PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 047-2021

IRBESARTAN 150mg

TABLETA

EN PACIENTES CON NEFROPATIA DIABETICA, CON HIPERTENSIÓN NO CONTROLADA CON OTROS ANTIHIPERTENSIVOS

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-PNUME)

Lima, diciembre de 2021

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - ***EURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernández
Directora General
Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Directora Ejecutiva
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Iván Solís Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor-PNUME: Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador: Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Uso Racional de Medicamentos.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Irbesartan 150 mg tableta para el tratamiento de pacientes con nefropatia diabetica, con hipertensión no controlada con otros antihipertensivos. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° 047-2021. Lima, Perú. Diciembre 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
www.digemid.minsa.gob.pe

TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES **3**

II. DATOS DE LA SOLICITUD **3**

III. DATOS DEL MEDICAMENTO **3**

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN **3**

a. PREGUNTA CLÍNICA *3*

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN *4*

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA **4**

a. Epidemiología *4*

b. Características generales *4*

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR **7**

VII. TRATAMIENTO **8**

a. SUMARIOS *8*

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES) *11*

VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD **12**

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS *12*

b. ENSAYO CLINICO *14*

IX. EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD **16**

a. FDA *16*

b. *CENAFyT* *16*

X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO Y CONSUMO **17**

XI. ESTATUS REGULATORIO **18**

a. AGENCIAS REGULADORAS *18*

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD *18*

c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES *18*

XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MAS SIGNIFICATIVOS **18**

XIII. CONCLUSIONES **20**

I. ANTECEDENTES

El Seguro Social de Salud- EsSalud solicita la inclusión al Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNUME), del medicamento Irbesartan 150 mg tableta para el tratamiento de pacientes con nefropatia diabetica, con hipertensión no controlada con otros antihipertensivos.

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Irbersartan 150 mg tableta
Institución que lo solicita	Seguro Social de Salud – EsSALUD
Indicación específica:	Nefropatía diabética e hipertensión arterial no controlada a pesar de tratamiento o intolerante, a la primera línea (IECA u otros antihipertensivos)
Motivo de la solicitud	-

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Irbesartan
Formulación propuesta para revisión	Irbesartan 150 mg tableta
Verificación de Registro Sanitario (RS)[1]:	Irbesartan 150 mg y 300 mg tabletas: 30 y 28 Registros Sanitarios vigentes, respectivamente.
Alternativas de PNUME[2]	Amlodipino, Bisoprolol, Nifedipino, Carvedilol Losartan

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes adultos con nefropatía diabética e hipertensión arterial no controlada a pesar de tratamiento o intolerante, a la primera línea (IECA u otros antihipertensivos), el irbesartan será más eficaz y seguro?

P	Pacientes adultos con nefropatía diabética e hipertensión arterial no controlada a pesar de tratamiento o intolerante, a la primera línea (IECA u otros antihipertensivos)
I	Irbesartan
C	Losartan Amlodipino Bisoprolol Nifedipino Carvedilol
O	Control o regresión de la nefropatía diabética, progresión de la nefropatía, mortalidad, calidad de vida, Eventos adversos.

[1] SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso diciembre 2021
[2] Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso diciembre 2021.

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:
La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[3] y se consideró los siguientes estudios:
- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:
- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, ObservatorioPeruano de ProductosFarmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta diciembre 2021.

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

a. Epidemiología

La enfermedad renal diabética es más frecuente en la diabetes mellitus tipo 1 que en el de tipo 2. Además, los hombres con diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal diabética en comparación con las mujeres, pero las mujeres tienen un mayor riesgo de progresión acelerada de la enfermedad.

Se debe considerar los factores de riesgo médico como la aparición temprana de diabetes entre los 5 y los 15 años de edad (especialmente para la diabetes tipo 1), duración de años de la diabetes, mal control glucémico, hipertensión, dislipidemia y albuminuria[4].

b. Características generales

La hiperglucemia inicia la lesión estructural renal al desencadenar una homeostasis anormal en el flujo sanguíneo y la permeabilidad vascular en el glomérulo. Se produce aumento del flujo sanguíneo y la presión intracapilar que reducen la producción de óxido nítrico en los capilares glomerulares, que posteriormente aumenta la sensibilidad glomerular a la angiotensina II. Las alteraciones morfológicas (a través de múltiples mecanismos moleculares) dan como resultado hiperfiltración glomerular, aumento de la

[3]Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.
[4] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Record No. *T113702*, *Diabetic Kidney Disease*; [updated *2018 Nov 30*, cited 2022 Dec]. Available: from https://www.dynamed.com/topics/dmp

excreción de proteinuria y albúmina y reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG). A medida que avanza la enfermedad, se acumulan capas adicionales de colágeno, que expanden la membrana basal glomerular y causan fugas macromoleculares y proteinuria[4].

El mecanismo de la nefropatía se produce por la resistencia arteriolar desequilibrada, los factores metabólicos que causan estrés oxidativo, los factores de transcripción y señalización celular y las moléculas proinflamatorias conducen a la apoptosis, la pérdida de podocitos y la reducción de la TFG[4].

El objetivo principal del tratamiento de la enfermedad renal diabética es retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC), mediante el control de la glucosa (grado A de la ADA), el control de la presión arterial (grado A de la ADA) y la dieta (grado B de NKF KDOQI). Los objetivos de presión arterial recomendados para pacientes con diabetes varían, pero oscilan entre <130/80 mm Hg y <140/90 mm Hg[4].

La hipertensión es un factor de riesgo importante para el desarrollo y progresión de la ERC, independientemente de la causa de la ERC. En pacientes con ERC, la hipertensión resistente, la hipertensión enmascarada y la PA nocturna elevada son comunes y se asocian con una TFGe muy baja, niveles más altos de albuminuria y Daño orgánico mediado por hipertensión (HMOD)[5].

