



Efectos protectores del bloqueo de la angiotensina II con olmesartán medoxomilo sobre el remodelado de los vasos de resistencia (estudio VIOS). Justificación y características basales

Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, Cooke L, Brosnihan KB, Schiffrin EL, Ferrario CM. The protective effects of angiotensin II blockade with olmesartan medoxomil on resistance vessel remodeling (The VIOS study): rationale and baseline characteristics. Am J Cardiovasc Drugs. 2006;6(5):335-42.

Mensajes clave

- Se hace evidente la necesidad de centrarse en intervenir precozmente en la secuencia de acontecimientos que conducen a la lesión de los órganos diana.
- El remodelado de los vasos de resistencia es una característica distintiva de la lesión vascular precoz asociada a la hipertensión arterial.
- Es posible que la inhibición del sistema SRA mediante el bloqueo de los receptores de la angiotensina II de tipo 1 (AT1) ejerza unos efectos de remodelado sobre los vasos ubicuos de resistencia semejantes a los observados en el miocardio y los glomérulos renales, lo que permitiría una protección más completa de los órganos diana.

Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, Cooke L, Brasnihan KB, Schiffrin EL, Ferrario CM. The protective effects of angiotensin II blockade with olmesartan medoxomil on resistance vessel remodeling (The VIOS study): rationale and baseline characteristics. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006;6(5):335-42.

Introducción

- La capacidad de evitar la aparición de lesiones en órganos diana mediante un control eficaz de la presión arterial constituye el objetivo final en el tratamiento de la hipertensión arterial.
- El uso de marcadores no-invasivos para detectar a los sujetos de riesgo facilitaría una identificación más precoz de los cambios vasculares, lo que permitiría tratamientos más agresivos y apropiados dirigidos a ralentizar los cambios morfológicos progresivos en los vasos de resistencia.
- Parece que la biopsia glútea para evaluar el grado de remodelado vascular es una medida definitiva para identificar el grado de lesión vascular en la hipertensión arterial precoz.

Objetivos

Principal

Estudio comparativo de los efectos de olmesartán medoxomilo frente a atenolol sobre la morfología de los vasos de resistencia de pequeño calibre basándose en la diferencia en el porcentaje del cociente pared/luz vascular (P/L) definido como

$$P/L = \frac{\text{grosor pared} \times 100}{\text{Diámetro luz}}$$

Secundarios

- Analizar en ambos grupos los efectos relativos sobre los componentes del SRA, lípidos séricos, marcadores inflamatorios y moléculas de adherencia y los cuatro marcadores de riesgo definidos: homocisteína, fibrinógeno, PCRas y oligoalbuminuria.
- Analizar la relación entre la morfología de los vasos arteriales subcutáneos glúteos y aspectos demográficos, cambios vasculares retinianos, determinaciones hemodinámicas no-invasivas y parámetros biológicos.
- Buscar las contribuciones relativas de parte o la totalidad del grupo de parámetros que mejor identifiquen el estado de remodelado de los vasos de resistencia y su respuesta a los tratamientos.

Criterios de inclusión

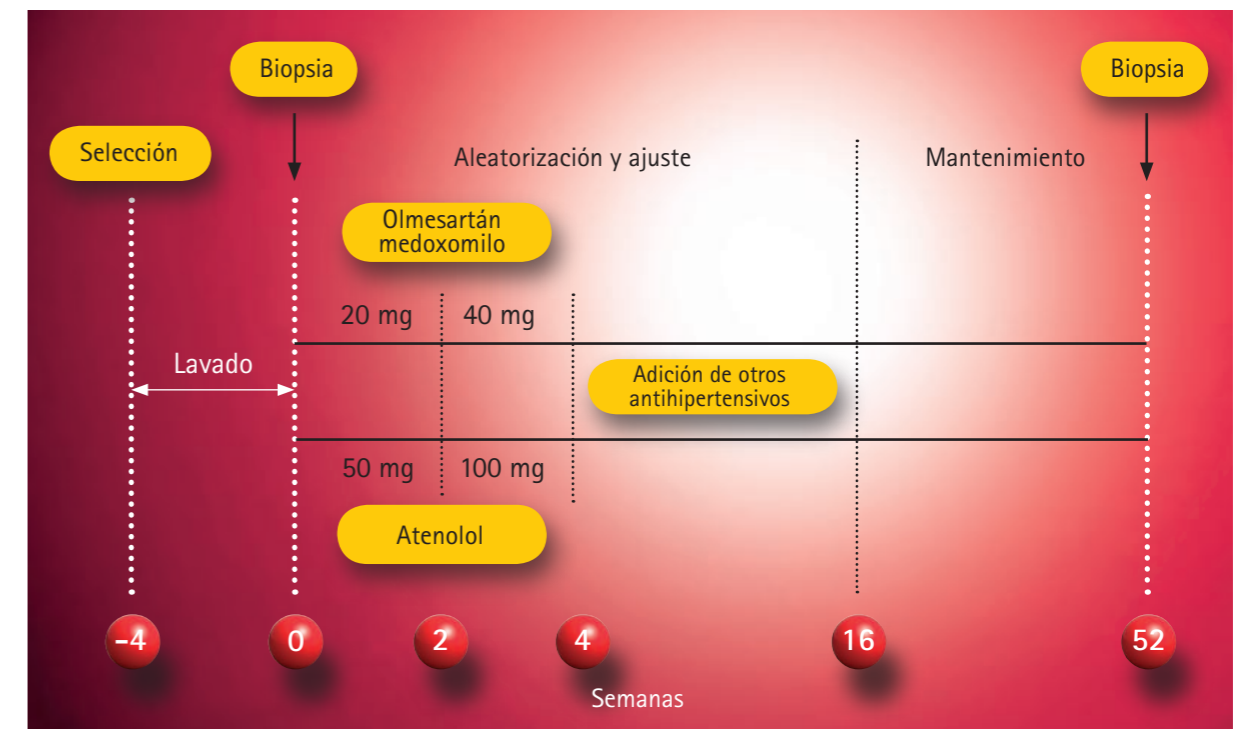
Pacientes de ambos sexos, de 30 a 70 años de edad, con hipertensión arterial en estadio I establecida según criterios del *Joint National Committee (JNC)-7*.

