

IRBESARTAN en fibrilación auricular

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica
Hospital Son Llàtzer
29/09/08

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Irbesartan

Indicación clínica solicitada:

Tto preventivo coadyuvante de la fibrilación auricular paroxística

Indicación oficialmente aprobada en España

-[HIPERTENSION ARTERIAL].

-[NEFROPATIA DIABETICA]. Tratamiento de la nefropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión, como parte de su tratamiento antihipertensivo.

Autores / Revisores: Jordi Nicolás Picó

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: declara no tener

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN:

Facultativo que efectuó la solicitud: Dr. Tomás Ripoll Vera

Servicio: Cardiología

Justificación de la solicitud:

- Menor tasa de recurrencia postcardioversión eléctrica respecto a los otros fármacos evaluados para la misma indicación: enalapril, captopril, candesartán, valsartán

Fecha recepción de la solicitud: 14/03/08

Petición a título:

Jefe de Servicio

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.

Nombre genérico: Irbesartan

Nombre comercial: Karvea, Aprovel

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: receta

Vía de registro: Española

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste envase PVP+IVA	Coste unidad PVL+IVA
Comprimidos de 75mg	28 comp		21.89 Euros	0.78 Euros
Comprimidos de 150mg	28 comp		24.26 Euros	0.86 Euros
Comprimidos de 300mg	28 comp		32.58 Euros	1.16 Euros

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

- [ANTIHIPERTENSIVO], [ANTAGONISTA DE ANGIOTENSINA II (AT1)]. El irbesartán es un antagonista del receptor AT1 de la angiotensina II, presente especialmente en vasos sanguíneos y corteza adrenal. Es unas 8500 veces más afín por el receptor AT1 que por el AT2. El irbesartán se opone por tanto a los efectos de la angiotensina II, impidiendo la vasoconstricción y la producción de aldosterona. La consiguiente reducción de las resistencias periféricas, así como la disminución de la volemia, da lugar a la reducción de la presión arterial.

En pacientes tratados con ARAll se ha observado un incremento de los niveles de renina, angiotensina II y aldosterona. El bloqueo del receptor AT1 favorecería la unión de la angiotensina II al receptor AT2, que se ha asociado a efectos vasodilatadores, antiproliferativos, diuréticos y natriuréticos, aunque este punto no está esclarecido totalmente.

Debido a que el irbesartán no bloquea la ECA sino el receptor AT1, se opone a los efectos hipertensivos tanto de la angiotensina II como de otras angiotensinas producidas por rutas enzimáticas diferentes de la ECA. De igual manera, no afecta a los niveles de bradicinina como los IECA, por lo que no dan lugar a la tos ni al angioedema de éstos.

Sin embargo, debido a que no disminuyen los niveles de All, sus efectos protectores del corazón y los riñones se podrían ver disminuidos. No obstante, en varios ensayos clínicos se ha comprobado que los ARAll no muestran diferencias significativas frente a IECA en la disminución de la mortalidad en insuficiencia cardíaca, así como mejoran la progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

El irbesartán, al igual que otros ARAll, muestra ventajas importantes frente a otros tratamientos, como la menor hipotensión ortostática, taquicardia refleja, retención hidrosalina, intolerancia a la glucosa, cambios en el perfil lipídico o hipertensión de rebote tras la suspensión brusca del tratamiento. Los efectos de los ARAll son más lentos que los de los IECA, por lo que dan lugar más raramente a fenómenos de hipotensión.

Propiedades farmacocinéticas

Vía oral:

- Absorción: El irbesartán se absorbe bien tras su administración oral, alcanzándose cifras de biodisponibilidad entre el 60-80%. La Cmax se alcanza al cabo de 1,5-2 horas, mientras que la C_{ss} se logra a los tres días de instaurar un tratamiento con una pauta de dosis única. Los efectos máximos antihipertensivos se alcanzan al cabo de 3-6 horas, y se prolongan por hasta 24 horas. No obstante, la actividad sostenida sobre la presión arterial puede necesitar hasta 4-6 semanas.

