

Año 2, número 1

Foco en
Olmesartán

Índice

3 **Introducción**

5 **Efectos de olmesartan en el desarrollo de la aterosclerosis**

Takai S. and Miyazaki M.

6 **Efectos antiinflamatorios del bloqueo del receptor de angiotensina II en pacientes hipertensos**

Danilo Fliser, MD; Konrad Buchholz, MD; Hermann Haller, MD;

por los investigadores del ensayo europeo sobre olmesartan y pravastatina en inflamación y aterosclerosis (*European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis*, EUTOPIA).

8 **Principales efectos del bloqueo del receptor de angiotensina II en la estructura vascular: Efectos de olmesartan medoxomilo sobre la remodelación de la resistencia vascular (Justificación y características basales del estudio VIOS)**

Ronald D. Smith, Hiroshi Yokoyama, David B. Averill, Lori Cooke, K. Bridget Brosnihan, Ernesto L. Schiffrin y Carlos M. Ferrario

Introducción

Hace tiempo que la comunidad científica reconoce al sistema renina-angiotensina como uno de los componentes importantes que influyen en el desarrollo de la hipertensión y en el gran impacto que ésta tiene sobre la progresión de la aterosclerosis.

Los efectos que la angiotensina II ejerce sobre el sistema cardiovascular y el desarrollo de la aterosclerosis están bien descritos y son numerosas las publicaciones que definen a la aterosclerosis como una enfermedad vascular crónica de origen inflamatorio, que puede presentarse de forma concomitante con otras patologías como la hipertensión y/o la diabetes.

Para que la aterosclerosis se desarrolle en un individuo determinado es necesario que se conjuguen dos actores importantes que son las células del sistema inmunes circulantes y diversos factores quimiotácticos que, secretados en la pared vascular y junto a la acción de las moléculas de adhesión, hacen que las células inmunes atraviesen el epitelio vascular y produzcan la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

La posibilidad de medir la progresión de la aterosclerosis y los métodos para llevarlo a cabo (tales como la medición de las LDL plasmáticas) son consecuencia del intento de evitar la gran mortalidad que provocan las enfermedades vasculares a nivel mundial. Recientemente se ha descrito una nueva herramienta bioquímica que refleja la inflamación de los vasos sanguíneos, la proteína C reactiva de alta sensibilidad –PCRas–, que ha surgido como un método preciso de pronóstico del riesgo cardiovascular en los pacientes diagnosticados con aterosclerosis, que supera al colesterol, las LDL y a

otros marcadores lipídicos y de inflamación vascular en la predicción de episodios cardiovasculares.

Dentro del amplio arsenal farmacológico que el médico puede utilizar para el tratamiento del paciente hipertenso se encuentran los antagonistas del receptor de angiotensina II –ARA-II–, que inhiben la transducción de señales que provocan la activación de este receptor, dando como resultado un descenso de la presión arterial en los pacientes.

El tratamiento del paciente hipertenso tiene como principal objetivo el evitar el daño en los órganos diana, mediante el adecuado control de la presión arterial. Todo esto ha llevado al desarrollo de terapias que tienden a disminuir este daño que puede terminar ocasionando diferentes cuadros en estos individuos, tales como accidentes cerebrovasculares, insuficiencia renal, IAM o insuficiencia cardíaca, con graves secuelas sobre su salud y la calidad de vida.

Olmesartan es una molécula no peptídica aprobada por la FDA de Estados Unidos –*Food & Drug Administration*– que pertenece al grupo farmacológico de los ARA-II y que es capaz de inhibir selectiva y competitivamente al receptor de angiotensina II de tipo 1, sin afectar otro tipo de receptores, regulando así el sistema cardiovascular y produciendo un descenso de la presión arterial. Olmesartan meloxomilo es un fármaco que se hidroliza fácilmente y en forma completa en el medio ácido del estómago, liberando su metabolito activo olmesartan, que alcanza su concentración plasmática máxima aproximadamente 2 horas después a su administración. Este medicamento posee una biodisponibilidad del 26% y un tiempo medio de eliminación de 15 horas, aproximadamente,

cuando se administra una dosis única de 20 mg. Provoca una disminución eficaz de la presión arterial y posee un perfil de seguridad y tolerabilidad similar al placebo.

