sin otra patología grave asociada. La variable principal de eficacia utilizada en la mayoría de los ensayos clínicos es el cambio en la TAD que es una variable intermedia. Una reducción de la TA por cualquier vía no conlleva, necesariamente, una reducción de la morbimortalidad a largo plazo.

El aliskiren en monoterapia ha dado lugar a descensos en la TA similares a los observados con otras clases de antihipertensivos como los IECA (lisinopril, ramipril 10 mg), los ARA II (losartán, valsartán, irbesartán) y los antagonistas del calcio dihidropiridínicos (amlodipino). En algunos ensayos clínicos, los descensos de la TAD fueron inferiores a los obtenidos con valsartán 160 mg y lisinopril 10 mg. En tratamiento combinado tiene efectos aditivos cuando se administra junto con hidroclorotiazida, ramipril y valsartán, no así en la asociación con amlodipino. No hay datos sobre su eficacia en variables de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Por tanto, en pacientes con hipertensión leve-moderada, cuando las modificaciones en el estilo de vida no sean suficientes y haya que comenzar con un tratamiento farmacológico, se deberían seguir utilizando aquellos fármacos de los que se dispone una mayor experiencia y que se han mostrado eficaces en reducir la morbi-mortalidad cardiovascular (diuréticos, betabloqueantes, antagonistas del calcio, IECA, ARA II). Entre estos, la elección de uno sobre otro dependerá del tipo de paciente.

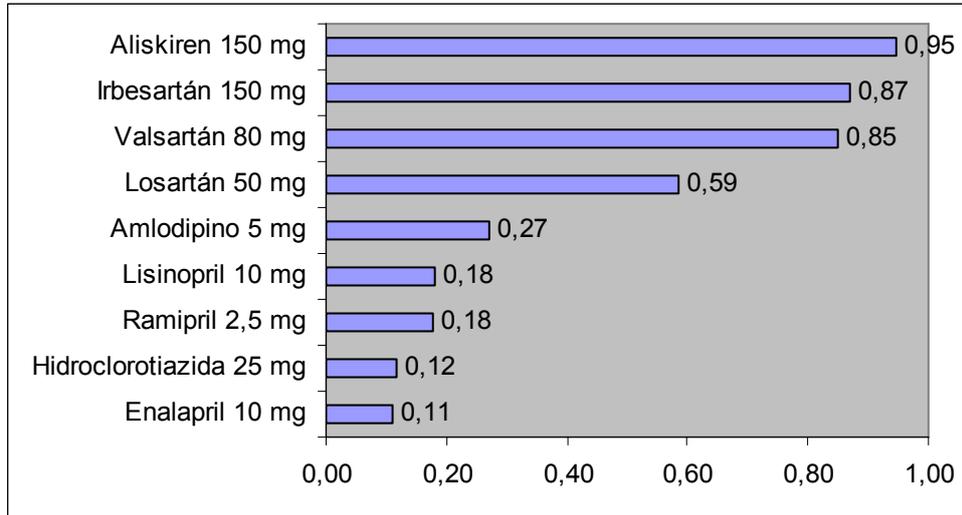
RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: diuréticos tiazídicos, antagonistas del calcio, IECA, ARA II, betabloqueantes.

1. **Eficacia:** Similar, e incluso inferior, en el descenso de la TA a otros antihipertensivos con los que se ha comparado a corto plazo. No hay datos sobre sus efectos sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

2. **Seguridad:** Similar a otros antihipertensivos con los que se ha comparado a corto plazo. Faltan datos sobre su seguridad a largo plazo.
3. **Pauta:** Una vez al día, igual que muchos antihipertensivos.
4. **Coste:** Superior.

