

INFORME DE EVALUACIÓN (NUEVAS INDICACIONES)**VALSARTÁN**

Insuficiencia cardiaca tras infarto de miocardio reciente: **APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS**

Insuficiencia cardiaca: **NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO**

Nombre Comercial y presentaciones:

DIOVAN® (Novartis Farmacéutica)
KALPRESS® (Lacer)
MITEN® (Cepa Schwarz Pharma)
VALS® (Esteve)
160 mg 28 comp (34,25 €)
80 mg 28 comp (23,78 €)
DIOVAN CARDIO®, KALPRESS CARDIO®, MITEN CARDIO®, VALS CARDIO®
40 mg 14 comp (9,30 €)

Condiciones de dispensación:	Con receta médica
Fecha de evaluación:	Diciembre 2006
Fecha de comercialización:	1997
Fecha nueva indicación :	Febrero 2006
Procedimiento de autorización:	Reconocimiento mutuo

INDICACIONES APROBADAS¹:

Hipertensión: tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

Tratamiento de pacientes clínicamente estables con insuficiencia cardiaca sintomática o disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo después de un infarto de miocardio reciente (12 horas – 10 días). **NUEVA INDICACIÓN**

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática cuando no se puedan utilizar inhibidores de la ECA, o como tratamiento añadido a los inhibidores de la ECA cuando no se puedan utilizar betabloqueantes. **NUEVA INDICACIÓN**

MECANISMO DE ACCIÓN¹:

Valsartán es un antagonista específico de los receptores de angiotensina II. Esta sustancia actúa de manera selectiva sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II.

FARMACOCINÉTICA¹:

La absorción de valsartán después de la administración oral tiene lugar rápidamente, si bien la cantidad absorbida es muy variable. La biodisponibilidad absoluta media de valsartán es de un 23% y su vida media es de 9 horas aproximadamente.

Tras administración oral, el 83% se excreta en heces y el 13% en orina, principalmente como compuesto inalterado. Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina. La edad no afecta el aclaramiento aparente en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN EN LAS NUEVAS INDICACIONES¹:

Insuficiencia cardiaca sintomática o disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo después de infarto de miocardio reciente

En pacientes clínicamente estables, el tratamiento puede iniciarse a las 12 horas de un infarto de miocardio. Tras una dosis inicial de 20 mg dos veces al día, valsartán deberá titularse a 40 mg, 80 mg y 160 mg dos veces al día en las semanas siguientes. La dosis de inicio se obtiene a partir del comprimido divisible de 40 mg.

La dosis objetivo máxima es 160 mg dos veces al día. En general, se recomienda que los pacientes alcancen un nivel de dosificación de 80 mg dos veces al día hacia las dos semanas después del inicio del tratamiento y que la dosis objetivo máxima, 160 mg dos veces al día, se alcance hacia los tres meses, en base a la tolerabilidad del paciente. Se debe considerar reducir la dosis si se produce hipotensión sintomática o alteración de la función renal.

Valsartán puede utilizarse en pacientes tratados con otros tratamientos para el post infarto de miocardio como trombolíticos, ácido acetilsalicílico, betabloqueantes, estatinas y diuréticos. No se recomienda la combinación con IECA. La evaluación de los pacientes post-infarto de miocardio deberá siempre incluir una valoración de la función renal.

Insuficiencia cardiaca

La dosis de inicio recomendada es de 40 mg dos veces al día. La titulación de la dosis hasta 80 mg y 160 mg dos veces al día se realizará a intervalos de dos semanas como mínimo dependiendo de la tolerabilidad del paciente. Se debe considerar reducir la dosis de los diuréticos que se tomen de forma concomitante. La dosis diaria máxima administrada en los ensayos clínicos es de 320 mg dividida en tomas.

Valsartán puede administrarse junto con otros tratamientos para la insuficiencia cardiaca. No obstante, no se recomienda el uso concomitante, en terapia triple, de valsartán con un IECA más un betabloqueante. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca deberá incluir siempre la valoración de la función renal.

