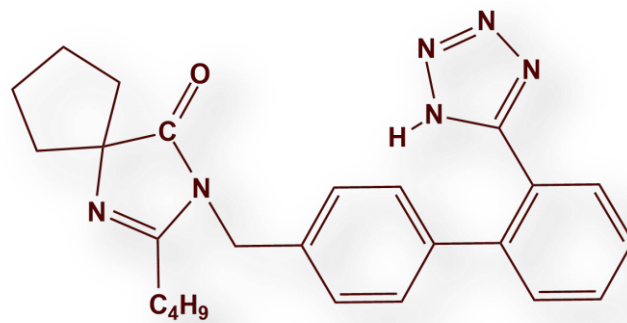


IRBESARTÁN, REVISIÓN FARMACÉUTICA



IRBESARTÁN

3-((2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-2-butil-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-ona

Alrededor de 970 millones de personas son hipertensas; y aproximadamente 170 millones tienen diabetes tipo 2 diagnosticada. Ambas condiciones (hipertensión y diabetes tipo 2) predisponen a sufrir accidentes cardiovasculares y nefropatías.

Consecuentemente, la prevención y el tratamiento de la hipertensión y la diabetes tipo 2 constituyen una prioridad de cualquier programa de salud.

Ciñéndonos al tratamiento farmacológico de la hipertensión, existen distintos tipos de medicamentos. Uno de estos grupos farmacológicos son los «antagonistas del receptor para la angiotensina-II», siendo *Irbesartán* uno de los medicamentos de esta clase. De hecho, *Irbesartán* representa una excelente opción para el tratamiento de pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y nefropatía.

Irbesartán es un antagonista no-peptídico del receptor para la angiotensina-II. En estudios farmacodinámicos, *Irbesartán* bloquea el efecto presor de la angiotensina-II. Además, *Irbesartán* disminuye la masa del ventrículo izquierdo, mejora la elasticidad arterial, y disminuye la inflamación del endotelio vascular.

Irbesartán disminuye la proteinuria (indicador del fallo renal); y lo consigue de manera más eficiente que dosis de «bloqueantes de los canales lentos del calcio» con los que se logra una reducción similar de la presión arterial (estudios con *Amlodipino*). Así pues, el efecto protector de la función

renal logrado con *Irbesartán* no es enteramente achacable a la disminución de la presión arterial.

EFFECTOS DE IRBESARTÁN SOBRE LA FUNCIÓN VENTRICULAR

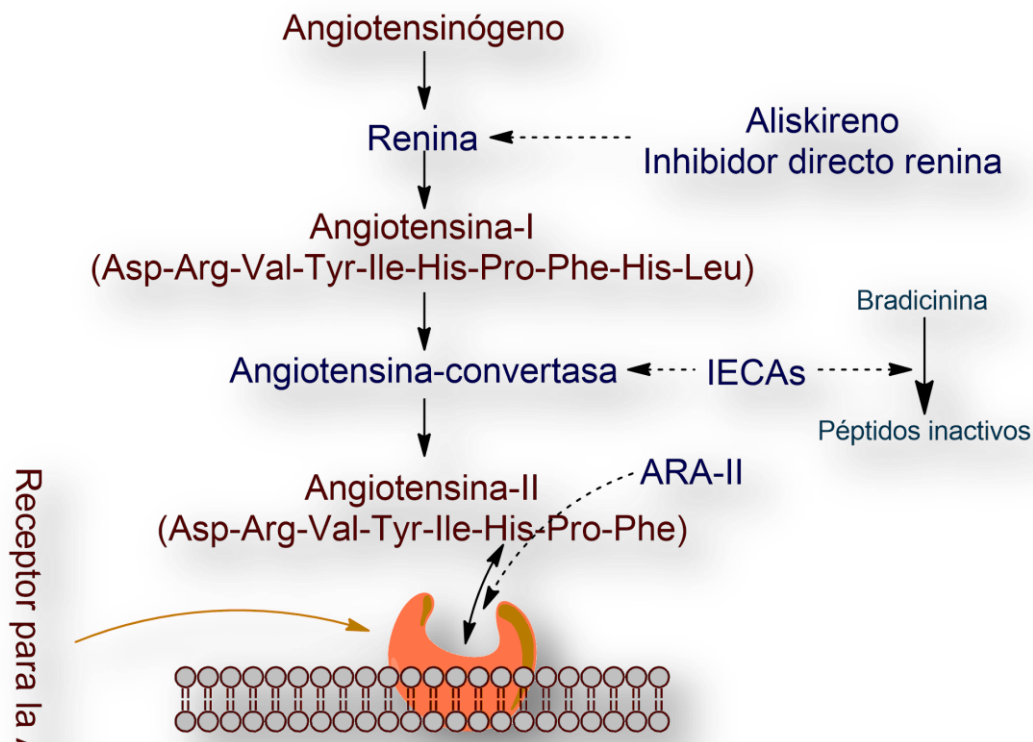
Irbesartán reduce la hipertrofia del ventrículo izquierdo (estudios comparativos frente al «bloqueante de los canales lentos del calcio» *Amlodipino*, y frente al « β -bloqueante» *Atenolol*).