COSTE (€/DDD)



CONCLUSIONES

- El aliskiren es el primer fármaco comercializado de una nueva clase de antihipertensivos, los inhibidores de la renina.
- Su eficacia antihipertensiva se ha evaluado en ensayos clínicos realizados, todos excepto uno, en pacientes con hipertensión leve-moderada, la mayoría de 8 semanas de duración. La variable principal de eficacia utilizada es el cambio en la tensión arterial diastólica. En algunos de estos ensayos, se ha comparado con otros antihipertensivos (losartán, irbesartán, valsartán, lisinopril, ramipril) mostrando una eficacia y seguridad similar. También se ha evaluado su eficacia en terapia combinada con hidroclorotiazida, valsartán y amlodipino. En la mayoría de los casos la terapia combinada fue más eficaz que la monoterapia. Sin embargo dos de las combinaciones de aliskiren con hidroclorotiazida (75/12,5 y 150/6,25) no se mostraron más eficaces que la monoterapia. La combinación aliskiren /amlodipino (150/5 mg) se mostró más eficaz que la dosis de 5 mg de amlodipino pero no que la de 10 mg.
- No se dispone de datos sobre su eficacia y seguridad a largo plazo ni de variables de morbi-mortalidad cardiovascular a diferencia de varios de sus comparadores. Esto unido a que su coste es mayor que los tratamientos actualmente disponibles, hace que no se pueda recomendar su uso como primera opción ni en monoterapia ni en tratamiento combinado.

FRASE RESUMEN. El aliskiren no es una alternativa terapéutica de elección en el esquema de tratamiento de la hipertensión arterial puesto que no ha mostrado ser superior, en términos de eficacia y seguridad, frente a los hipotensores disponibles y se desconocen los resultados en morbimortalidad.

CALIFICACIÓN: NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO.

Possibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ?

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellanad. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Rasilez[®]. Novartis Farmacéutica. 2008.
2. European Public Assessment Report: Scientific discussion for Rasilez. EMEA, London. 2007.
3. Kushiro T, Itakura H, Abo Y, Gotou H, Terao S, Keefe DL. Aliskiren, a novel oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and placebo-like tolerability in Japanese patients with hypertension. *Hypertens Res.* 2006;29:997-1005.
4. Andersen K, Weinberger MH, Egan B, Constance C, Ali MA, Jin J, et al. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. *J Hypertens.* 2008;26:589-99.
5. Oh BH, Mitchell J, Herron JR, Chung J, Khan M, Keefe DL. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1157-63.
6. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation.* 2005;111:1012-8.
7. Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, Aldigier JC, Januszewicz A, Zidek W, et al. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens.* 2007;20:11-20.
8. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schoberd B, Hsu H, Matrisciano-Dimichinod L, et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens.* 2007;25:217-26.
9. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2007;370:221-9.
10. Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension.* 2003;42:1137-43.
11. Strasser RH, Puig JG, Farsang C, Croket M, Li J, van Ingen H. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens.* 2007;21:780-7.
12. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, Tschöpe D, Santonastaso M, Ibram G, et al. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2007;8:190-8.
13. Verdecchia P, Calvo C, Mockel V, Keeling L, Satlin A. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. *Blood Press.* 2007;16:381-91.
14. Jordan J, Engeli S, Boye SW, Le Breton S, Keefe DL. Direct Renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension.* 2007;49:1047-55.
15. Drummond W, Munger MA, Rafique Essop M, Maboudian M, Khan M, Keefe DL. Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2007;9:742-50.