EFICACIA:

Insuficiencia cardiaca tras infarto de miocardio reciente

El *Valsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial (VALIANT)*² fue un estudio aleatorizado, controlado, multinacional, doble ciego realizado en 14.703 pacientes con infarto agudo de miocardio y signos, síntomas o evidencia radiológica de insuficiencia cardiaca congestiva y/o evidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (manifestada como fracción de eyección inferior o igual al 40% mediante ventriculografía con radioisótopos o inferior o igual al 35% mediante ecocardiografía o angiografía de contraste ventricular). Los pacientes fueron aleatorizados entre las 12 horas y los 10 días después del inicio de los síntomas de infarto de miocardio a valsartán (dosis de inicio 20 mg aumentando hasta 160mg/12h), captopril (dosis de inicio 6.25 mg hasta 50 mg/8h) o la combinación de ambos (hasta 80mg/12h y 50mg/8h). (Dosis superiores a las utilizadas habitualmente en HTA). La mediana de la duración del tratamiento fue de dos años.

Valsartán fue tan eficaz como captopril en reducir la mortalidad por cualquier causa después de un infarto de miocardio. La mortalidad por cualquier causa fue similar en los grupos de valsartán (19,9%), captopril (19,5%) y valsartán + captopril (19,3%). La combinación de valsartán y captopril no añadió ningún beneficio adicional al captopril solo y se asoció con más efectos adversos. La variable secundaria de mortalidad por causa cardiovascular, infarto de miocardio recurrente u hospitalización por fallo cardiaco fue similar en los tres grupos. No hubo diferencia en la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad o morbilidad cardiovascular cuando se administraron los betabloqueantes junto con la combinación valsartán + captopril, valsartán solo o captopril solo.

La definición de no inferioridad de valsartán frente a captopril supone que valsartán mantiene al menos el 55% del beneficio de supervivencia de captopril. Valsartán mantuvo un beneficio entre 60% y 139% del efecto de captopril. Se debería interpretar la relevancia clínica de este valor, sobre todo tratándose de un criterio de mortalidad.

En resumen, valsartán resultó no ser inferior (tampoco superior) a captopril en términos de mortalidad por todas las causas en pacientes de alto riesgo tras un IAM y no se mostraron beneficios con la asociación de valsartán más captopril aunque sí se observaron más efectos adversos.

Insuficiencia cardiaca

El estudio Val-HeFT³⁻⁵ es el único publicado hasta el momento en el que se han evaluado los efectos a largo plazo de la adición de valsartán al tratamiento estándar de la insuficiencia cardiaca. En este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo y multicéntrico, se incluyeron 5010 pacientes con insuficiencia cardiaca NYHA clase II (62%), III (36%) y IV (2%) y con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 40%. Los pacientes recibían como tratamiento de base IECA (93%), betabloqueantes (35%), diuréticos (86%), digoxina (67%). Se añadió placebo o valsartán a este tratamiento. Se tituló la dosis de valsartán hasta un máximo de 160 mg/ 12 horas o la dosis máxima tolerada (la dosis media diaria fue 254 mg/día). Las variables principales del estudio fueron la mortalidad y una variable combinada de mortalidad y morbilidad.

Tras un seguimiento medio de 23 meses (rango: 0-38 meses), no se observaron diferencias significativas entre los grupos en el resultado principal de mortalidad por todas las causas (mortalidad valsartán 19,7% vs placebo 19,4%; RR=1,02 (IC 98%: 0,88-1,18)). En el resultado combinado de mortalidad y morbilidad hubo diferencias a favor de valsartán debidas principalmente a una reducción en la hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca (valsartán 28,8% vs placebo 32,1%; RR=0,87 (IC 97,5%: 0,77-0,97)).

Un análisis más detallado de los datos, realizado por la FDA pero no incluido en la publicación del estudio, muestra que la tasa de hospitalización por todas las causas no presenta diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento; por ello, el informe de dicha agencia evaluadora se plantea la incógnita (por el momento sin aclarar) de si el beneficio obtenido con valsartán en la disminución de las hospitalizaciones por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca quedaría anulado por otros aspectos negativos de seguridad relacionados con el fármaco⁶.

En los análisis de subgrupos según el tratamiento estándar, se vio que en el 7% de pacientes que no recibía IECA, valsartán reducía significativamente la mortalidad [HR: 0,51 (IC 95%: 0,35-0,73)] comparado con los pacientes que sí los recibían [HR: 0,92 (IC 95%: 0,82-1,02)]. En el 32% de pacientes que tomaban IECA y betabloqueantes, añadir valsartán aumentaba la mortalidad³.

Resumen eficacia comparada frente a alternativas disponibles⁷⁻¹⁴:

Insuficiencia cardiaca clínica o radiológica, disfunción ventricular izquierda o ambos, tras un IAM reciente.