Criterios de exclusión

- PAD en sedestación <90 o > 109 mm Hg o PAS <140 o >179 mm Hg.
- Hipertensión arterial secundaria, diabetes mellitus, antecedentes de infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular durante los 3 meses precedentes, insuficiencia cardíaca congestiva, fracción de eyección ventricular izquierda <50% u otra cardiopatía importante.
- Enfermedad autoinmunitaria activa, IMC ≥ 35 kg/m², neoplasia, azoemia (creatinina sérica > 3,0 mg/dl), potasemia < 3,3 mEq/l, anomalía importante en las pruebas hematológicas o hepáticas, abuso del alcohol o sustancias psicoactivas o hipersensibilidad a alguno de los fármacos del estudio.

Diseño

Ensayo aleatorizado, con 100 pacientes.



Conclusiones

- El estudio VIOS ofrece una cantidad considerable de información relativa a los pacientes con hipertensión arterial no complicada en estadio I en cuanto a la morfología de los vasos de resistencia de pequeño calibre, el tamaño de los vasos retinianos, características hemodinámicas no-invasivas y marcadores biológicos.
- La mayor parte de las determinaciones basales se encontraban fuera de los intervalos normales en esta población hipertensa.

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: lxia®10 mg comprimidos recubiertos; lxia® 20 mg comprimidos recubiertos; lxia® 40 mg comprimidos recubiertos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene 10 mg de olmesartán medoxomilo. Cada comprimido contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo. Cada comprimido contiene 40 mg de olmesartán medoxomilo. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, dióxido de titanio (E 171), talco, hipromelosa. **3. DATOS CLÍNICOS: 3.1 Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de la hipertensión esencial. **3.2 Posología y forma de administración: Adultos:** la dosis inicial recomendada de olmesartán medoxomilo es de 10 mg una vez al día. En pacientes en los que la presión arterial no se controle adecuadamente con la dosis anterior, se podrá incrementar la dosis a 20 mg al día, como dosis óptima. Si se requiere una reducción adicional de la presión arterial, la dosis de olmesartán medoxomilo se puede aumentar hasta un máximo de 40 mg al día o puede añadirse hidroclorotiazida al tratamiento. El efecto antihipertensivo de olmesartán medoxomilo es ya evidente a las 2 semanas de iniciar el tratamiento y alcanza su punto máximo aproximadamente a las 8 semanas. Esto se debe tener en cuenta si se plantea un cambio del régimen de dosis en cualquier paciente. Con el fin de facilitar el cumplimiento terapéutico, se recomienda tomar lxia® comprimidos aproximadamente a la misma hora cada día, con o sin alimentos, por ejemplo, a la hora del desayuno. **Ancianos:** Dada la limitada experiencia con dosis superiores, la dosis máxima en pacientes ancianos es de 20 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día. **Insuficiencia renal:** La dosis máxima en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 20 - 60 ml/min) es de 20 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día, dada la limitada experiencia con dosis superiores en este grupo de pacientes. No se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min), ya que sólo se tiene una experiencia limitada en este grupo de pacientes. **Insuficiencia hepática:** No se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática, dado que sólo se dispone de una experiencia limitada en este grupo de pacientes (ver advertencias y precauciones especiales de empleo). **Niños y adolescentes:** La seguridad y eficacia de olmesartán medoxomilo no se ha establecido en niños ni en adolescentes menores de 18 años. **3.3 Contraindicaciones:** • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de lxia® comprimidos (ver composición). • Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver Embarazo y Lactancia). • Lactancia (ver Embarazo y Lactancia). • Obstrucción biliar. **3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo: Depleción de volumen intravascular:** Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, debido a un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Estos trastornos se deben corregir antes de administrar olmesartán medoxomilo. **Otras condiciones, 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 (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, en raras ocasiones insuficiencia renal aguda. No se puede excluir la posibilidad de efectos similares con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. **Hipertensión renovascular:** El riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o con estenosis de la arteria renal en caso de un único riñón funcionante, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona. **Insuficiencia renal y trasplante de riñón:** Se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y de creatinina en caso de administrar olmesartán medoxomilo a pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) (ver Posología y formas de administración). No se dispone de experiencia en la administración de olmesartán medoxomilo