Anexo. Tabla de síntesis de la evidencia

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)*
Gradman AH, et al. Circulation. 2005;111:1012-18. Ref. 6 Financiado por Novartis	ECA doble ciego controlado frente a placebo y con comparador activo (IRB), multicéntrico Objetivo: comparar la eficacia y seguridad del ALK con PBO e IRB	Pacientes \geq 18 años HTA leve-moderada (TAD \geq 95 y $<$ 110 mmHg) n=652 (población ITT=649) Criterios de exclusión: HTA grave (TAD \geq 110 mmHg o TAS \geq 180 mgHg), HTA secundaria, DM1, DM2 con HbA _{1c} >8%, enfermedad cardiovascular o patología grave.	Grupos: ALK 150 mg (n=127) ALK 300 mg (n=130) ALK 600 mg (n=130) IRB 150 mg (n=134) PBO (n=131) Duración: 8 semanas Pérdidas similares todos grupos	Variable principal: Reducción TAD en mmHg respecto a la basal. Variable secundaria: Reducción TAS en mmHg respecto a la basal Efectos adversos	TAD ALK 150 mg: -9,3 (0,76)* ALK 300 mg: -11,8 (0,75)†† ALK 600 mg: -11,5 (0,75)†† IRB 150 mg: -8,9 (0,74)* PBO: -6,3 (0,75) TAS ALK 150 mg: -11,4 (1,25)§ ALK 300 mg: -15,8 (1,23)† ALK 600 mg: -15,7 (1,23)† IRB 150 mg: -12,5 (1,21)† PBO: -5,3 (1,23) *p<0,05 frente PBO †p<0,0001 frente PBO ‡p<0,05 frente IRB §p<0,001 frente PBO Similar entre los grupos: 27-37%	Aleatoriz.: 1+1 Ciego: 1 Pérdidas: 1 Total: 4 puntos
Pool JL, et al. Am J Hypertens. 2007;20:11-20. Ref. 7 Financiado por Novartis Pharma AG	ECA doble ciego controlado placebo multicéntrico. Objetivo: comparar la eficacia y seguridad del ALK frente a PBO. Objetivo secundario comparar ALK/VAL frente a monoterapia y frente VAL/HTZ.	Pacientes \geq 18 años HTA leve-moderada (TAD \geq 95 mmHg) n=1.123 (población ITT=1.117) Criterios de exclusión: HTA grave (TAD \geq 110 mmHg o TAS \geq 180 mgHg), HTA secundaria, DM1, DM2 con HbA _{1c} >8%, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular grave o patología grave.	Grupos: ALK 75 mg (n=179) ALK 150 mg (n=178) ALK 300 mg (n=175) VAL 80 mg (n=58) VAL160 mg (n=59) VAL320 mg (n=60) ALK/VAL 75/80 (n=60) ALK/VAL 150/160 (n=60) ALK/VAL 300/320 (n=58) VAL/HTZ 160/12,5 (n=59) PBO (n=177) Duración: 8 semanas	Variable principal: Reducción TAD en mmHg ALK respecto a la basal frente PBO Variables secundarias:	TAD ALK 75 mg: -10,3 (0,62) ALK 150 mg: -10,3 (0,62) ALK 300 mg: -12,3 (0,62)* VAL 80 mg: -10,5 (1,07) VAL160 mg: -11,0 (1,07)† VAL320 mg: -11,3 (1,05)† ALK/VAL 75/80: -11,8 (1,05)‡ ALK/VAL 150/160: -12,1 (1,05)‡ ALK/VAL 300/320: -12,9 (1,07)* VAL/HTZ 160/12,5: -13,5 (1,07)* PBO: -8,6 (0,62) TAS	Aleatoriz.:1+1 Ciego: 1 Pérdidas: 1 Total: 4 puntos