En caso de infarto de miocardio reciente con signos de IC o disminución importante de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, los IECA (captopril, ramipril y trandolapril) iniciados durante las dos primeras semanas tras el IAM, reducen la mortalidad en ausencia de hipotensión, insuficiencia renal ni hiperkaliemia.

No existen ensayos frente a placebo que valoren los ARA-II en términos de mortalidad en estas circunstancias, tampoco hay ensayos comparativos con eplerenona que ha demostrado disminuir la mortalidad en esta indicación. Hay dos ensayos en los que se han comparado ARA-II frente a IECA en términos de mortalidad tras un IAM reciente (menos de 10 días), con signos de IC o disminución importante de la fracción de eyección sin hipotensión ni insuficiencia renal severa.

1. En el ensayo VALIANT, valsartán ha demostrado no ser inferior a captopril y no ha conseguido demostrar superioridad frente a captopril. La asociación valsartán + captopril no ha mostrado mejorar la supervivencia frente a captopril solo y sí ha mostrado más efectos adversos que provocan abandonos de tratamiento. Valsartán es el único ARA-II con autorización de uso en infarto agudo de miocardio reciente con signos clínicos o radiológicos de fallo ventricular izquierdo.
2. Losartán también se ha estudiado en pacientes postinfartados. El estudio OPTIMAAL¹⁵ es un ensayo con 5477 pacientes y una duración de 2.7 años, en el que losartán hasta 50mg/día (dosis bajas, propias de HTA) no se ha mostrado superior a captopril 50mg/8h en reducir la mortalidad en pacientes con IAM y con signos y/o síntomas de ICC. Tampoco se mostró superior en los criterios secundarios (recidiva de infarto, muerte súbita o paro cardiaco con reanimación) ni en otras variables evaluadas (ACV, hospitalización por IC, molestia funcional). Algunas evaluaciones posteriores señalan que losartán no ha mostrado ser tan efectivo como captopril y que la mortalidad por causa cardiovascular con losartán fue más alta que con captopril (15.3% vs 13.3%, p=0.032)⁹. Losartán no tiene autorizada la indicación de postinfarto de miocardio.

En resumen, cuando un IAM se acompaña de IC sin hipotensión ni insuficiencia renal severa ni hiperkaliemia, los IECA siguen siendo el tratamiento de elección; los ARA-II no han mostrado mejorar la eficacia y la incidencia global de efectos adversos es similar. En caso de efectos adversos con IECA, valsartán es el único ARA-II que tiene ensayos que muestran eficacia y tiene actualmente la indicación aprobada.

Insuficiencia cardiaca:

Los IECA son los fármacos de referencia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Enalapril, captopril, ramipril y trandolapril han demostrado reducir la mortalidad en IC con alteración de la contractilidad.

Valsartán no se ha comparado con ninguno de ellos.

En caso de intolerancia a los IECA, se podría plantear la utilización de ARA-II. En el momento actual se han publicado 3 ECA con ARA-II que evalúan mortalidad y riesgo de agravamiento en pacientes con IC sintomática. Los pacientes no presentaban IR severa, hiperkaliemia ni hipotensión. Los ARA-II autorizados en esta indicación son: candesartán, losartán y valsartán.

- Losartán vs captopril: En el estudio ELITE-II¹⁶ con 3152 pacientes mayores de 60 años con IC no tratados previamente con IECA ni ARA-II, no hubo diferencias significativas en la mortalidad total al año y medio ni en otras variables, entre losartán y captopril. Hubo menos interrupciones de tratamiento por efectos adversos con losartán. Las dosis utilizadas fueron las dosis habituales en HTA: losartán (dosis inicio 12.5 mg hasta 50mg/día) y captopril (dosis inicio 37.5 mg hasta 150mg/día).
- Valsartán únicamente se ha comparado frente a placebo, añadidos ambos al tratamiento estándar. En el ensayo Val-HeFT, la adición de valsartán al tratamiento estándar en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica no mostró diferencias en la mortalidad por todas las causas. Hubo más abandonos de tratamiento en el grupo al que se añadió valsartán.
- Candesartán vs placebo: En los ensayos CHARM, candesartán se ha comparado con placebo en 3 situaciones:
 - CHARM alternativo¹⁷: IC con alteración de la contractilidad en pacientes en los que se ha suspendido el IECA por efectos adversos,
 - CHARM añadido¹⁸: IC con alteración de la contractilidad en pacientes que toman IECA
 - CHARM preservado¹⁹: IC sin alteración importante de la contractilidad con o sin tratamiento con IECA

En conjunto se incluyeron 7601 pacientes y la dosis de candesartán se aumentó hasta un máximo de 32 mg/día en función de los efectos adversos. A los 38 meses no hubo diferencia estadísticamente significativa en mortalidad entre candesartán y placebo ni en el conjunto de los ensayos ni en cada uno por separado²⁰.