Los efectos de la disminución de la PA en pacientes con ERC han sido objeto de muchos metanálisis. Un metaanálisis reciente ha demostrado que la disminución de la PA reduce significativamente la enfermedad renal en etapa terminal en pacientes con ERC, pero solo en aquellos con albuminuria y sin ningún efecto beneficioso sobre los eventos CV. En la siguiente tabla se muestra la clasificación de la enfermedad renal:

CURRENT CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD) NOMENCLATURE USED BY KDIGO

CKD is defined as abnormalities of kidney structure or function, present for > 3 months, with implications for health. CKD is classified based on Cause, GFR category (G1–G5), and Albuminuria category (A1-A3), abbreviated as CGA.

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m²) Description and range	G1	Normal or high	≥ 90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	< 15			

Green, low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow, moderately increased risk; orange, high risk; red, very high risk.
GFR, glomerular filtration rate.

[5] Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: Eur Heart J. 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.

Un descenso de la tensión arterial, independientemente del fármaco utilizado para ello, reducirá también el riesgo de complicaciones cardiovasculares. No obstante, el excesivo control tensional tiene efectos deletéreos sobre el filtrado glomerular, por lo que el control tensional óptimo todavía no está bien establecido y existen diferencias entre las diferentes sociedades científicas respecto a este tema

Las guías europeas de ESH/ESC de hipertensión arterial del año 2018 recomiendan la siguiente estrategia de tratamiento de hipertensión en enfermedad renal crónica[5]:

Therapeutic strategies for treatment of hypertension in CKD

Recommendations	Class[a]	Level[b]
In patients with diabetic or non-diabetic CKD, it is recommended that an office BP of ≥140/90 mmHg be treated with lifestyle advice and BP-lowering medication.[9,203,485]	I	A
In patients with diabetic or non-diabetic CKD: • It is recommended to lower SBP to a range of 130–139 mmHg.[9,487,489] • Individualized treatment should be considered according to its tolerability and impact on renal function and electrolytes.	I IIa	A C
RAS blockers are more effective at reducing albuminuria than other antihypertensive agents, and are recommended as part of the treatment strategy in hypertensive patients in the presence of microalbuminuria or proteinuria.[487,489]	I	A
A combination of a RAS blocker with a CCB or a diuretic[c] is recommended as initial therapy.[175]	I	A
A combination of two RAS blockers is not recommended.[298]	III	A

©ESC/ESH 2018

BP = blood pressure; CCB = calcium channel blocker; CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; RAS = renin-angiotensin system; SBP = systolic blood pressure.
[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.
[c]In case of eGFR <30 mL/min/1.73 m², avoid thiazide/thiazide-like diuretics and consider using a loop diuretic if required.

Los pacientes con ERC deben recibir consejos sobre el estilo de vida, especialmente restricción de sodio, y tratamiento farmacológico cuando la PA en el consultorio sea> 140/90 mmHg. El logro de los objetivos de PA recomendados en la ERC generalmente requiere una terapia combinada, que debe iniciarse como una combinación de un bloqueador del SRA con un CCB o un diurético en estos pacientes. No se recomienda la combinación de dos bloqueadores del SRA. Los diuréticos de asa deben reemplazar a los diuréticos tiazídicos cuando la TFG estimada es <30 ml / min / 1.73 m^2. [6]

[6] Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: Eur Heart J. 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR[7]

MECANISMOS DE ACCIÓN

Irbesartán es un potente antagonista selectivo del receptor de la angiotensina-II (tipo AT1), activo por vía oral. Bloquea todas las acciones de la angiotensina-II mediada por el receptor AT1, con independencia del origen o la vía de síntesis de la angiotensina-II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina-II (AT1) produce incrementos de los niveles plasmáticos de renina y de angiotensina-II y disminución en la concentración plasmática de aldosterona. Los niveles séricos de potasio no se modifican significativamente a las dosis recomendadas de irbesartán en monoterapia. Irbesartán no inhibe la ECA (quininasa-II), un enzima que genera angiotensina-II y que también degrada la bradiquinina a metabolitos inactivos. Irbesartán no requiere activación metabólica para ser activo.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción
Tras la administración oral, irbesartán se absorbe bien: los estudios de biodisponibilidad absoluta demostraron valores de aproximadamente un 60-80%. La ingesta concomitante de alimentos no modifica significativamente la biodisponibilidad de irbesartán.

Distribución
La fijación a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 96%, con fijación despreciable a los componentes celulares sanguíneos. El volumen de distribución es de 53-93 litros.

Biotransformación
Tras la administración oral o intravenosa de irbesartán marcado con ^{14}C, el 80-85% de la radioactividad plasmática circulante se atribuye a irbesartán inalterado. Irbesartán se metaboliza en el hígado por la vía de la conjugación glucurónica y oxidación.

Linealidad/No linealidad
Irbesartán presenta una farmacocinética lineal y proporcional a la dosis en el rango de dosis de 10 a 600 mg. La concentración plasmática máxima se alcanza transcurridas 1,5-2 horas de la administración oral. La semivida de eliminación terminal de irbesartán es de 11-15 horas. La concentración plasmática en estado estacionario se alcanza a los 3 días de iniciar la pauta de dosificación de dosis única diaria. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en mujeres. Los valores de AUC y C_{max} de irbesartán fueron también algo más elevados en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) respecto a los pacientes jóvenes (18-40 años). Sin embargo, la semivida de eliminación no se modificó significativamente. No es necesario realizar un ajuste de la dosificación en pacientes de edad avanzada.

Eliminación
Irbesartán y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y renal. Después de la administración oral o IV de irbesartán marcado con ^{14}C, aproximadamente el 20% de la radioactividad se recupera en orina, y el resto en heces. Menos del 2% de la dosis se excreta en orina como irbesartán inalterado.

[7] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. (Irbesartan). [Fecha de consulta: noviembre 2021]. Disponible: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar

Insuficiencia renal

Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se modifican significativamente en pacientes con alteración renal o en pacientes en hemodiálisis. Irbesartán no se elimina por hemodiálisis.