					<p>ALK 150+HTZ 6,25: -15,3‡ ALK 150+HTZ 12,5: -17,6‡§ ALK 150+HTZ 25: -19,5‡§ ALK 300+HTZ 12,5: -19,8‡§ ALK 300+HTZ 25: -21,2‡§ PBO: -7,5</p> <p>*p<0,05 frente Pbo †p<0,001 frente Pbo ‡ p≤0,0001 frente Pbo §p<0,05 frente monoterapia</p>	
				Efectos adversos (%)	Similar entre los grupos: 35%-45%	
<p>Oparil S, et al. Lancet. 2007;370:221-29.</p> <p>Ref. 9</p> <p>Financiado por Novartis Pharmaceuticals Corporation</p>	<p>ECA doble ciego, frente a placebo, multicéntrico.</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia del ALK en monoterapia frente ALK+VAL</p>	<p>Pacientes ≥ 18 años con HTA (TAD ≥95 y <110 mmHg)</p> <p>n=1.797 (población ITT=1.776)</p> <p>Criterios de exclusión: TAS ≥ 180 mgHg, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular grave u otra patología grave</p>	<p>Grupos: ALK 150 (300) mg (n=437) VAL 160 (320) mg (n=455) ALK150 (300)+VAL160 (320) (n=446) PBO (n=459)</p> <p>A las 4 semanas se duplicaba la dosis.</p> <p>Duración: 8 semanas</p> <p>Pérdidas: ALK 12%, VAL 9%, ALK+VAL 8%, PBO 14%</p>	<p>Variable principal: Cambio medio TAD en mmHg respecto basal.</p> <p>Variable secundaria: Cambio medio TAS en mm Hg respecto basal.</p>	<p>TAD ALK: -9,0* VAL: -9,7* ALK+VAL: -12,2*† PBO: -4,1</p> <p>TAS ALK: -13,0* VAL: -12,8* ALK+VAL: -17,2*† PBO: -4,6</p> <p>*p<0,0001 frente PBO †p<0,0001 frente monoterapia</p>	<p>Aleatoriz.:1+1</p> <p>Ciego: 1+1</p> <p>Pérdidas: 1</p> <p>Total: 5 puntos</p>
				Efectos adversos (%)	Similar entre los grupos: 34%-37%	
<p>Stanton A, et al. Hypertension. 2003;42:1137-43.</p> <p>Ref. 10</p> <p>Financiado por Speedel Pharma AG.</p>	<p>ECA doble ciego con comparador activo (LOS), multicéntrico.</p> <p>Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de 4 dosis de ALK comparadas con LOS.</p>	<p>Pacientes 21-70 años TAS ≥140 mmHg</p> <p>n=226 (población ITT=197)</p> <p>Criterios de exclusión: HTA secundaria o maligna, coronariopatía.</p>	<p>Grupos: ALK 37,5 mg (n=45) ALK 75 mg (n=46) ALK 150 mg (n=44) ALK 300 mg (n=47) LOS 100 mg (n=44)</p> <p>Duración: 4 semanas</p>	<p>Variable principal: Reducción TAS en mmHg respecto a la basal</p>	<p>TAS ALK 37,5 mg: -0.4 ALK 75 mg: -5,3* ALK 150 mg: -8,0* ALK 300 mg: -11,0* LOS 100 mg: - 10,9*† *p< 0,001 frente basal †p<0,05 frente ALK 37,5 mg</p>	<p>Aleatoriz.: 1</p> <p>Ciego: 1</p> <p>Pérdidas: 1</p> <p>Total: 3 puntos</p>
				Efectos adversos	Similar entre los grupos: 22%-35%	

<p>Strasser RH, et al. J Hum Hypertens. 2007;21:780-87.</p> <p>Ref. 11</p> <p>Financiado por Novartis Pharma AG</p>	<p>ECA doble ciego con control activo (LIS) y multicéntrico.</p> <p>Objetivo: valorar la tolerabilidad y la eficacia del ALK comparado con LIS.</p>	<p>Pacientes \geq 18 años HTA grave (TAD \geq 115 y $<$120 mmHg)</p> <p>n=183</p> <p>Criterios de exclusión: HTA secundaria, +3 antihipertensivos, DM con insulina, DM2 con HbA_{1c}>8%, enfermedad cardiovascular grave o patología grave.</p>	<p>Grupos: ALK 150-300 mg\pmHTZ 25 mg (n=125) LIS 20-40 mg\pmHTZ 25 mg (n=58)</p> <p>Se duplicaba la dosis de ALK o LIS y se añadía HTZ si no control TA. ALK: 150 mg 26%, 300 mg 20%, +HTZ 54% LIS: 20 mg 35%, 40 mg 21%, +HTZ 45%</p> <p>Duración: 8 semanas</p> <p>Pérdidas: ALK 11,2% LIS 6,9%</p>	<p>Variable principal: Tolerabilidad Efectos adversos total</p> <p>Efectos adversos más frecuentes</p> <p>Variable secundaria: Reducción TAD y TAS en mmHg respecto a basal</p>	<p>ALK: 32,8% LIS: 29,3%</p> <p>Dolor de cabeza: ALK 8,8%, LIS 8,6% Nasofaringitis: ALK 2,4%, LIS 3,4% Mareos: ALK 0,8%, LIS 3,4%</p> <p>TAD ALK: 18,5 (8,7) LIS: 20,1 (7,9) TAS ALK: 20,0 (15,3) LIS: 22,3 (14,6)</p>	<p>Aleatoriz.:1+1</p> <p>Ciego: 1+1</p> <p>Pérdidas: 1</p> <p>Total: 5 puntos</p>
<p>Uresin Y, et al. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2007;8:190-8.</p> <p>Ref. 12</p> <p>Financiado por Novartis Pharmaceuticals Corporation</p>	<p>ECA doble ciego con control activo (RAM) y multicéntrico. Estudio de no inferioridad frente control activo y de superioridad de la combinación frente monoterapia.</p> <p>Objetivo: valorar la eficacia y seguridad de la combinación aliskiren y ramipril en pacientes con diabetes e hipertensión</p>	<p>Pacientes \geq 18 años con DM1 o DM2 HTA (TAD \geq 95 y $<$110 mmHg)</p> <p>n=837</p> <p>Criterios de exclusión: HTA secundaria, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular grave u otra patología grave.</p>	<p>Grupos: ALK 300 mg (n=282) RAM 10 mg (n=278) ALK/RAM 300/10 (n=277)</p> <p>Duración: 8 semanas</p> <p>Pérdidas similares todos grupos</p>	<p>Variable principal: Cambio TAD mmHg (EEM) respecto basal. Comparación ALK/RAM frente a monoterapia (superioridad) Diferencia ALK frente a RAM (no inferioridad, margen de 2 mmHg)</p> <p>Variable secundaria: Cambio TAS mmHg respecto basal</p> <p>Efectos adversos</p>	<p>TAD ALK 300 mg: -11,3 (0,5) RAM 10 mg: -10,7 (0,5) ALK/RAM 300/10: -12,8 (0,5)*†</p> <p>Dif ALK-RAM TAD -0,61 (IC 95% -2,02 a 0,80)</p> <p>TAS ALK 300 mg:-14,7 (0,9)‡ RAM 10 mg: -12,0 (0,9) ALK/RAM 300/10: -16,6 (0,9)§</p> <p>*p<0,05 frente ALK †p<0,01 frente RAM ‡ p<0,05 frente RAM §p<0,0001 frente RAM</p> <p>Similar entre los grupos: 30%-34%</p>	<p>Aleatoriz.:1+1</p> <p>Ciego: 1</p> <p>Pérdidas: 1</p> <p>Total: 4 puntos</p>