Alimentos: La ingesta de alimentos no afecta de forma significativa a la absorción del irbesartán.

- Distribución: La unión a proteínas del irbesartán es muy elevada (90-96%), con una fijación a los componentes formes de la sangre despreciable. El irbesartán tiene un Vd de 53-93 litros.

- Metabolismo: El irbesartán se metaboliza de forma limitada (15-20%) en el hígado a través de conjugación con glucurónido (6%) y por reacciones de oxidación a través del CYP2C9.

- Eliminación: El irbesartán se excreta fundamentalmente inalterado en heces (80%), con menores cantidades en orina (20%; 2% inalterado). El aclaramiento total es de 157-176 ml/minuto, del que sólo 3-3,5 ml/minuto constituye el aclaramiento renal. La semivida de eliminación es de 11-15 horas.

Farmacocinética en situaciones especiales:

- Sexo: En un estudio se ha observado que las mujeres hipertensas tienen mayores niveles plasmáticos que los varones, pero no parece ser lo suficientemente significativo como para proceder a un reajuste posológico. De hecho, no se modificó la semivida ni la acumulación del irbesartán.

- Ancianos: En pacientes mayores de 65 años se ha observado una mayor absorción del irbesartán, con mayores cifras de AUC y Cmax, aunque la semivida de eliminación no se vio alterada.

Posología

- Adultos, oral:

* Hipertensión arterial: 150 mg/24 horas, tanto de inicio como de mantenimiento. Si fuese necesario, en función de la respuesta clínica obtenida en el paciente, la dosis podría aumentarse hasta 300 mg/24 horas.

El irbesartán puede administrarse asociado con otros fármacos antihipertensivos, especialmente a diuréticos tiazídicos como la hidroclorotiazida.

* Nefropatía diabética. El tratamiento debe iniciarse con una dosis de 150 mg/24 horas, aumentándola hasta 300 mg/24 horas, dependiendo de la respuesta clínica obtenida y de la tolerabilidad al tratamiento.

El irbesartán puede administrarse junto con otros fármacos antihipertensivos (alfa o beta-bloqueantes, diuréticos, antagonistas del calcio, antihipertensivos centrales) o hipoglucemiantes (sulfonilureas, glitazonas o inhibidores de las alfa-glucosidasas).

- Niños, oral: No se ha evaluado la seguridad y eficacia del irbesartán en niños y adolescentes menores de 18 años.

- Ancianos, oral: No se han observado diferencias significativas entre adultos y pacientes de 65-75 años, por lo que no es necesario un reajuste posológico. Existe una experiencia clínica muy limitada en pacientes hipertensos mayores de 75 años, por lo que se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 75 mg/24 horas.

Posología en situaciones especiales:

- Insuficiencia renal: No es necesario un reajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes sometidos a hemodiálisis se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 75 mg/24 horas.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

1. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent AF: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331-6³
2. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003;24:2090-8.⁴

5.2. Resultados de los ensayos clínicos

Use of Irbesartan to Maintain Sinus Rhythm in Patients With Long-Lasting Persistent Atrial Fibrillation. A Prospective and Randomized Study				
Madrid et al. <i>Circulation</i>. 2002;106:331-336				
154 pacientes derivados a la unidad de arritmia, o al hospital para realizar cardioversión eléctrica, por fibrilación auricular persistente				
- con fibrilación auricular de más de 7 días				
Duración: 12 meses				
Tratamiento				
- amiodarona + irbesartan				
- amiodarona				
Análisis por intención de tratar				
Resultados eficacia				
Variable	amiodarona (N= 75)	Amiodarona +irbesartan (N= 79)	P	NNT
Resultado principal				
- días hasta una recurrencia de fibrilación auricular o flutter de más de 10 minutos de duración confirmada electrocardiográficamente.	28±81	29.6±46	NS	154
- ritmo sinusal a los 2 meses (n)	42	68	P= 0.008	
- ritmo sinusal al final del seguimiento	39	66	P=0.007	
Resultados secundarios				
- número de shocks necesarios para cardioversión eléctrica	1.7±1.5	1.4±1.6	NS	
- energía (Joules) requerida para cardioversión eléctrica	267±79	258±77	NS	
<ul style="list-style-type: none"> - Las dosis de irbesartan utilizadas fueron de 150mg y en pacientes hipertensos de 300mg - Los resultados de este estudio prospectivo y aleatorizado, demuestran que la adición de irbesartan a la amiodarona es más efectivo en el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular persistente cardiovertidos a ritmo sinusal. 				

Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation
Kwo-Chang Ueng et al. European Heart Journal (2003) 24, 2090–2098

159 pacientes con FA durante mas de 3 meses, fueron ingresados en el Hospital para realizar una cardioversión externa, después 4 semanas, como mínimo, con el tratamiento adecuado con warfarina a dosis ajustadas para conseguir un INR =2

Duración: 12 meses

Tratamiento

- amiodarona + enalapril
- amiodarona

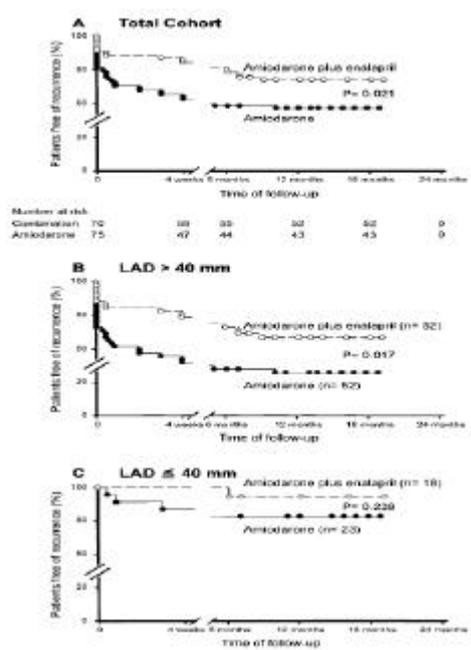
Análisis por intención de tratar

Resultados eficacia

Variable	amiodarona (N= 80)	Amiodarona +enalapril (N= 79)	P	NNT
Resultado principal - días hasta una recurrencia de fibrilación auricular o flutter de más de 10 minutos de duración confirmada electrocardiográficamente.	28±64	81±97	P=0.029	159
- ritmo sinusal a la semana	52	62	P= 0.052	
- ritmo sinusal a las 4 semanas	46	59	P=0.002	
- ritmo sinusal al final del seguimiento	43	52	P=0.021	
Resultados secundarios - número de shock necesarios para cardioversión eléctrica	2.2±0.9	2.1±0.9	NS	
- energía (Joules) requerida para cardioversión eléctrica	219±85	212±86	NS	

- La dosis de enalapril utilizada fue de 10mg cada 12 horas
- Los resultados de este estudio prospectivo y aleatorizado, demuestran que la adición de enalapril a la amiodarona es más efectivo en el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular persistente cardiovertidos a ritmo sinusal.

Después del periodo de seguimiento, con una media de 270 días (61-575) el análisis Kaplan- Meier demuestra que el grupo de amiodarona más enalapril, tuvo mayor incidencia de pacientes con ritmo sinusal (74.3% vs 57.3%, P=0.021). Sin embargo la variable más importante que demuestra influencia sobre el resultado, por análisis multivariante fue el tamaño de la aurícula izquierda > de 40mm, previamente a la cardioversión.



5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

En el metanálisis de Healey y col.⁵, se evalúa la prevención secundaria de FA tras cardioversión, para ello se incluyen dos ensayos aleatorizados para evaluar si los IECA o los ARA II, reducen la recurrencia de FA en pacientes tras cardioversión eléctrica. La mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios tenían hipertensión con función del ventrículo izquierdo. Ambos estudios demuestran una reducción significativa de la FA, en el grupo que se asoció la amiodarona a un IECA o ARA II, que se mantuvo durante las semanas de tratamiento. Ambos estudios son, de número de casos pequeño, corto periodo de seguimiento, y aunque fueron aleatorizados, no fueron placebo controlados.