Disponemos de información clínica que avala su eficacia tanto en el tratamiento de diversos tipos de hipertensión como en la disminución del riesgo de episodios cardiovasculares.

En este foco se presenta información obtenida de diversas publicaciones sobre la eficacia clínica de olmesartan, que destacan como este medicamento

puede ser eficaz en la reducción de los componentes inflamatorios presentes en los pacientes hipertensos y que son marcadores de la progresión de la lesión aterosclerótica, aportando la idea de que esta eficacia podría ser resultado de un mecanismo independiente del control de la presión arterial. Por otra parte se incluyen datos referentes al efecto positivo que ejerce olmesartan sobre la remodelación de la pared vascular que se produce en el paciente hipertenso, que es uno de los componentes morfológicos que ha demostrado que tiene un impacto importante en el posterior desarrollo de las lesiones ateroscleróticas en estos individuos.

Efectos de olmesartan en el desarrollo de la aterosclerosis

Takai S. and Miyazaki M.

La angiotensina II es un péptido endógeno que ha demostrado durante los últimos años que, además de sus efectos sobre la presión arterial, posee un importante efecto proinflamatorio a nivel vascular, ya que es capaz de inducir la expresión de diversas citoquinas inflamatorias, así como de inducir estrés oxidativo. En este sentido, la actividad de la angiotensina II actúa como un factor de transcripción a través del factor NF- κ B, regulando el aumento de los niveles plasmáticos del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), proteína 1 quimiotáctica para monocitos (MPC-1), interleuquina 6 (IL-6) y de las moléculas de adhesión, que activan las vías de transducción de señales necesarias para que los leucocitos y las demás células inflamatorias sean capaces de llegar hasta la capa íntima de la pared arterial.

La proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas) es uno de los marcadores de riesgo aterosclerótico, sobre todo en los pacientes hipertensos, cuyo aumento es capaz de activar la expresión de moléculas de adhesión celular por parte de las células endoteliales y de disminuir la producción de óxido nítrico. Todo esto ha hecho que surja la idea de que los antagonistas del receptor de angiotensina, además de provocar un rápido control de la presión arterial, pueden proporcionar otros efectos beneficiosos de tipo antiaterosclerótico mediante un mecanismo independiente.

En un estudio realizado para evaluar, mediante el uso intravascular de ultrasonidos, el efecto de olmesartan medoxomilo sobre la placa aterosclerótica ya formada,

se midió la relación entre el volumen de la capa íntima y el volumen total de la pared aórtica antes y después del tratamiento con olmesartan de los pacientes. Se observó que después de un tratamiento de 6 meses con olmesartan medoxomilo los pacientes presentaron una disminución estadísticamente significativa en dicho ratio al compararlo con los valores al comienzo del estudio. Por otra parte, el estudio MORE –*Multicenter Olmesartan Atherosclerosis Regression Evaluation*– utilizó una técnica de ultrasonidos tridimensional para medir el grosor de la capa íntima y el volumen de la placa aterosclerótica en pacientes tratados con olmesartan y atenolol, observándose en los primeros una reducción de la misma que no se aprecia en los pacientes tratados con atenolol. Este dato se une a los obtenidos en numerosos estudios clínicos que sugieren que olmesartan produce una disminución de la progresión de la aterosclerosis.

Eficacia clínica de olmesartan medoxomilo

La hipertensión y la hiperlipidemia son dos grandes factores de riesgo para el posterior desarrollo de aterosclerosis, y por esta razón es necesario confirmar si los antagonistas del receptor de angiotensina producen un efecto protector del sistema cardiovascular a través de una vía independiente de la involucrada en el control de la presión arterial. A continuación se resume una serie de estudios, cuyos resultados muestran el efecto de olmesartan sobre diferentes marcadores de la inflamación vascular en pacientes hipertensos.

Efectos antiinflamatorios del bloqueo del receptor subtipo I de la angiotensina II en pacientes hipertensos con microinflamación

Danilo Fliser, MD; Konrad Buchholz, MD; Hermann Haller, MD;
en representación de los investigadores del ensayo europeo sobre olmesartan y pravastatina en inflamación y aterosclerosis (*European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis*, EUTOPIA).

Este ensayo clínico multi-céntrico realizado entre los años 2001 y 2003 y que incluye varios países europeos es un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos cuyo objetivo fue hacer un análisis del efecto antiinflamatorio de olmesartan en pacientes con hipertensión arterial esencial y con signos de microinflamación vascular.