<p>Andersen K, et al. J Hypertens. 2008;26:589-99.</p> <p>Ref. 4</p> <p>Financiado por Novartis Pharma AG</p>	<p>ECA doble ciego multicéntrico, con control activo</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia y seguridad del aliskiren con las del ramipril en monoterapia y con hidroclorotiazida</p>	<p>Pacientes \geq 18 años con HTA (TAD \geq 90 y $<$110 mmHg)</p> <p>n=842 (población ITT=832)</p> <p>Criterios de exclusión: TAS \geq180 mmHg, HTA secundaria, retinopatía hipertensiva grado III-IV, DM1 o DM2 con HbA_{1c}>9%, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular grave.</p>	<p>Grupos: ALK 150-300 mg \pm HTZ 12,5-25 mg (n=420) RAM 5 -10 mg \pm HTZ 12,5-25 mg (n=422)</p> <p>Necesaria adición HTZ: ALK n=193 RAM n=209</p> <p>Duración: 26 semanas + 4 semanas de retirada</p> <p>Pérdidas similares en todos los grupos</p>	<p>Variable principal: Cambio medio TAD mmHg (EEM) a las 26 semanas respecto basal.</p> <p>Variable secundaria: Cambio medio TAS mmHg (EEM) a las 26 semanas respecto basal.</p> <p>Margen de no inferioridad: 2 mmHg para TAD y 4 mmHg para la TAS.</p> <p>Efectos adversos</p>	<p>TAD ALK: -13,2 (0,4)* RAM: -12,0 (0,4)</p> <p>TAS ALK: -17,9 (0,6) † RAM: -15,2 (0,6)</p> <p>*p<0,01 frente RAM †p<0,05 frente RAM</p> <p>Similar entre los grupos: 19%-30%</p>	<p>Aleatoriz.:1</p> <p>Ciego: 1</p> <p>Pérdidas: 1</p> <p>Total: 3 puntos</p>
<p>Verdecchia P, et al. Blood Pressure. 2007;16:381-91.</p> <p>Ref. 13</p> <p>Financiado por Novartis Pharma AG</p>	<p>ECA doble ciego con comparador activo (LIS) y multicéntrico.</p> <p>Objetivo: valorar la eficacia y seguridad del aliskiren en ancianos</p>	<p>Pacientes \geq 65 años (50% \geq75 años) con HTA (TAS \geq145 y $<$180 mmHg)</p> <p>n=355 (población ITT=300)</p> <p>Criterios de exclusión: TAD \geq110 o $<$65 mmHg, HTA secundaria, DM1 o DM2 con HbA_{1c}>8%, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular grave o enfermedad renal.</p>	<p>Grupos: ALK 75 mg (n=91) ALK 150 mg (n=84) ALK 300 mg (n=94) LIS 10 mg (n=86)</p> <p>Duración: 8 semanas</p> <p>Pérdidas similares en todos los grupos</p> <p>Efectos adversos</p>	<p>Variable principal: Cambio medio TAS en 24 h mmHg (EEM) respecto basal.</p> <p>Variable secundaria: Cambio medio TAD en 24 h mmHg (EEM) respecto basal.</p>	<p>TAS 24h ALK 75 mg: -8,4 (0,8) ALK 150 mg: -7,1 (0,8) ALK 300 mg: -8,7 (0,8) LIS 10 mg: -10,2 (0,9)*</p> <p>TAD 24 h ALK 75 mg: -4,5 (0,5) ALK 150 mg: -3,6 (0,5) ALK 300 mg: -3,9 (0,5) LIS 10 mg: -6,3 (0,5)†‡</p> <p>*p<0,01 frente ALK 150 †p<0,05 frente ALK 75 ‡ p<0,001 frente ALK 150 y 300</p> <p>Similar entre los grupos: 23%-32%</p>	<p>Aleatoriz.:1+1</p> <p>Ciego: 1+1</p> <p>Perdidas: 1</p> <p>Total: 5 puntos</p>