TABLE 1. Baseline Clinical Data on the Patients

	Amiodarone (n=75)	Amiodarone+ Irbesartan (n=79)	P
Medical history			
Age, y	66±8	66±10	0.917
Sex, women/men	30/45	33/46	0.871
Weight, kg	77.3±12.25	77.13±14.75	0.943
No cardiovascular disease or risk factor, lone atrial fibrillation, %	21	22	0.533
Coronary disease, %	6	10	0.431
Mitral valvulopathy, %	5	3	0.854
Chronic obstructive pulmonary disease, %	9	6	0.414
Hypertension, %	38	46	0.741
Hypertensive cardiopathy, %	10	15	0.372
Dilated myocardiopathy, %	4	5	0.740
Alcohol, %	8	6	0.580
Diabetes, %	13	6	0.084
Smoking, %	18	16	0.513
NYHA class, n			
I-II	68	72	0.910
III	7	7	0.910
IV	0	0	...
Systolic blood pressure, mm Hg	142±21	143±20	0.374
Diastolic blood pressure, mm Hg	83±12	85±12	0.091
Echocardiogram			
End-diastolic left ventricular dimension, cm	5.11±0.6	4.9±0.6	0.267
End-systolic left ventricular dimension, cm	3.3±0.8	3.14±0.8	0.337
Shortening fraction, %	35±5	37±7	0.147
Ejection fraction,* %	62.88±6.51	64.09±10.99	0.513
Left atrial inferosuperior dimension, mm	4.56±0.59	4.47±0.63	0.217
Posterior wall, cm	1.04±0.19	1±0.18	0.234
Septal thickness, cm	0.89±0.15	1±0.17	0.416
Arrhythmia and electrocardiogram			
First episode of persistent atrial fibrillation, mo	17.90±25.32	20±40	0.620
Duration of this episode of atrial fibrillation, mo	9.11±10.27	9.35±13.24	0.480
Number of previous electrical cardioversions*	0.19±0.72	0.10±0.45	0.368
Number of previous symptomatic atrial fibrillation episodes	1.4±0.9	1.44±1.41	0.578
Heart rate, bpm	83±22	97±23	0.142
Bundla-branch block, n	7	24	0.001
QT baseline,* ms	391.05±44.39	402.24±51.86	0.194

Values are given as mean±SD, percentage of patients, or number of patients.
*Variables without normal distribution, Mann-Whitney U test.

Fig 1. Características basales de los pacientes del ensayo de Madrid et al

	Amiodarone (n=75)	Amiodarone+enalapril (n=70)	P
Age, year	64±8	66±7	0.311
Male/female	49/26	45/25	0.895
Body mass index (kg/m ²)	21.0±3.2	20.6±2.9	0.364
Arrhythmia history			
Duration of AF, months	40.5±29.5	37.1±23.2	0.445
Mean heart rate, bpm	81±13	81±14	0.959
Underlying heart disease			
Coronary artery disease, %	18.6	20.0	0.798
Mitral valvulopathy, %	16.0	17.1	0.853
Systemic hypertension, %	33.3	31.4	0.946
Dilated cardiomyopathy, %	13.3	17.1	0.684
Diabetes, %	16.0	24.3	0.299
Lone arrhythmia, %	21.4	18.5	0.835
Medications during AF, %			
Digitals	8.0	10.0	0.896
Beta-blockers	13.3	15.7	0.864
Calcium channel blockers			
Verapamil or diltiazem	10.6	11.4	0.956
Dihydropyridines	16.0	12.8	0.564
Diuretics, %	12	10	0.742
Angiotensin II receptor blocker	0	0	>0.999
Warfarin	100	100	>0.999
Systolic blood pressure, mmHg	136±22	135±23	0.613
Baseline QTc interval, ms	410±50	414±46	0.409
NYHA functional class, %			
I-II	90.7	91.4	0.858
III	9.3	8.6	0.858
Echocardiogram			
LAD, long-axis view, mm	43.0±5.0	43.7±4.8	0.440
IVS, mm	10.3±2.0	10.0±1.8	0.335
LVPW, mm	9.9±1.8	10.9±1.6	0.362
LVESD, mm	38.2±7.5	38.1±7.4	0.927
LVEDD, mm	54.8±7.2	55.7±5.6	0.388
LVEF, %	51.8±11.2	50.7±10.8	0.568