a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente o a pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (es decir, aclaramiento de creatinina < 12 ml/min). **Insuficiencia hepática:** Actualmente la experiencia en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada es limitada, y no hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática severa. Por lo tanto, el uso de olmesartán medoxomilo no se recomienda en estos grupos de pacientes (ver Posología y formas de administración). **Hiperkalemia:** Al igual que sucede con otros antagonistas de la angiotensina II e inhibidores de la ECA, se puede producir hiperkalemia durante el tratamiento con olmesartán medoxomilo, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o cardíaca (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Se recomienda realizar una estrecha monitorización de los niveles séricos de potasio en pacientes de riesgo. **Litio:** Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda la combinación de litio y olmesartán medoxomilo (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Estenosis valvular aórtica o mitral; miocardiopatía hipertrófica obstructiva:** Al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva. **Aldosteronismo primario:** Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en dichos pacientes. **Diferencias étnicas:** Al igual que ocurre con los otros antagonistas de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial de olmesartán medoxomilo es algo inferior en los pacientes de raza negra en comparación con los pacientes de otra raza, posiblemente a causa de una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra. **Otros:** Al igual que sucede con cualquier antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. **3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Efectos de otros medicamentos sobre olmesartán medoxomilo: Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio:** En base a la experiencia con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutivos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina) puede producir un aumento de potasio en plasma (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Por lo tanto, no se recomienda dicho uso concomitante. **Otros medicamentos antihipertensivos:** El uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos puede aumentar el efecto reductor de la presión arterial de olmesartán medoxomilo. **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES):** Los AINES (incluyendo el ácido acetilsalicílico a dosis > 3 g/día y también los inhibidores COX-2) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II pueden actuar sinérgicamente disminuyendo la filtración glomerular. El riesgo del uso concomitante de AINES y antagonistas de angiotensina II es la aparición de insuficiencia renal aguda. Se recomienda la monitorización de la función renal al comienzo del tratamiento, así como la hidratación regular del paciente. Además, el tratamiento concomitante puede reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de angiotensina II, ocasionando pérdida parcial de su eficacia. **Otros medicamentos:** Después del tratamiento con un antiácido (hidróxido de magnesio y aluminio) se observó una leve reducción de la biodisponibilidad de olmesartán. La administración conjunta de warfarina y de digoxina no afectó a la farmacocinética de olmesartán. **Efectos de olmesartán medoxomilo sobre otros medicamentos: Litio:** Se ha descrito aumento reversible de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de angiotensina II. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de olmesartán medoxomilo y litio (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio. **Otros medicamentos:** Los medicamentos investigados en estudios clínicos específicos en voluntarios sanos incluyen warfarina, digoxina, un antiácido (hidróxido de aluminio y magnesio), hidroclorotiazida y pravastatina. No se observaron interacciones clínicamente relevantes y, en particular, olmesartán medoxomilo no tuvo efecto significativo en la farmacocinética y farmacodinamia de warfarina ni en la farmacocinética de digoxina. Olmesartán no tuvo efectos inhibitorios *in vitro* clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y tuvo un mínimo o ningún efecto inductor sobre la actividad del citocromo P 450 de rata. Por lo tanto, no se realizaron estudios de interacción *in vivo* con inhibidores e inductores del enzima citocromo P450 y no se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriores. **3.6 Embarazo y lactancia: Uso en el embarazo (ver Contraindicaciones):** No se dispone de experiencia en relación con el uso de olmesartán medoxomilo en mujeres embarazadas. Sin embargo, medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina, administrados durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, causan lesiones fetales y neonatales (hipotensión, disfunción renal, oliguria y/o anuria, oligohidramnios, hipoplasia del cráneo, crecimiento intrauterino retardado, hipoplasia pulmonar, anomalías faciales, contractura de los miembros) e incluso la