Irbesartán reduce la dispersión del intervalo QT del electrocardiograma, de lo que cabe inferir eficacia frente a la fibrilación.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS «ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA»

Los primeros intentos de desarrollar moléculas «antagonistas del receptor de angiotensina-II» datan de comienzos de la década de 1970. Inicialmente se estudiaron moléculas con estructura peptídica, tales como *saralasin*, *sarcosin*, «*8-ileucina-angiotensina-II*». Éstos péptidos no se podían formular para administración oral porque el enlace peptídico es fácilmente hidrolizable en ambiente ácido del estómago; y, además, tenían actividad agonista parcial sobre el receptor de angiotensina. Ambas circunstancias hacían inviable su uso clínico.

A comienzos de la década de 1980 una serie de derivados con estructura «imidazol-5-acética» mostraban la capacidad de atenuar el efecto *presor* de la angiotensina en ratas. Dos estructuras, designadas S-8307 y S-8308, tenían elevada especificidad por el receptor, careciendo de actividad agonista parcial. La modificación estructural condujo a la síntesis de *Losartán* en el año 1995, el primer «antagonista del receptor de la angiotensina-II» (de sólo designado como ARA-II).



Receptor para la Angiotensina-II

IECAs: Inhibidores del Enzima de Conversión de Angiotensina (angiotensina-convertasa).

ARA-II: Antagonistas Receptor Angiotensina

Linea punteada: inhibición

Escrito en color azul: enzimas (Renina, Angiotensina-convertasa)

Bradicinina: nonapéptido liberado por las células que tapizan el endotelio vascular. Es un potente vasodilatador.

CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS

Irbesartán se absorbe de modo rápido y completo (biodisponibilidad del 60 al 80%), sin apenas acumulación tras dosis múltiples (1,9mg/L tras una dosis única de 150mg vs 2,0mg/L tras dosis múltiples de 150mg).

Existe una relación lineal entre la dosis administrada y $C_{MÁX}$ o AUC (*Area Under Curve*).

La toma junto con alimento no modifica la biodisponibilidad.

Las concentraciones de equilibrio (*steady-state*) se alcanzan a los tres días en un régimen de dosis múltiples ajustado a una posología de una única dosis diaria.

Se une extensamente a proteínas plasmáticas ($\geq 90\%$).

El Volumen Aparente de Distribución (V_D) se halla en el rango 53-93L.

Irbesartán se metaboliza en el hígado (conjugación con ácido *glucurónico* y oxidación). Se han detectado hasta 9 metabolitos, carentes de actividad farmacológica. Los metabolitos y el *Irbesartán* sin metabolizar se eliminan en bilis, heces y orina

Los siguientes parámetros se han obtenido en estudios llevados a cabo en voluntarios sanos: Aclaramiento plasmático $\approx 9-11$ L/hora; aclaramiento renal $\approx 0,18$ L/hora; y $T_{1/2} = 11-16$ horas.

No se precisa modificación de la posología en pacientes ancianos, ni en caso de insuficiencia renal y/o hepática.

EFFECTOS ADVERSOS.

Los efectos adversos notificados con *Irbesartán* fueron similares a los observados con otros fármacos de su mismo grupo farmacológico («antagonistas del receptor de angiotensina-II»). Además no se observaron diferencias en el patrón de efectos adversos cuando *Irbesartán* se prescribió para tratamiento de la hipertensión y cuando se usó en pacientes con nefropatía diabética.