^aData are expressed as mean value±SD or number (%) of patients. AF=atrial fibrillation; QTc-corrected QT interval; NYHA-New York Heart Association; LAD=left atrial dimension; IVS=interventricular septum; LVESD=left ventricular end-systolic dimension; LVEDD=left ventricular end-diastolic dimension; LVEF=left ventricular ejection fraction.

Fig 2. Características basales de los pacientes del ensayo de Ueng et al

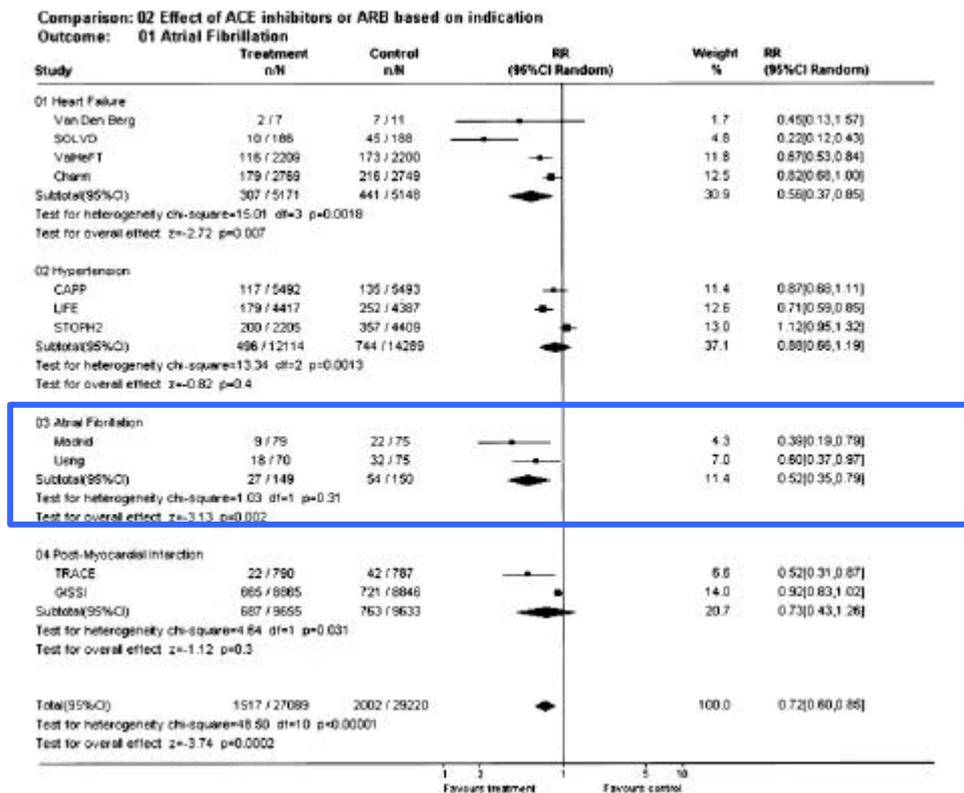


Fig 3. Prevención de la FA con IECAS y ARA II. CI intervalo confianza; RR riesgo relativo.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

En las guías publicadas en el 2006 ⁶, de la AHA/ ACC/ESC sobre manejo de pacientes con fibrilación auricular, se hace mención a los fármacos que modulan el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).

En ellas se comenta que estudios clínicos y experimentales han demostrado que los IECA y ARA II, pueden disminuir la incidencia de FA ⁷.