Farmacocinética de los antagonista de receptores de angiotensina[8]

Table 2. Pharmacokinetics of Select Angiotensin Receptor Blockers

Drug	Typical Dosage Used in General Population	Major Route of Elimination (Minor Route)	Removal by Dialysis	Supplement Dose for Dialysis
Candesartan	8-32 mg/day	Kidney (liver)	None	None
Eprosartan	600-1,200 mg/day	Liver	None	None
Irbesartan	75-300 mg/day	Liver	None	None
Losartan	50-100 mg/day	Kidney (liver)	None	None
Olmesartan	10-40 mg/day	Kidney (liver)	None	None
Telmisartan	40-80 mg/day	Liver	None	None
Valsartan	80-320 mg/day	Kidney (liver)	None	None

DOSIFICACIÓN

La dosis inicial recomendada de irbesartán para la mayoría de las personas con presión arterial alta (hipertensión) es de 150 mg una vez al día. Según la respuesta de la presión arterial y / o los efectos secundarios de irbesartan, la dosis puede aumentarse o disminuirse. Con cada cambio de dosis, pueden pasar varias semanas antes de ver los efectos completos sobre la presión arterial[9].

La dosis inicial recomendada de irbesartán para personas con nefropatía diabética es de 300 mg una vez al día.[9]

VII. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

DYNAMED[10]

Tratamiento de la hipertensión en pacientes con enfermedad renal crónica considera lo siguiente:

- Al iniciar la medicación antihipertensiva , utilice un bloqueador del sistema renina-angiotensina (SRA), ya sea un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o un bloqueador del receptor de angiotensina (ARA) como terapia inicial en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y acompañado de proteinuria (recomendación fuerte).
- Considere agregar otros agentes antihipertensivos (como diuréticos o bloqueadores de los canales de calcio) si es necesario para lograr los objetivos de presión arterial en pacientes con ERC.

[8] Management of Comorbidities in Patients on Hemodialysis for End-stage Renal Disease. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: diciembre 2021]. Disponible: https://www.dynamed.com/

[9] Husain, A., Md Mitra, S. A. M., & Bhasin, P. S. (2011). A review of pharmacological and pharmaceutical profile of irbesartan. *Pharmacophore*, *2*(6), 276-86.

[10] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. *T115500*, *Hypertension Treatment in Patients With Chronic Kidney Disease*; [updated *2018 Nov 30*, cited]. Disponible en https://www.dynamed

- Suspenda el inhibidor de la ECA si el potasio sérico es> 5,6 mmol / L (5,6 mEq / L) o hay un aumento de la creatinina sérica> 30% por encima del valor inicial.
- Evite el uso de la combinación de 2 bloqueadores de SRAs debido a la preocupación de empeorar la función renal con el uso (recomendación fuerte)
- Considerar el tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) para retardar la progresión de la enfermedad renal en adultos con hipertensión y enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 3 o superior o estadio 1 o 2 con albuminuria (≥ 300 mg / día, o ≥ 300 mg / cociente g de albúmina a creatinina o equivalente en la primera micción matutina) (ACC / AHA Clase IIa, Nivel B)
- Considerar el tratamiento con bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA), cuando no se tolera un inhibidor de la ECA en adultos con hipertensión y ERC en estadio 3 o superior o en estadio 1 o 2 con albuminuria (≥ 300 mg / día, o ≥ 300 mg / g de albúmina a creatinina proporción en la primera micción matutina) (ACC / AHA Clase IIb, Nivel C-EO)
- Considerar el tratamiento con antagonistas del calcio en función de la mejora de la tasa de filtración glomerular (TFG) y la supervivencia renal después del trasplante de riñón en pacientes con hipertensión (ACC / AHA Clase IIa, Nivel BR)

UPTODATE[11] - Tratamiento en la enfermedad renal diabética

En el caso de albuminuria con aumento severo indica tratar con inhibición de angiotensina**.** Así como tratar a la mayoría de los pacientes que tienen diabetes y albuminuria severamente aumentada con un inhibidor de la ECA **o** ARA. La albuminuria severamente aumentada se define como una excreción de albúmina medida (p. Ej., Con una recolección de orina de 24 horas) o estimada (p. Ej., Usando una proporción aleatoria de albúmina / creatinina en orina [ACR]) ≥300 mg / día. Debe evitarse la terapia combinada con un inhibidor de la ECA y un ARA.

En la práctica, la mayoría de los pacientes diabéticos con hipertensión y ERD se tratan con un inhibidor de la ECA o ARB, incluso si no hay albuminuria severamente aumentada (es decir, incluso si la excreción de albúmina en orina es <300 mg / día). Sin embargo, si bien estos fármacos son más beneficiosos que otros agentes antihipertensivos en pacientes con ERD albuminúrica, no tienen ventajas claras sobre los bloqueadores de los canales de calcio o los diuréticos entre aquellos sin albuminuria.

BESTPRACTICE[12] - Tratamiento de enfermedad renal diabética

type 1 diabetes with nephropathy: not on dialysis		
	1st	glycaemic control
	plus	ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker (ARB)
	plus	nutrition
	plus	smoking cessation
	adjunct	statin ± ezetimibe
■ with BP not controlled <130/80 to 140/90 by ACE inhibitor/ARB	plus	added calcium channel blocker and/or thiazide-like diuretic and/or beta-blocker

[11] Perkovic V, Badve S, Bakris G. Treatment of diabetic kidney disease. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de actualización: setiembre 2021]. [Fecha de consulta: noviembre 2021]. URL disponible en: http://www.uptodate.com
[12] BestPractice [base de datos en Internet]. British Medical Journal. Diabetic kidney disease. [actualizada 05/2020; consultado el 01/11/21]. Disponible en: http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/425/treatment/details.html

type 2 diabetes with nephropathy: not on dialysis		
	1st	glycaemic control
	plus	ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker (ARB)
	plus	nutrition
	plus	smoking cessation
	adjunct	statin ± ezetimibe
▪ with BP not controlled <130/80 to 140/90 by ACE inhibitor/ARB	plus	added calcium channel blocker and/or thiazide-like diuretic and/or beta-blocker
on peritoneal dialysis or haemodialysis		
	1st	glycaemic control
	plus	ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker (ARB)
	plus	nutrition
	plus	smoking cessation
	adjunct	statin
	adjunct	consideration for pancreas-kidney transplantation
▪ with BP not controlled <140/90 pre-dialysis or >130/80 post-dialysis	plus	added calcium channel blocker and/or thiazide-like diuretic and/or beta-blocker

Los Inhibidor de la ECA o bloqueador del receptor de angiotensina (ARA), mencionada son las siguientes: Captopril o enalapril o lisinopril o ramipril o trandolapril o losartan o valsartan o candasertan.

Tratamiento de la hipertensión asociada a diabetes mellitus, indica las siguiente recomendaciones:

- Para las personas con enfermedad cardiovascular o renal, incluida la microalbuminuria, o con factores de riesgo cardiovascular además de diabetes e hipertensión, se recomienda un inhibidor de la ECA o ARA como terapia inicial (grado A).
- Para las personas con diabetes e hipertensión no incluidas en otras recomendaciones de esta sección, las opciones adecuadas incluyen (en orden alfabético): inhibidores de la ECA (grado A), ARA (grado B), BCC de dihidropiridina (grado A) y tiazidas / similares a tiazidas. diuréticos (grado A).
- Si no se alcanzan los niveles de presión arterial –PA, el objetivo con la monoterapia de dosis estándar, se debe utilizar una terapia antihipertensiva adicional. Para las personas en las que se está considerando la terapia combinada con un inhibidor de la ECA, es preferible un CCB de dihidropiridina a un diurético tiazida / similar a tiazida (Grado A).

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) - 2021[13]

- Recomienda iniciar con inhibidores del sistema renina-angiotensina (iSRA) (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina [iECA] o bloqueador del receptor de angiotensina II [ARB]) para personas con PA alta, ERC y albuminuria severamente aumentada (G1-G4, A3) sin diabetes (1B).
- Sugiere iniciar con iSRA (iECA o ARA) para personas con PA alta, ERC y albuminuria moderadamente aumentada (G1-G4, A2) sin diabetes (2C).
- Recomienda iniciar con iSRA (iECA o ARB) para personas con presión arterial alta, ERC y aumento de albuminuria de moderado a grave (G1-G4, A2 y A3) con diabetes (1B).
- Puede ser razonable tratar a las personas con PA alta, ERC y sin albuminuria, con o sin diabetes, con iSRA (iECA o ARB).
- iSRA (iECA o ARB) debe administrarse usando la dosis más alta aprobada que se tolere para lograr los beneficios descritos porque los beneficios probados se lograron en ensayos que usaron estas dosis.
- Los cambios en la PA, la creatinina sérica y el potasio sérico deben controlarse dentro de las 2-4 semanas posteriores al inicio o al aumento de la dosis de un iSRA, según la TFG actual y el potasio sérico.
- La hiperpotasemia asociada con el uso de iSRA a menudo se puede controlar mediante medidas para reducir los niveles séricos de potasio en lugar de disminuir la dosis o interrumpir el ISRA.
- Continuar la terapia con IECA o ARA a menos que la creatinina sérica aumente en más del 30% dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento o un aumento en la dosis.
- Considere reducir la dosis o suspender los IECA o ARA II en el contexto de hipotensión sintomática o hiperpotasemia incontrolada a pesar del tratamiento médico, o para reducir los síntomas urémicos mientras se trata la insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] <15 ml / min por 1,73 m2).
- Los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides son eficaces para el tratamiento de la hipertensión resistente al tratamiento, pero pueden causar hiperpotasemia o una disminución reversible de la función renal, en particular en pacientes con TFGe baja.

CANADA (2017)[14]

La guía clínica de Canadá para el tratamiento de hipertensión señala las siguientes recomendaciones:

[13] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2021 Mar;99(3S):S1-S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003. PMID: 33637192.
[14] Canadian Hypertension Education Program guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. External link opens in a new window. 2017

	Terapia inicial	Terapia de segunda línea	Notas y / o precauciones
Diabetes mellitus con microalbuminuria, * enfermedad renal, enfermedad cardiovascular o factores de riesgo cardiovascular adicionales	Inhibidores de la ECA o ARB	Se prefiere el uso adicional de un CCB de dihidropiridina sobre un diurético tiazida / similar a tiazida	Un diurético de asa podría considerarse en pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica con sobrecarga de volumen de líquido extracelular
Diabetes mellitus no incluida en la categoría anterior	Inhibidores de la ECA, ARB, CCB de dihidropiridina o tiazida / diuréticos similares a tiazidas	Combinación de fármacos de primera línea. Si se está considerando la combinación con un inhibidor de la ECA, es preferible un CCB de dihidropiridina a un diurético tiazida / similar a tiazida.	Relación normal de microalbúmina en orina a creatinina <2,0 mg / mmol
ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; BNP, brain natriuretic peptide; BP, blood pressure; CCB, calcium channel blocker; * Microalbuminuria is defined as persistent albumin to creatinine ratio > 2.0 mg/mmol. y Proteinuria is defined as urinary protein > 150 mg in 24 hours or albumin to creatinine ratio > 30 mg/mmol in 2 of 3 specimens.			

VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

Se encontró dos estudios en pacientes, Nefropatía diabética e hipertensión arterial sin embargo no menciona que no sea controlada a pesar de tratamiento o intolerante, a la primera línea (IECA u otros antihipertensivos)

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

Liu X et al. (2020)[15]

Liu X et al., realizaron un metaanálisis con el objetivo de evaluar el efecto de los inhibidores de la enzima convertidor a de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA) vs placebo sobre los resultados renales o cardiovasculares en pacientes con nefropatía diabética (ND). Para lo cual realizaron búsquedas en PubMed, Embase y Cochrane Library en busca de ensayos controlados aleatorios (ECA) que evaluaran los efectos del tratamiento de IECA y ARB en los resultados renales o cardiovasculares en pacientes con ND hasta agosto de 2017. Los resultados incluyeron enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), duplicación de los

[15] Liu X, Ma L, Li Z. Effects of renin-angiotensin system blockers on renal and cardiovascular outcomes in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Endocrinol Invest. 2020 Jul;43(7):959-972. doi: 10.1007/s40618-020-01179-8. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31939197

niveles de creatinina sérica, mortalidad por todas las causas. Se utilizaron riesgos relativos (RR) con intervalos de confianza (IC) del 95% para calcular los resultados resumidos mediante un modelo de efectos aleatorios. Con respecto al estudio ARA incluyeron los siguientes 2 estudios de irbesartan (Parving 2001 y Lewis 2001), 01 losartan, 01 telmisartan,03 estudios de candesartan, 02 estudios de olmesartan, 01 estudio valsartan.