Los efectos adversos con una incidencia $\geq 1\%$, y superior a la observada en el grupo placebo durante los estudios clínicos fase 3, incluyen: diarrea, dispepsia (ardor), fatiga, hipotensión *ortostática*, modestos incrementos de la creatinina en suero y del nitrógeno en orina, cefalea y vértigo. Cuando se prescribe para la hipertensión asociada a nefropatía diabética se puede producir *hiperpotasemia*.

La incidencia de tos (un efecto común con los «inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina») es incidental con los «antagonistas del receptor de angiotensina-II». La explicación bioquímica radica en la inhibición de la hidrólisis de *bradisinina* (un péptido que aumenta la permeabilidad capilar y es factor desencadenante de tos)

por los «inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina»

El porcentaje de pacientes que abandonaron los estudios clínicos debido a intolerancia a efectos adversos fue similar en los grupos de estudio (tratados con *Irbesartán*) y placebo.

POSOLOGÍA DE IRBESARTÁN

El fármaco está autorizado en la mayoría de los países desde el año 2008 para el tratamiento de la hipertensión esencial (150mg *q.d.*) o asociada, o no, a nefropatía por diabetes tipo 2 (300mg *q.d.*). [*q.d.*: *quaque in die*, una vez al día].

Irbesartán se puede tomar en ayunas o junto con alimento (no se afecta la biodisponibilidad, véase bajo epígrafe «**Consideraciones farmacocinéticas**»).

La administración de *Irbesartán* (y cualquier «antagonista del receptor de angiotensina-II») está contraindicado durante el embarazo, debido a los efectos teratógenos observados con los «inhibidores del enzima de conversión de angiotensina», con el argumento de la proximidad del mecanismo de acción de ambos grupos farmacológicos.

CONSIDERACIONES FINALES

Se estima que casi mil millones de personas, aproximadamente una séptima parte de la población mundial, son hipertensas. Existe una relación claramente demostrada entre hipertensión, accidentes cardiovasculares y enfermedad renal. El objetivo es lograr una presión sanguínea <140/90 mm Hg en la población general; y de 130/80 mm Hg en pacientes diabéticos y/o con enfermedad renal crónica.

Todos los grupos farmacológicos antihipertensivos tienen una eficacia similar. Sin embargo, existen matices. Y así, los «antagonistas del receptor de angiotensina-II», tales como el *Irbesartán*, están especialmente indicados en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y nefropatía; así como en post-infartados y/o con fibrilación atrial. Recuérdese que *Irbesartán* reduce la hipertrofia ventricular izquierda más allá de lo esperable por la disminución de la presión arterial.

Las dosis recomendadas de *Irbesartán* varían de 150 a 300 mg *q.d.* (excepto en pacientes japoneses en los que las dosis recomendadas se hallan en el rango de 50 a 200 mg *q.d.*). Por otra parte, las personas de raza negra responden peor al *Irbesartán*, siguiendo el patrón observado con el resto de los medicamentos del grupo («antagonistas del receptor de angiotensina-II»).

En España y otros muchos países se han comercializado asociaciones de *Irbesartán* con *Hidroclorotiazida* en dos combinaciones de dosis (150/12,5 mg, y 300/25mg), para los pacientes que no consiguen normalizar su presión arterial con *Irbesartán* en régimen de monoterapia.

Las guías clínicas de hipertensión y diabetes recomiendan usar «inhibidores del enzima de conversión de angiotensina» y «antagonistas del receptor de angiotensina».

La *American Diabetes Association* recomienda de modo específico prescribir «antagonistas del receptor de angiotensina-II» en pacientes con *macroalbuminuria* e insuficiencia renal; e «inhibidores del enzima de conversión» o «antagonistas del receptor de angiotensina-II» en pacientes con *microalbuminuria*.

Resumiendo: *Irbesartán* es un excelente medicamento para tratamiento de la hipertensión, incluyendo a pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía.

Los demás principios activos comercializados en España (noviembre 2016) pertenecientes a la clase farmacológica de los «antagonistas del receptor de angiotensina-II» son los siguientes: *Candesartán*, *Eprosartán*, *Losartán*, *Olmesartán medoxomilo*, *Telmisartán* y *Valsartán*.

Zaragoza, a 31 de octubre de 2016

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza