

Tratamiento de rescate con aliskiren en hipertensión maligna familiar en un lactante

Salvage therapy with aliskiren in malignant familial hypertension in a breast-fed baby

Sr. Director:

La hipertensión arterial maligna (HTAM) familiar es un síndrome caracterizado por una marcada elevación de la presión arterial (PA) que se acompaña de hemorragias y exudados en el fondo de ojo (retinopatía grado III) con o sin edema de papila (retinopatía grado IV) junto a una lesión arteriolar difusa aguda. Las cifras de presión arterial sistólica (PAS) suelen ser superiores a 200 mmHg y las cifras de presión diastólica (PAD) superiores a 130-140 mmHg^{1,2}.

El tratamiento ha de individualizarse dependiendo de la sintomatología, de la perfusión de los órganos vitales y de la edad, entre otros, siendo los IECA el grupo farmacológico más utilizado. Los ARA II deben ser igualmente eficaces por su mecanismo de acción, pero hasta la fecha no hay suficiente experiencia en pacientes con HTAM¹. Recientemente se ha introducido en el tratamiento un grupo nuevo de inhibidores directos de la renina capaces de suprimir el sistema renina-angiotensina (SRA) en su paso inicial. El primer representante del grupo, aliskiren, actúa bloqueando el SRA en su inicio mediante la inhibición directa y selectiva de la renina, lo que conduce a una reducción en plasma de la actividad de ésta, con el consiguiente efecto antihipertensivo³.

Presentamos el caso de un lactante diagnosticado de HTAM con niveles elevados de renina plasmática que evolucionó favorablemente tras 2 meses de tratamiento con aliskiren.

Descripción de caso

Varón nacido a término tras cesárea por bradicardia fetal, que se valoró a los 2 meses de vida por persistencia de la bradicardia y aparición de crisis hipertensivas (valores repetidos de PA hasta 170/115 mmHg). Entre los antecedentes familiares destacaban parientes con nefropatía con insuficiencia renal y diálisis en rama materna, y proteinuria e historia de hipertensión arterial en rama paterna. Padres sanos.

En el estudio etiológico de la HTAM se destacaron las siguientes pruebas complementarias: niveles de actividad de renina plasmática (ARP): 85 ng/ml/h (3-16), aldosterona: 484,7 pg/ml (10-160), ECA: 119 U/l (29-112), y microalbuminuria: 53,2 mg/g (0-30). En el ecocardiograma Doppler se observó dilatación del istmo aórtico. La gammagrafía con MIBG no mostró signos de actividad neoproliferativa y la angiografía de la aorta y ambas renales fue normal. Presentaba niveles elevados de factor transformador del crecimiento $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$: 8,5 μ g/ml [0,7-4,7]) y glucosaminoglucanos en orina (80 mg/g).

Con todos estos datos se realizó biopsia renal al año de vida visualizando daño capilar con incremento de las membranas basales glomerulares y depósito subendotelial. Tras estos resultados y dados los antecedentes familiares se estableció el diagnóstico final de HTAM.

Inicialmente se decidió tratar al paciente con un IECA (captoprilo), precisando a corto plazo la asociación de un ARA II (losartán) en dosis crecientes, por mal control de la PA administrando finalmente ambos a dosis máximas (captoprilo: 18 mg/24 h; losartán: 12,5 mg/24 h). En exámenes posteriores durante el primer año de vida el paciente presentó PA en rango medio para su edad y desaparición completa, aunque discontinua, de la proteinuria. Se normalizaron los valores plasmáticos de angiotensina, aldosterona y del marcador de lesión tubular (N-acetil- β -D-glucosaminidasa).

Sin embargo, desde entonces hasta los 2 años de vida, en presencia de PA normales, se observó un ininterrumpido incremento progresivo de la ARP llegando a niveles de 685 ng/ml/h. Debido a esto, y dada la corta edad del paciente y la elevada carga familiar de enfermedad hipertensiva, se decidió iniciar tratamiento con aliskiren previa solicitud del «uso compasivo», combinado con losartán hasta comprobar la respuesta.

Para ello se prepararon cápsulas del n.º 2 a partir del preparado comercial de aliskiren (Rasilez®) pulverizando los comprimidos y utilizando como excipiente celulosa cristalina. Se utilizó la fórmula de Mosteller⁴ para conocer el área de superficie corporal del niño y basándose en ésta se calculó la dosis necesaria mediante la fórmula de Clarke⁵. La dosis resultante fue de 50 mg cada 24 h.

Después de tratamiento con aliskiren-losartán durante casi 2 meses, se observó una reducción en la ARP (59 ng/ml/h), manteniendo sus niveles de PA normales en ausencia de proteinuria y con excelente tolerancia a la asociación farmacológica.

Comentarios

El objetivo terapéutico de la HTAM es descender la PAD a 85-90 mmHg en 2 o 3 meses, para posteriormente alcanzar las cifras óptimas según factores de riesgo o enfermedad cardiovascular asociada². Los IECA y ARA II reducen la vasoconstricción y con ello la PA y la liberación de aldosterona. Como consecuencia se produce un fenómeno de retroalimentación del SRA con incremento compensatorio de la formación de renina, cuya concentración circulante puede incrementarse de 10 a 40 veces³. Se ha demostrado que la elevada ARP ejerce un efecto profibrótico renal mediado por la inducción del TGF- $\beta 1$. Éste resulta ser un factor clave en diferentes alteraciones de tipo renal como glomeruloesclerosis o fibrosis intersticial mediante la inducción de la proliferación intrarrenal de fibroblastos o la reducción en la producción de colagenasa⁶.