En la evaluación del riesgo de enfermedad renal terminal (ERT), un total de 3224 pacientes con ND informaron 675 eventos de ERT. En particular, la terapia con ARA se asoció con un riesgo bajo de ERT (RR 0,82; IC del 95%: 0,71 a 0,93). En el caso de irbesartan se asoció con 0.80 (0,61, 1,04), sin diferencia significativa. Ver figura 1

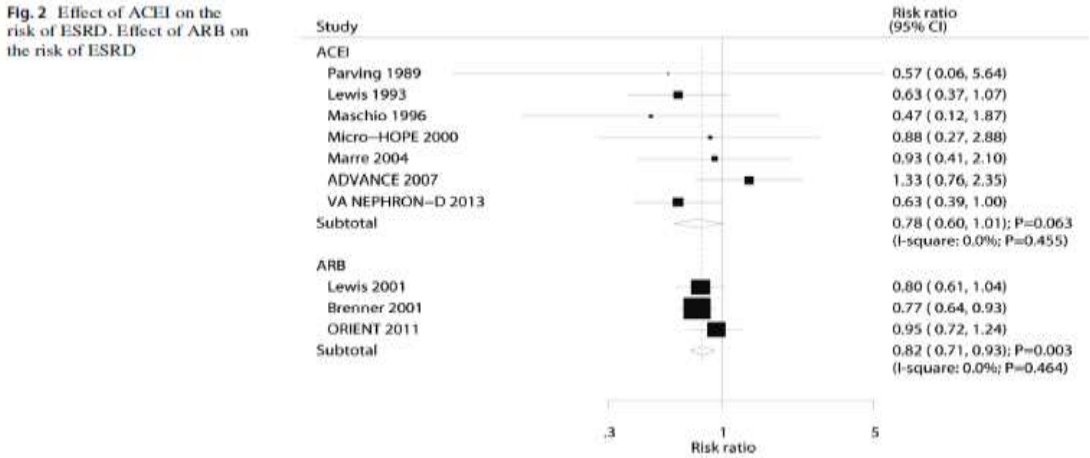

Fig 1. Efecto de IECA y ARA en el riesgo de ERT

Los efectos de ARA sobre el riesgo de duplicar los niveles de creatinina sérica incluyeron 3224 pacientes con ND, y se informaron 815 eventos de duplicación de los niveles de creatinina sérica. La terapia con ARA redujo significativamente el riesgo de duplicar los niveles de creatinina sérica (RR 0,82; IC del 95%: 0,73 a 0,92; p = 0,001) y se observó una ligera heterogeneidad (I^2 = 0,4%; p = 0,366). En cuanto al estudio de irbesartan redujo el riesgo de duplicar los niveles de creatinina sérica 0.71 (0.57,0.90). Ver figura 2.

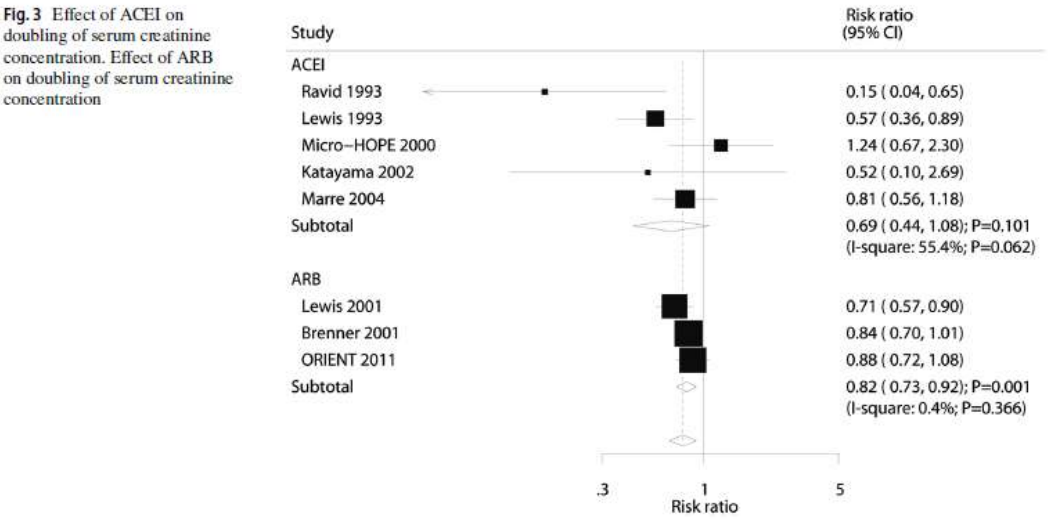

Fig 2. Efecto de IECA y ARA en la duplicación de la concentración de la creatinina sérica.

En cuanto a toda causa de mortalidad, recopilaron el efecto del ARA en el riesgo de mortalidad por todas las causas de un total de 34,967 pacientes con ND y se informaron 2209 eventos de mortalidad por todas las causas. No se observaron diferencias significativas entre los ARA y el control (RR 1,03; IC del 95%: 0,95–1,12; p = 0,459; sin evidencia de heterogeneidad). Los estudios de irbersatan se observa que no hubo diferencia significativa en toda causa de mortalidad. Ver figura 3

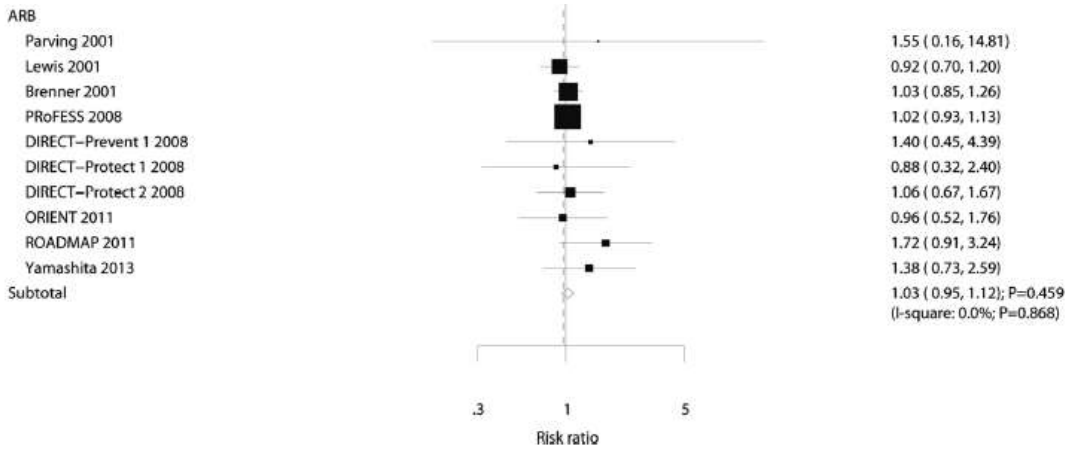

Fig. 4 Effect of ACEI on the risk of all-cause mortality. Effect of ARB on the risk of all-cause mortality

Fig 3. Efecto de IECA y ARA en el riesgo de mortalidad por todas las causas.

b. ENSAYO CLINICO

Lewis et al (2001)[16]

Lewis et al., realizaron un ensayo clínico prospectivo y doble ciego en 210 centros clínicos, en un total de 1.715 pacientes hipertensos con nefropatía por diabetes tipo 2 que fueron aleatorizado al tratamiento con irbesartan, amlodipino o placebo. Los criterios de elegibilidad incluyeron paciente entre la edad de 30 y 70 años, con diagnóstico documentado de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión (presión arterial sistólica más de 135 mm Hg, presión arterial diastólica más de 85 mm Hg, o tratamiento documentado con antihipertensivos) y proteinuria, con excreción urinaria de proteínas de al menos 900 mg cada 24 horas. La concentración de creatinina sérica estuvo entre 1.0 y 3.0 mg por decilitro (88 y 265 µmol por litro) en mujeres y 1.2 y 3.0 mg por decilitro (106 y 265 µmol por litro) en hombres.

Los pacientes elegibles fueron asignados al azar a los tres regímenes de tratamiento: irbesartan en una dosis titulada de 75 a 300 mg por día; amlodipino en una dosis titulada de 2,5 a 10 mg por día; o placebo. Se utilizaron agentes antihipertensivos distintos de los inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina y bloqueadores de los canales de calcio según fuera necesario en cada grupo, y la presión arterial objetivo para todos los pacientes fue la misma (una presión arterial sistólica de 135 mm Hg o menos, o 10 mm Hg menor que el valor en el cribado si ese valor era más de 145 mm Hg y una presión arterial diastólica de 85 mm Hg o menos).

[16] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001 Sep 20;345(12):851-60. doi: 10.1056/NEJMoa011303. PMID: 11565517.

El criterio de valoración principal fue la combinación de una duplicación de la concentración de creatinina sérica basal, el inicio de la enfermedad renal en etapa terminal o muerte por cualquier causa. El criterio de valoración cardiovascular secundario fue la combinación de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal, insuficiencia cardíaca con resultado de hospitalización, un déficit neurológico permanente causado por un evento cerebrovascular o amputación de un miembro inferior por encima del tobillo.

En los tres grupos, la proporción de pacientes la presión arterial media disminuyó durante el transcurso del estudio; la presión arterial media en las visitas después de la línea de base fue de 140/77 mm Hg en el grupo de irbesartán, 141/77 mm Hg en el grupo de amlodipino y 144/80 mm Hg en el grupo de placebo. La presión arterial media fue significativamente mayor (en 3,3 mm Hg) en el grupo de placebo que en los dos grupos de tratamiento activo (P = 0,001 para ambas comparaciones), entre los cuales no difirió significativamente. La distribución de clases de fármacos no estudiados utilizados para controlar la presión arterial, principalmente diuréticos, betabloqueantes, alfabloqueantes periféricos y agonistas α2 centrales, fue similar en todos los grupos. Los pacientes del grupo de placebo necesitaron un promedio de 3,3 fármacos que no eran de estudio para el control de la presión arterial, en comparación con un promedio de 3,0 fármacos que no eran de estudio entre los pacientes de los grupos de irbesartán y amlodipino. Los valores medios de hemoglobina glicosilada no difirieron significativamente entre los grupos de tratamiento ni variaron significativamente con el tiempo.

Los pacientes del grupo de irbesartán tenían un riesgo relativo no ajustado de alcanzar el punto final primario que era un 20 por ciento más bajo que el del grupo de placebo (P = 0,02) y un 23 por ciento más bajo que el del grupo de amlodipino (P = 0,006). El riesgo relativo de duplicar la concentración de creatinina sérica con Irbesartan fue un 33% menor que el de los pacientes asignados al placebo (P = 0,003) y un 37% menor que el de los pacientes asignados a amlodipino (P <0,001). El riesgo relativo no ajustado de enfermedad renal en etapa terminal (P = 0,07) fue un 23 por ciento más bajo en el grupo de irbesartán que en el grupo de amlodipino o el grupo de placebo, sin diferencia significativa. No hubo diferencias significativas entre los tres grupos en el riesgo de muerte no ajustado por cualquier causa. Los resultados descritos se muestran en la siguiente tabla:

Table 3. Relative Risks of Outcomes.*

Outcome	Unadjusted Relative Risk (95% CI)	P Value	Adjusted Relative Risk (95% CI)†	P Value
Primary composite end point				
Irbesartan vs. placebo	0.80 (0.66–0.97)	0.02	0.81 (0.67–0.99)	0.03
Amlodipine vs. placebo	1.04 (0.86–1.25)	0.69	1.07 (0.89–1.29)	0.47
Irbesartan vs. amlodipine	0.77 (0.63–0.93)	0.006	0.76 (0.63–0.92)	0.005
Doubling of serum creatinine concentration				
Irbesartan vs. placebo	0.67 (0.52–0.87)	0.003	0.71 (0.54–0.92)	0.009
Amlodipine vs. placebo	1.06 (0.84–1.35)	0.60	1.15 (0.91–1.46)	0.24
Irbesartan vs. amlodipine	0.63 (0.48–0.81)	<0.001	0.61 (0.48–0.79)	<0.001
End-stage renal disease				
Irbesartan vs. placebo	0.77 (0.57–1.03)	0.07	0.83 (0.62–1.11)	0.19
Amlodipine vs. placebo	1.00 (0.76–1.32)	0.99	1.09 (0.82–1.43)	0.56
Irbesartan vs. amlodipine	0.77 (0.57–1.03)	0.07	0.76 (0.57–1.02)	0.06
Death from any cause				
Irbesartan vs. placebo	0.92 (0.69–1.23)	0.57	0.94 (0.70–1.27)	0.69
Amlodipine vs. placebo	0.88 (0.66–1.19)	0.40	0.90 (0.66–1.21)	0.47
Irbesartan vs. amlodipine	1.04 (0.77–1.40)	0.80	1.05 (0.78–1.42)	0.75
Secondary, cardiovascular composite end point				
Irbesartan vs. placebo	0.91 (0.72–1.14)	0.40	0.91 (0.72–1.14)	0.40
Amlodipine vs. placebo	0.88 (0.69–1.12)	0.29	0.88 (0.69–1.11)	0.27
Irbesartan vs. amlodipine	1.03 (0.81–1.31)	0.79	1.03 (0.81–1.32)	0.78

*CI denotes confidence interval.

†The relative risks were adjusted for the mean arterial blood pressure during follow-up.

En los resultados cardiovasculares secundarios no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en el resultado cardiovascular secundario.

IX. EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

ENSAYO CLÍNICO

Lewis et al (2001)[17]

Lewis et al., realizaron un ensayo clínico prospectivo y doble ciego en 210 centros clínicos, en un total de 1.715 pacientes hipertensos con nefropatía por diabetes tipo 2 que fueron aleatorizado al tratamiento con irbesartan (300 mg al día), amlodipino (10 mg al día) o placebo. En este estudio informaron un episodio de un aumento temprano en la concentración de creatinina sérica sugestivo de estenosis de la arteria renal que requirió la interrupción de la medicación del estudio.

La hiperpotasemia que requirió la interrupción de la medicación del estudio ocurrió en 11 de los pacientes en el grupo de irbesartan (1,9%), en comparación con 3 de los del grupo de amlodipino (0,5 %) y 2 de los del grupo de placebo (0,4 %, p= 0,01 para ambas comparaciones). En general, el 23,7 por ciento de los pacientes dejaron de recibir el medicamento del estudio sin haber alcanzado el punto final primario y antes de que sus datos fueran censurados. La razón más común para la interrupción de la medicación del estudio fue la aparición de un evento cardiovascular clínico.

Estas interrupciones se distribuyeron uniformemente entre los grupos de tratamiento. El número de pacientes que tuvieron al menos un evento adverso grave (61% del total de la cohorte) reflejó la etapa avanzada de la enfermedad y los numerosos factores de riesgo en esta población, pero el número no difirió significativamente entre los grupos. Los pacientes del grupo de irbesartan tuvieron una tasa significativamente menor de eventos adversos por 1000 días de tratamiento que los de los grupos de placebo y amlodipino (p = 0,002).

a. FDA[18]

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas más frecuentes fueron hiperpotasemia, mareos, mareos ortostáticos e hipotensión ortostática.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipotensión: Corrija el volumen o la depleción de sal antes de la administración.
Controle la función renal y el potasio sérico.

b. CENAFyT[19]

REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL NACIONAL

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia en el periodo 2010 a la fecha ha recibido 201 notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas al

[17] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001 Sep 20;345(12):851-60. doi: 10.1056/NEJMoa011303. PMID: 11565517.
[18] .S. Food and Drug Administration (FDA). Irbesartan (Avapro). [En línea]. [noviembre 2021]. URL disponible en: http://www.fda.gov/cder/index.html
[19] Ministerio de Salud del Perú. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia-DIGEMID.

principio activo Irbesartan en 106 pacientes; siendo el mareo y edema periférico los más frecuentes.

Tabla 5. Reportes de RAM de oxicodona a nivel nacional

Reported preferred terms (MedDRA)	Count	Percentage
PT: Mareo	9	8.5%
PT: Edema periférico	9	8.5%
1PT: Hipertensión	8	7.5%
PT: Dispepsia	7	6.6%
PT: Fármaco ineficaz	5	4.7%
PT: Cefalea	5	4.7%
PT: Parada cardiaca	4	3.8%
PT: Hipotensión	4	3.8%
PT: Infarto cerebral	3	2.8%
PT: Diarrea	3	2.8%
PT: Caída	3	2.8%

X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO Y CONSUMO

a. Costo de tratamiento por paciente en 84 días de acuerdo al estudio GCAS

Medicamento	Precio unitario (S/)	Dosis	Costo de tratamiento por 30 días	Costo de tratamiento por año
Losartan 50 mg	0.06[20]	100 mg por día	3.6	43.2
Irbesartan 150 mg	0.15[21]	300 mg por día	9.00	108

b. CONSUMO

MINSA[22]:

No existe consumo de irbesartan en los hospitales de MINSA entre febrero 2020 a enero 2021

[20] SEACE. ESTABLECIMIENTO DE SALUD MUNICIPAL Arequipa. Fecha de adquisición 11/02/2021. Disponible en https://prodapp2.seace.gob.pe/seacebus-uiwd-pub/fichaSeleccion/fichaSeleccion.xhtml?ptoRetorno=LOCAL
[21] INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGIA SANITARIA EN SALUD Y INVESTIGACIÓN. IETSI- EsSalud.
[22] MINSA/DIGEMID. Reporte de Consumo de los establecimiento de Minsa desde febrero 2020- enero 2021

EsSalud[23]:

		2020		PRIMER SEMESTRE 2021	
PRODUCTO FARMACÉUTICO	**UNIDAD DE MANEJO**	**UNIDADES CONSUMIDAS**	**PRECIO PROMEDIO POR UNIDAD**	**UNIDADES CONSUMIDAS**	**PRECIO PROMEDIO POR UNIDAD**
Irbesartan 150 mg	TB	26,746,814	S/.0.15	14,537,522	S/.0.15

XI. ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

Food and Drug Administration (FDA)[24]

- Tratamiento de la hipertensión. La disminución de la presión arterial reduce el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, principalmente accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio.
- Tratamiento de la nefropatía diabética en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, creatinina sérica elevada y proteinuria.

AEMPS[25]

Irbesartán está indicado en adultos para el tratamiento de la hipertensión esencial. También está indicado para el tratamiento de la nefropatía en pacientes adultos con diabetes tipo 2 e hipertensión como parte de su tratamiento antihipertensivo

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

En la 22° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos[26], no se encuentra incluido el medicamento Irbesartan tableta

c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)[27] no se encuentra incluido el medicamento irbesartan tableta.

XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MAS SIGNIFICATIVOS

El Seguro Social de Salud- EsSalud solicita la inclusión al Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNUME), del medicamento Irbesartan 150 mg tableta para el tratamiento de pacientes con nefropatía diabética, con hipertensión no controlada con otros antihipertensivos.

[23] Instituto De Evaluación De Tecnologia Sanitaria En Salud Y Investigación. IETSI- EsSalud.
[24] U.S. Food and Drug Administration (FDA). Irbesartan (Avapro). [En línea]. [noviembre 2021]. URL disponible en: http://www.fda.gov/cder/index.html
[25] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Irbesartan. España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; noviembre del 2021]. Disponible: http://www.aemps.gob.es
[26] WHO- World Health Organization 2021. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 22th.
[27] Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso: marzo 2021

La hiperglucemia inicia la lesión estructural renal al desencadenar una homeostasis anormal en el flujo sanguíneo y la permeabilidad vascular en el glomérulo. Se produce aumento del flujo sanguíneo y la presión intracapilar que reducen la producción de óxido nítrico en los capilares glomerulares, que posteriormente aumenta la sensibilidad glomerular a la angiotensina II. Las alteraciones morfológicas (a través de múltiples mecanismos moleculares) dan como resultado hiperfiltración glomerular, aumento de la excreción de proteinuria y albúmina y reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG).

La enfermedad renal diabética es más frecuente en la diabetes mellitus tipo 1 que en el de tipo 2. Además, los hombres con diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal diabética en comparación con las mujeres, pero las mujeres tienen un mayor riesgo de progresión acelerada de la enfermedad.

El objetivo principal del tratamiento de la enfermedad renal diabética es retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC), mediante el control de la glucosa, el control de la presión arterial y la dieta. Los objetivos de presión arterial recomendados para pacientes con diabetes varían, pero oscilan entre <130/80 mm Hg y <140/90 mm Hg.

Las guías clínicas y los sumarios para el tratamiento de pacientes diabéticos con hipertensión y enfermedad renal diabética señalan que cuando no se alcanzan los niveles de presión arterial objetivo con la monoterapia a dosis estándar, se debe utilizar una terapia antihipertensiva adicional. Para las personas en las que se está considerando la terapia combinada con un inhibidor de la ECA o ARA de preferencia recomiendan bloqueador de canal de calcio como una dihidropiridina a un diurético tiazida / similar a tiazida.

En cuanto a la revisión y análisis de la información sobre la eficacia de irbesartan en pacientes diabéticos con hipertensión y enfermedad renal diabética se ha encontrado dos estudios clínicos; asimismo ambos estudios no señalan que los pacientes presenten hipertensión arterial no controlada a pesar de tratamiento o intolerante, a la primera línea (IECA u otros antihipertensivos). El primer estudio es un metaanálisis evalúa a los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA) que incluye dos estudios de irbesartan que compara con placebo señalando la terapia con ARA se asoció con un riesgo bajo de enfermedad renal terminal, sin embargo el estudio de irbesartan no hubo diferencia significativa, asimismo los ARA se asoció con un bajo riesgo de duplicar los niveles de creatinina sérica; sin embargo en la reducción de mortalidad no se encontraron diferencias significativas. El segundo estudio es un ensayo clínico que el riesgo de enfermedad renal en etapa terminal, el riesgo de muerte por cualquier causa y resultados cardiovasculares, presión arterial no difirió significativamente cuando se compara irbersatan con amlodipino. En cuanto al riesgo en la duplicación de la concentración de creatina, irbesartan se asoció con un menor riesgo comparado con amlodipino

En cuanto a seguridad se encontró un ensayo clínico que informa que la hiperpotasemia fue más frecuente con irbesartan en comparación al amlodipino y placebo. Los pacientes del grupo de irbesartan tuvieron una tasa menor de eventos adversos por 1000 días de tratamiento que los grupos de placebo y amlodipino. Las reacciones adversas más frecuentes fueron hiperpotasemia, mareos, mareos ortostáticos e hipotensión ortostática y dolor musculoesquelético

En la 22° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos y En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) no se encuentra incluido el medicamento irbesartan tableta.

XIII. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Irbesartan 150 mg tableta para el tratamiento de nefropatía diabética e hipertensión arterial no controlada a pesar de tratamiento o intolerante, a la primera línea (IECA u otros antihipertensivos), el Equipo Técnico acuerda **no incluirlo** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

ANEXO 01 - Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta clínica se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
PubMed	((("Diabetic nephropathy") OR ("Diabetic Kidney Disease")) OR (nephropat*)) OR (kidney disease)) AND ((("angiotensin II receptor antagonists") OR ("angiotensin receptor blocker")) OR (irbesartan)) OR ("angiotensin-converting enzyme inhibitors")) Filters activated: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Randomized Controlled Trial, Humans	De los 941 artículos encontrados con los términos de búsqueda se seleccionaron para el análisis: **Revisión sistemática** Liu X (2020) **Ensayos clínicos** Lewis et al. (2001)