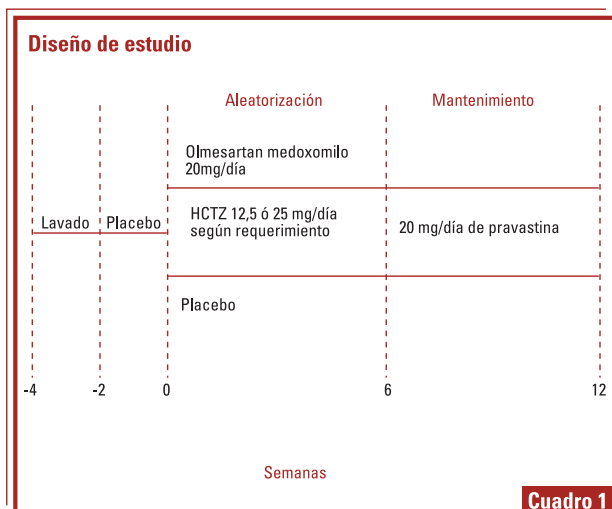
En este estudio se incluyeron pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, que padecían hipertensión esencial, enfermedad aterosclerótica diagnosticada, diabetes mellitus tipo 2 y/o niveles de concentración plasmática de LDL-Colesterol entre 3,89 y 6,48 mmol/l, además de concentraciones plasmáticas de PCRas >20 mg/l y niveles plasmáticos detectables de interleuquina 6 –IL-6– y molécula de adhesión intercelular 1 –ICAM-1–.

Se excluyeron del estudio pacientes que presentaran hipertensión secundaria o maligna, enfermedad renovascular oclusiva, trasplantados renales y pacientes con creatinina plasmática >150 µmol/l y/o proteinuria >100 mg/dl. También se excluyeron los pacientes con cualquier otro tipo de enfermedad inflamatoria aguda o crónica y/o con una PCRas >20 mg/l, signos de bloqueo auriculoventricular de

segundo o tercer grado en el ECG, arritmia cardiaca pendiente de tratamiento, bradicardia <50 lpm en reposo, insuficiencia cardiaca, IAM durante los 6 meses anteriores al comienzo del estudio, signos importantes de enfermedad cerebrovascular, síndrome de malabsorción o cualquier antecedente o patología importante que en opinión del investigador pudiese interferir con los resultados del estudio.

De los 226 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se incluyeron 211 en el estudio. De éstos, se excluyeron 12 pacientes del análisis estadístico de los datos debido al incumplimiento del protocolo o de al menos un criterio de adherencia al ensayo. De los 199 pacientes que completaron las 12 semanas de tratamiento, 100 individuos fueron tratados con olmesartan y 99 con placebo. Los pacientes que no presentaron una respuesta favorable al tratamiento recibieron una dosis de 12,5 o 25 mg de hidroclorotiazida –HCTZ–. Además, al cabo de 6 semanas de iniciado el estudio, se añadió como complemento del tratamiento una dosis diaria única de 20 mg de pravastatina antes de dormir. **(Cuadro 1)**

Para medir el cumplimiento del objetivo de este estudio se evaluaron diferentes marcadores bioquímicos que reflejan tanto inflamación vascular



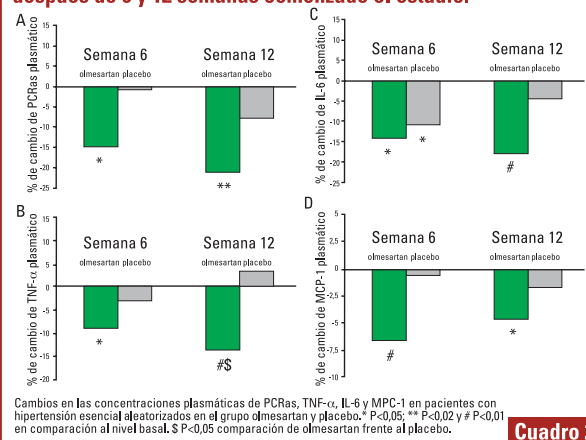
como el riesgo de episodios cardiovasculares. En este sentido se midieron la PCRas, TNF- α , IL-6, MPC-1 (proteína 1 quimiotáctica para monocitos) e ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular-1).