En un lactante, la hipertensión primaria familiar y maligna es algo excepcional y generalmente los cuadros de hipertensión de causa genética en niños suelen cursar con niveles bajos de renina⁷. En el caso que presentamos, además de la elevada ARP, se encontraron valores muy elevados de TGF- $\beta 1$ y glucosaminoglucanos, lo que se correlaciona directamente con la existencia de inflamación y lesión glomerular⁸.

Ante la corta edad del paciente y la elevada carga familiar de enfermedad hipertensiva se decidió iniciar tratamiento con aliskiren, tras lo que el paciente evolucionó favorablemente normalizando los valores de renina, con

excelente tolerancia al tratamiento y sin presentar ningún efecto adverso. Aliskiren se comporta como antagonista competitivo del angiotensinógeno en la renina, ocupando el sitio activo de la enzima. De esta forma se produce una inhibición completa del SRA desde el inicio, consiguiendo una reducción de ARP y un efecto antihipertensivo.

A pesar de que la asociación aliskiren-ARA II en adultos es útil en el control de la HTAM, ejerciendo un efecto sinérgico en protección cardiovascular y renal en pacientes hipertensos^{9,10}, tras la revisión bibliográfica en PubMed utilizando como criterios de búsqueda aliskiren, HTAM y niños, no se encontró ningún artículo con tal asociación. Aunque la experiencia con aliskiren en niños es nula, en nuestro caso la combinación de éste con losartán parece ser la mejor alternativa posible. Pensamos que el uso de aliskiren puede abrir una nueva opción de tratamiento para estos casos.

Bibliografía

- Morales E, Ortiz M, González E. ¿Está disminuyendo la incidencia de la hipertensión arterial maligna o está cambiando su presentación clínica? *Hipertensión*. 2003;20:25-36.
- Botey A, Poch E. Hipertensión maligna. *Hipertensión*. 2000;17:198-207.
- Morales FJ, Estañ L. Aliskiren: el primer inhibidor directo de la renina introducido en terapéutica. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2009;9:A41-48.
- Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 1987;317:1098.
- Zarza MC. Farmacocinética en recién nacidos. *Manual de residentes* [consultado 7/2010]. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/manualresidentefh/VU2.98.Capitulo_3_14.pdf.

- Wolf G. Renal injury due to rennin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor- β pathway. *Kidney Int*. 2006;70:1914-9.
- Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2009;27:1719-42.
- de Muro P, Faedda R, Satta A, Masala A, Cigni A, Falconi D, et al. Quali-quantitative analysis of urinary glycosaminoglycans for monitoring glomerular inflammatory activity. *Scand J Urol Nephrol*. 2007;41:230.
- Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK, AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358:2433-46.
- 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.

S. Belda-Rustarazo^{a,*}, I. Vallejo-Rodríguez^a, A. Molina-Carballo^b y J. Cabeza Barrera^a

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: suebelda@hotmail.com (S. Belda-Rustarazo).

doi:10.1016/j.farma.2010.11.002

Actualización en el tratamiento de la melioidosis. A propósito de un caso

Update in the treatment of melioidosis. A case study

Sr. Director:

La melioidosis es una enfermedad de origen bacteriano, producida por una bacteria gramnegativa, *Burkholderia pseudomallei* (*B. pseudomallei*)¹, propia de zonas tropicales y subtropicales.

La infección se adquiere por inoculación percutánea al entrar el paciente en contacto con tierra fangosa o agua contaminada y, menos frecuentemente, por ingesta de agua contaminada o inhalación de polvo o agua. La transmisión persona a persona es muy rara, aunque puede ser ocasional, al igual que en el laboratorio de microbiología. Presenta una sintomatología muy diversa, que depende principalmente de la localización de la infección y del estado inmunitario del paciente².

El diagnóstico consiste en la identificación del agente causal, mediante tinción Gram y pruebas bioquímicas³ y enzimáticas.

Al elegir el antibiótico es necesario tener en cuenta que a pesar de que *B. pseudomallei* es sensible a cef-

tazidima, cotrimoxazol, carbapenémicos, amoxicilina-ácido clavulánico y doxiciclina, presenta resistencia a antibióticos muy utilizados entre los que se encuentran penicilina, ampicilina, cefalosporinas de primera y segunda generación, gentamicina, tobramicina y estreptomina³.

Descripción del caso

Varón de 29 años procedente de Gambia, con hepatopatía autoinmune que fue tratada con corticoides. El paciente estaba diagnosticado de diabetes mellitus secundaria al tratamiento con esteroides.

Acudió al servicio de urgencias por dolor y múltiples abscesos en miembros inferiores, presentando además tos y esputos hemoptoicos.

Se mantuvo al paciente en aislamiento y se le practicó drenaje quirúrgico de los abscesos, iniciando tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro con vancomicina, ceftazidima y ciprofloxacino ante la elevada probabilidad de piomiositis tropical.

Al ingreso se realizó radiografía de tórax en la que se observó presencia de derrame pleural izquierdo. También se encontró aumento de densidad suprahiliar izquierda y retrocardíaca, que podría corresponder a infiltrados alveolares.

Se realizaron cultivos del exudado de abscesos y esputos que resultaron positivos, mientras que los hemocultivos