muerte. Por consiguiente, al igual que cualquier otro medicamento de esta clase, olmesartán medoxomilo está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Además, olmesartán medoxomilo no se debe usar durante el primer trimestre. En caso de embarazo durante el tratamiento, la administración de olmesartán medoxomilo se debe interrumpir lo antes posible. **Uso durante la lactancia (ver Contraindicaciones):** Olmesartán se excreta en la leche de ratas lactantes, pero se desconoce si olmesartán se excreta en la leche materna. Está contraindicado el uso de olmesartán medoxomilo durante la lactancia. **3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios específicos en relación con el efecto de lxia® comprimidos sobre la capacidad para conducir. Al conducir o utilizar maquinaria, es necesario tener en cuenta que los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos o fatiga. **3.8 Reacciones adversas:** Experiencia de comercialización. Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante la fase de post-comercialización. Estas se clasifican según los Grupos Sistemáticos y se ordenan por convenio según su frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100, < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000, < 1/100); raras (≥ 1/10.000, < 1/1000); muy raras (< 1/10.000) incluyendo las notificaciones aisladas. **Ensayos Clínicos:** En los estudios en monoterapia doble ciego controlados con placebo, la incidencia general de acontecimientos adversos originados por el tratamiento fue del 42,4% con olmesartán medoxomilo y del 40,9% con placebo. En los estudios en monoterapia controlados con placebo, el mareo fue la única reacción adversa relacionada inequívocamente con el tratamiento (incidencia del 2,5% con olmesartán medoxomilo y del 0,9% con placebo). En el caso de tratamiento prolongado (2 años), la incidencia de abandonos debido a acontecimientos adversos con olmesartán medoxomilo 10 – 20 mg una vez al día fue del 3,7%. Los acontecimientos adversos siguientes han sido descritos en todos los ensayos clínicos realizados con olmesartán medoxomilo (incluyendo los ensayos controlados tanto con principio activo como con placebo), independientemente de la causalidad o incidencia relacionada con el placebo. Estos acontecimientos se clasifican por órganos y sistemas y se ordenan según su frecuencia tal y como se ha descrito anteriormente. **Trastornos del sistema nervioso central:** Frecuentes: mareos; Poco frecuentes: vértigo; **Trastornos cardiovasculares:** Poco frecuentes: angina de pecho; Raros: hipotensión. **Trastornos del sistema respiratorio:** Frecuentes: bronquitis, tos, faringitis, rinitis. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, gastroenteritis, náuseas. **Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos:** Poco frecuentes: rash. **Trastornos musculoesqueléticos:** Frecuentes: artritis, dolor de espalda, dolor óseo. **Trastornos del sistema urinario:** Frecuentes: hematuria, infección del tracto urinario. **Trastornos generales:** Frecuentes: dolor torácico, fatiga, síntomas gripales, edema periférico, dolor. **Parámetros de laboratorio:** En los estudios de monoterapia controlados frente a placebo, se observó una incidencia algo mayor de hipertrigliceridemia (2,0% frente a 1,1%) y de creatinofosfocinasa elevada (1,3% frente a 0,7%) en el grupo de olmesartán medoxomilo comparado con el grupo de placebo. Los acontecimientos adversos de laboratorio descritos en todos los ensayos clínicos con olmesartán medoxomilo (incluyendo los ensayos no controlados con placebo), independientemente de la causalidad o incidencia relacionada con el placebo, fueron: **Trastornos del metabolismo y nutrición:** Frecuentes: aumento de creatinofosfocinasa, hipertrigliceridemia, hiperuricemia; Raros: hiperkalemia. **Trastornos hepatobiliares:** Frecuentes: aumento de enzimas hepáticas. **Sobredosis:** Se dispone de información limitada sobre la sobredosificación en seres humanos. El efecto más probable de la sobredosificación es la hipotensión. En caso de sobredosis, se debe someter al paciente a una cuidadosa monitorización, instaurándose un tratamiento sintomático y de mantenimiento. No hay información disponible sobre la dializabilidad de olmesartán. **4. DATOS FARMACÉUTICOS: 4.1 Incompatibilidades:** No aplicable. **4.2 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación:** No se requieren instrucciones especiales. **5. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG, S.A. 1, Avenue de la Gare L-1611 Luxembourg. **Comercializado por:** LABORATORIOS MENARINI, S.A. Alfonso XII, 587 – 08918 Badalona (Barcelona) España. **6. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Enero de 2006. **7. PRESENTACIONES Y PVP:** Envase de 28 comprimidos recubiertos, lxia® 10 mg: PVP/iva 22,28 euros; lxia® 20 mg: PVP/iva 24,82 euros; lxia® 40 mg: PVP/iva 33,64 euros. **8. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Financiado por la Seguridad Social con aportación reducida. **Bajo licencia de DAIICHI SANKYO, Europe.**



GRUPO
MENARINI

www.menarini.es