Resultados clínicos

Después de las primeras 6 semanas de tratamiento los pacientes pertenecientes al grupo olmesartan presentaron una disminución estadísticamente significativa de los niveles plasmáticos de PCRas, TNF- α y MPC-1 con respecto a los valores basales. Dicho cambio no se produjo en los pacientes tratados con placebo. En el caso de los niveles de IL-6, tanto en los pacientes tratados con olmesartan como en los del grupo placebo se produjo una disminución estadísticamente significativa al cabo de 6 semanas de tratamiento, siendo la magnitud del descenso mayor en los pacientes del grupo tratado con olmesartan. Finalmente, no se observó ningún cambio estadísticamente significativo en los valores de ICAM-1 ni en el grupo tratado con olmesartan ni en el grupo placebo. **(Cuadro 2)**

Después de transcurridas las 12 semanas de estudio, aumentó la significación estadística del cambio observado en los niveles de PCRas, TNF- α e IL-6 en los pacientes tratados con olmesartan. A pesar de que la adición de pravastatina se acompañó de una disminución del 8% en los niveles plasmáticos de PCRas, los cambios observados no fueron estadísticamente significativos comparados con la conseguidos por olmesartan durante las primeras 6 semanas de tratamiento. En esta segunda fase del

Cambios en los valores de los marcadores bioquímicos evaluados después de 6 y 12 semanas comenzado el estudio.



estudio se observó una disminución estadísticamente significativa de los niveles plasmáticos de TNF- α en los pacientes del grupo olmesartan en comparación con los del grupo placebo. Sin embargo, al igual que en la primera fase del estudio, no se observaron cambios en los niveles plasmáticos de ICAM-1 ni al comparar los niveles finales con los basales dentro de cada grupo de tratamiento ni al comparar un grupo con otro.

La presión arterial experimentó una disminución significativa en ambos grupos al final del estudio, aunque se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo tratado con olmesartan al analizar la reducción en los valores de la presión arterial sistólica en reposo durante las primeras 6 semanas. Este fenómeno se observó también al medir la presión arterial diastólica en reposo, pero a diferencia de lo ocurrido con la presión sistólica, la mayor eficacia del tratamiento con olmesartan se manifestó durante las 12 semanas de tratamiento.

Por otra parte es de destacar que solo un 21% de los pacientes tratados con olmesartan precisaron de la administración simultánea de HCTZ, en comparación con el 42,4% de los pacientes del grupo placebo.

Como resultado de este estudio se puede concluir que el tratamiento con olmesartan medoxomilo produce una reducción significativa de la microinflamación vascular en pacientes con hipertensión esencial a las 6 semanas de comenzado el tratamiento, debido a la disminución que este fármaco ejerce sobre los niveles plasmáticos de marcadores de inflamación vascular tan importantes como la PCRas.

Estos resultados suponen evidencias nuevas de que la inhibición del sistema renina-angiotensina puede tener un efecto antiinflamatorio a nivel vascular que ayuda a disminuir el riesgo de episodios

cardiovasculares en pacientes hipertensos y con aterosclerosis declarada, y que este efecto puede tener un carácter independiente de la reducción de la presión arterial.

Principales efectos del bloqueo del receptor de angiotensina II en la estructura vascular: Efectos de olmesartan medoxomilo sobre la remodelación de la resistencia vascular (Justificación y características basales del estudio VIOS)

Ronald D. Smith, Hiroshi Yokoyama, David B. Averill, Lori Cooke, K. Bridget Brosnihan, Ernesto L. Schiffrin y Carlos M. Ferrario.

La realización de este estudio surge a raíz de la idea presente en la comunidad médico-científica a nivel mundial de que la remodelación tisular de la pared vascular es uno de los primeros cambios morfológicos que se producen tras el desarrollo de la hipertensión. Estos cambios se retroalimentan de manera positiva, haciendo que el cambio en la morfología del tejido vascular ocasione un aumento de la presión arterial y que a su vez este estado hipertensivo prolongado favorezca el cambio en la morfología vascular.