<p>Jordan J, et al. Hypertension. 2007;49:1047-55.</p> <p>Ref. 14</p> <p>Financiado por Novartis Pharma AG</p>	<p>ECA doble ciego, multicéntrico.</p> <p>Objetivo: valorar la eficacia y seguridad del aliskiren en terapia combinada</p>	<p>Pacientes \geq 18 años con HTA (TAD \geq 95 y $<$110 mmHg) e IMC \geq30 Kg/m²</p> <p>n=489 (población ITT=487)</p> <p>Criterios de exclusión: TAS \geq180 mmHg, HTA secundaria, DM1 o DM2, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular grave u otra patología grave.</p>	<p>Grupos: ALK 150-300 mg+HTZ 25 mg (n=122) IRB 150-300 mg+HTZ 25 mg (n=119) AML 5-10 mg+HTZ 25 mg (n=126) Pbo+HTZ 25 mg (n=122)</p> <p>Duración: 12 semanas (Resultados 8 semanas)</p>	<p>Variable principal: Cambio medio TAD mmHg (EEM) a las 8 semanas respecto basal. Comparación frente PBO.</p> <p>Variables secundarias: Cambio medio TAD y TAS mmHg respecto basal comparación entre grupos 8 semanas</p> <p>Efectos adversos</p>	<p>TAD ALK+HTZ: -11,9 (0,74)*† IRB+HTZ: -11,3 (0,72) AML+HTZ: -10,3 (0,71) Pbo+HTZ: -7,9 (0,73)</p> <p>TAS ALK+HTZ: -15,8 (1,01)*† IRB+HTZ: -15,4 (1,00) AML+HTZ: -13,6 (0,98) PBO+HTZ: -8,6 (1,00) *p<0,0001 frente PBO+HTZ † ns frente IRB+HTZ y AML+HTZ</p> <p>Similar entre los grupos: 36%-45%</p>	<p>Aleatoriz.:1+1</p> <p>Ciego: 1</p> <p>Pérdidas: 1</p> <p>Total: 4 puntos</p>
--	---	---	---	---	--	--

ABREVIATURAS

(*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3

- ALK: aliskiren
- AML: amlodipino
- DM: diabetes mellitus
- ECA: ensayo controlado aleatorizado
- EEM: error estándar de la media
- HTA: hipertensión arterial
- HTZ: hidroclorotiazida
- IRB: irbesartán
- ITT: análisis intención tratar
- LIS: lisinopril
- LOS: losartán
- PBO: placebo
- RAM: ramipril
- TAD: tensión arterial diastólica
- TAS: tensión arterial sistólica
- tto: tratamiento
- VAL: valsartán.