Los IECAs disminuyen la presión auricular, reducen la frecuencia de latidos auriculares prematuros, reduce la fibrosis, y pueden disminuir el porcentaje de recaída tras cardioversión en pacientes con FA. ^{6,8,9}.

Estos fármacos pueden disminuir la duración media de onda P, el número de desfibrilaciones necesarias para recuperar el ritmo sinusal, y el número de ingresos por FA.

La retirada de IECAS está asociada a FA postquirúrgica, en pacientes a los que se les somete a cirugía coronaria, y la terapia concomitante con IECA y agente antiarrítmicos potencia el ritmo sinusal ¹⁰.

En pacientes con FA persistente y función normal del ventrículo izquierdo, la combinación de enalapril o irbesartan más amiodarona, resulta en menores porcentajes de FA recurrente tras cardioversión eléctrica, que amiodarona sola ^{3,4}.

El papel del tratamiento con inhibidores del SRAA en mantenimiento a largo plazo del ritmo sinusal, en pacientes con riesgo de desarrollar FA recurrente, requiere aclaración en ensayos randomizados antes de recomendar esta práctica de forma rutinaria.

6. ÁREA ECONÓMICA

Coste comparado de las distintas alternativas para prevención de FA recurrente tras cardioversión eléctrica

Fármaco	Marcas	Presentación y precio	Dosis de mantenimiento	Coste/año €	Diferencia/ Coste/año €
Enalapril	enalapril	10 mg 56 comp PVP 5.17	10 mg/12h	67.21	----
Irbesartan	Aprovel	150 mg 28 comp PVP 24.26	150 mg/24h	315.38	248.47
	Karvea	300mg 28 comp PVP 32.58	300mg/24h	423.54	356.33

Posible impacto económico sobre el sistema de salud:

- Si 100 pacientes son tratados con Irbesartan 150mg en vez de **enalapril**, el coste adicional para el sistema de salud sería de 24800.47 al año.

7.- AREA DE CONCLUSIONES.

- En la actualidad los fármacos inhibidores del SRAA, no tienen indicación aprobada para FA recurrente tras cardioversión.
- Los resultados en los diferentes ensayos clínicos en la FA, de los inhibidores del SRAA más amiodarona demuestran superioridad frente a amiodarona sola.
- En las guías clínicas más recientes de manejo de FA, no se recomienda la utilización de forma rutinaria de estos fármacos
- No hay estudios que demuestran superioridad de irbesartan frente a otros ARA II o IECA en prevención secundaria de FA recurrente tras cardioversión.

PROPUESTA:

- C1-NO SE INCLUYE EN LA GUÍA porque no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad sobre otros inhibidores del SRAA para la indicación de FA recurrente tras cardioversión
- Por otro lado sería deseable la revisión del protocolo sobre el manejo de la fibrilación auricular (FA) que se ha consensuado entre el servicio de Cardiología y el servicio de Urgencias, en el que se incluyó el irbesartán como fármaco de elección en la prevención de recaídas en FA tras cardioversión.

7.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Ficha técnica Irbesartan. Aprovel[®]
2. Portalfarma. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
3. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent AF: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331–6
4. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003;24:2090–8
5. Healey et al. Prevention of Atrial Fibrillation With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832–9
6. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e149 –246.
7. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376–80.
8. Van Den Berg MP, Crijns HJ, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of lisinopril in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation. *J Card Fail* 1995;1:355– 63.
9. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003;24:2090–8.
10. Komatsu T, Nakamura S, Suzuki O, et al. Long-term efficacy of combination therapy using antiarrhythmic agents and angiotensin converting enzyme inhibitor in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: importance of the timing of administration. *J Cardiol* 2003;41: 73–80.
11. Fuster V, Rydén L et al. ACC/AHA/ESC: Guía de práctica clínica 2006 para el manejo de pacientes con fibrilación auricular. Versión resumida. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(12):1329.e1-64