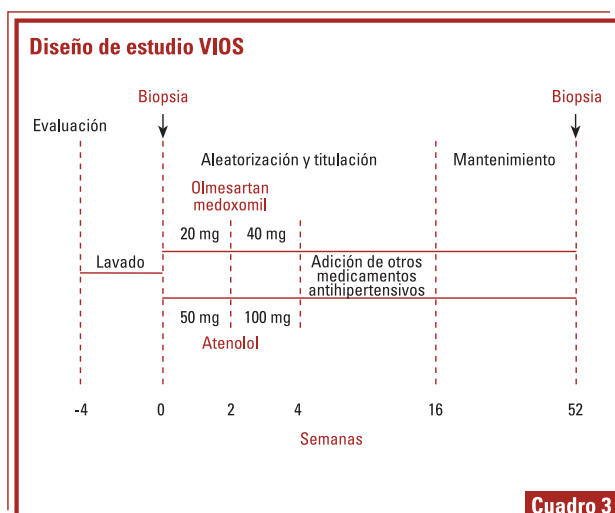
Además de conseguir el control de la presión arterial, el tratamiento antihipertensivo tiene como objetivo lograr la disminución o el enlentecimiento de la remodelación de la pared vascular, de forma que ésta mantenga una estructura normal que permita el correcto funcionamiento hemodinámico en el paciente.

El criterio de valoración primario de este estudio clínico fue comparar los efectos de olmesartan frente a los de atenolol sobre la morfología de la pared vascular a través de la relación pared/ lumen, obtenida mediante una biopsia de grasa glútea, entre ambos grupos de tratamiento y en comparación con controles normotensos. Por otra parte, este estudio también pretendía caracterizar a la población hipertensa mediante la utilización de distintos parámetros hemodinámicos y de otros parámetros no invasivos como diversos marcadores de microinflamación y de riesgo aterosclerótico.

Para la inclusión de los pacientes en el estudio se utilizó el criterio JNC-7 –*Joint National Committee*– que permitió identificar individuos de entre 30 y 70 años de edad con hipertensión arterial en estadio I que nunca hubieran recibido tratamiento

antihipertensivo con ARA-II. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: niveles de presión arterial diastólica <90 mm de Hg o >109 mm de Hg y presión arterial sistólica <140 mm de Hg o >179 mm de Hg; pacientes con diabetes mellitus declarada; pacientes con antecedentes de IAM, ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular en un periodo de 3 meses anterior al reclutamiento; insuficiencia cardiaca congestiva u otra enfermedad cardiaca de gravedad; una fracción de eyección ventricular izquierda $<50\%$ y poseer un índice de masa corporal $-IMC- \geq 35$.

Se seleccionaron 100 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y se incluyó además una muestra de voluntarios sanos normotensos como control para la valoración posterior de la relación existente entre el grosor de la pared vascular y el diámetro del lumen vascular mediante una biopsia de la grasa glútea. **(Cuadro 3)**



A continuación se aleatorizaron los pacientes en 2 grupos: en uno de ellos los pacientes recibían una dosis única diaria de 20 mg de olmesartan medoxomilo y en el otro 50 mg de atenolol. Durante las 2 primeras semanas de tratamiento se realizó una titulación de dosis para lograr el control de la presión arterial de los pacientes, de forma que se podía aumentar la dosis hasta llegar a un máximo de 40 mg/día para el grupo olmesartan y de 100 mg/día para el grupo atenolol. Si una vez alcanzada la dosis máxima a evaluar de cada fármaco los pacientes no lograban los valores de

presión arterial indicados por los investigadores $-140/90$ mm de Hg– se añadían 12,5 mg de HCTZ al tratamiento. Por otra parte solamente fue posible utilizar en los casos necesarios como terapia de apoyo, entre 5-10 mg/día de amlodipino, una dosis máxima de 25 mg/día de HCTZ y dosis entre 50-100 mg de hidralazina dos veces al día. Únicamente los pacientes que alcanzaron valores de presión arterial inferiores a 140/90 mm de Hg durante el periodo de titulación fueron incluidos en el análisis estadístico de los datos. Tanto en pacientes hipertensos ($n = 55$) como en controles normotensos ($n = 11$) se llevó a cabo una biopsia de la grasa glútea, una fotografía retiniana, una evaluación hemodinámica no invasiva y una medición de marcadores vasculares una semana antes del inicio del tratamiento antihipertensivo y al término de las 52 semanas de tratamiento con el fin de establecer los resultados clínicos.

Resultados clínicos

En este artículo se determinaron tanto parámetros no invasivos como invasivos para poder comparar sus valores en un grupo aleatorio de 55 pacientes hipertensos y 11 voluntarios sanos. El principal elemento diferencial de este estudio es la determinación de los valores del ratio P/L, que consiste en la relación porcentual existente entre el grosor de la pared (P) y el diámetro de la luz (L) vascular. La medición de este parámetro arrojó como resultado que los pacientes normotensos presentaban un valor medio del ratio P/L de $11,0\% \pm 2,0\%$, mientras que los pacientes hipertensos poseían un valor medio de $15,4\% \pm 3,9\%$. El análisis de los datos mostró la existencia de una diferencia estadísticamente significativa entre ambos valores, concluyendo que los pacientes hipertensos poseen un ratio P/L un 40% mayor que los pacientes normotensos. La conclusión de los autores es que el bloqueo del sistema renina-angiotensina posee efectos beneficiosos sobre la remodelación de la pared vascular y que existen fármacos que poseen un mayor efecto que otros sobre este componente de la hipertensión. Por otro lado los autores establecen que el bloqueo farmacológico del receptor tipo 1 de angiotensina II puede conseguir efectos sobre la remodelación de los pequeños vasos de resistencia similares a los vasos observados en el miocardio y en los glomérulo renal, proporcionando una protección final de los órganos diana más completa.

Bibliografía

1. 15th European Meeting on Hypertensión. "The evolution of angiotensin receptor blockade: more patients, better control, vascular benefits. Milan-Italy Jun 17, 2005.
 2. The 21st Internacional Society of Hypertension Satellite Symposium I ISH 2006: Pleiotropic effects of angiotensin receptor blockade.
 3. Warner GT, Jarvis B. Olmesartan medoxomil. *Drugs* 2002;62(9):1345-1353.
 4. Takai S, Miyazaki M. Effect of olmesartan medoxomil on atherosclerosis. Clinical implications of the emerging evidence. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6(6):363-366.
 5. Fliser D. et al. Efectos antiinflamatorios del bloqueo del receptor subtipo I de la angiotensina II en pacientes hipertensos con microinflamación. *Circulation* 2004;110:1103-1107.
 6. Smith RD. et al. The protective effect of angiotensin II blockade with olmesartan medoxomil on resistance vessel remodeling (the VIOS study). *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6(5):335-342.
-

Las opiniones expresadas en esta crónica pertenecen a los autores y no necesariamente reflejan las opiniones y recomendaciones del Laboratorio.

Resumen elaborado por el Staff Médico de Europa Press.

2534_MEN
ESP_v1

PRODUCCION EDITORIAL:
© EUROPA PRESS



Diseño Editorial: Julieta González
COPYRIGHT 2007

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: lixia®10 mg comprimidos recubiertos; lixia®20 mg comprimidos recubiertos; lixia®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 lixia® comprimidos aproximadamente a la misma hora cada día, con o sin alimentos, por ejemplo, a la hora del desayuno. **Anclanos:** 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 lixia® 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 funcional, 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, sustitutos 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 durante el embarazo. **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 lixia® 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 Sistémicos y se ordenan por convenio según su frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, < 1/10); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, < 1/100); raras ($\geq 1/10.000$, < 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 creatinofosfatasa 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 creatinofosfatasa, hipertrigliceridemia, hiperuricemia; Raros: hiperkalemia. **Trastornos hepatobiliares:** Frecuentes: aumento de enzimas hepáticas. **Sobredosis:** Se dispone de información limitada sobre la sobredosisificación en seres humanos. El efecto más probable de la sobredosisificación 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, lixia®10 mg: PVP/iva 22,28 euros; lixia®20 mg: PVP/iva 24,82 euros; lixia®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 DAICHI-SANKYO, Europe. **Bibliografía:** 1) Ficha técnica de lixia. 2) Gardner SR, Franks AM. Olmesartan Medoxomil: the seventh angiotensin receptor antagonist. The Annals of Pharmacotherapy 2003; 37: 99-105. 3) Brunner HR, Laeis P. Clinical efficacy of olmesartán medoxomilo. Journal of Hypertension 2003; 21 (s-2): S43-S45.

La evolución de los ARA II...



IXI-843

Rápido inicio de acción^(1,2)
Gran reducción de cifras
tensionales⁽²⁾
Cobertura de 24 h⁽³⁾