En el estudio CHARM alternativo, candesartán redujo significativamente la incidencia del criterio combinado hospitalización por IC o muerte de causa cardiovascular. Entre los pacientes que habían suspendido el tratamiento con IECA por IR, 23% lo suspendieron también con candesartán; entre los que lo habían suspendido por hiperkaliemia hubo un 13.6% de nueva suspensión por el mismo motivo.

En el estudio CHARM añadido, la adición de candesartán redujo el riesgo de hospitalización por IC o muerte de causa cardiovascular. Algunos efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo con adición de candesartán (elevación de creatinina, hiperkaliemia).

En el estudio CHARM preservado, candesartán no mejoró el riesgo de hospitalización por IC o muerte de causa cardiovascular comparado con placebo.

En pacientes con IC con disnea invalidante a pesar del tratamiento con IECA, no se ha comparado añadir ARA-II al tratamiento versus aumentar la dosis de IECA. Tampoco se ha comparado añadir ARA-II frente a añadir espironolactona, que sí ha mostrado reducir mortalidad.

En resumen, valsartán no parece aportar ventajas frente a otros ARA-II ya autorizados en esta indicación.

SEGURIDAD:

► Reacciones adversas:

En ensayos clínicos controlados en pacientes con hipertensión la incidencia total de reacciones adversas fue comparable con la de placebo. La incidencia de reacciones adversas no pareció estar relacionada con la dosis o la duración del tratamiento y tampoco mostró asociación con el género, edad o raza¹.

Los efectos adversos más frecuentes son⁷:

- Hipotensión (en pacientes con insuficiencia cardiaca: 5.5% valsartán frente 1.8% placebo)
- Mareo, cefalea: la cefalea fue el efecto adverso más frecuente en ensayos de larga duración con valsartán en monoterapia (9.8%). Sin embargo, en los pacientes en tratamiento con placebo, se observó una frecuencia de 13.5%. La frecuencia de mareo está en torno al 8.3%. El mareo puede estar relacionado con la dosis siendo de un

9% o más a dosis de 320 mg/día. En el ensayo Val-HeFT, su frecuencia fue de 17% y 9% en los tratados con placebo.

- Tos: en un estudio, valsartán produjo tos en un 0,8%, un 7,3% de los pacientes tratados con IECA y 0,7% con los ARA-II en general. En una serie de 128 pacientes con historia de tos por lisinopril, valsartán 80mg e hidroclorotiazida 25 mg/día produjeron recurrencia de la tos en un 19% de los pacientes, mientras que la reintroducción de lisinopril 10 mg/día hizo recurrir la tos al 69% de los pacientes.
- Fatiga.

Efectos adversos graves: angioedema (raro).

En el estudio VALIANT se registraron fundamentalmente cuatro tipos de acontecimientos adversos: hipotensión, disfunción renal, tos y edema angioneurótico. La combinación de captopril y valsartán se asoció con más efectos adversos que llevaron a abandono de tratamiento que captopril solo. Los acontecimientos adversos previamente conocidos que con mayor frecuencia dieron lugar a la interrupción permanente del tratamiento con el fármaco en estudio fueron la hipotensión, la disfunción renal y la tos. Hipotensión: el 1,8% de los pacientes tratados con valsartán + captopril registraron este efecto en comparación con el 1,4% de los pacientes tratados con valsartán y el 0,8% de los tratados con captopril. La disfunción renal fue menos frecuente en pacientes tratados con captopril y la tos fue menos frecuente en los pacientes tratados con valsartán. No se observaron diferencias respecto al edema angioneurótico.

El porcentaje de interrupciones permanentes debidas a efectos adversos fue del 5,8% en los pacientes tratados con valsartán y del 7,7% en los pacientes tratados con captopril y del 9,0% en los pacientes tratados con valsartán y captopril.

En el estudio Val-HeFT, los efectos adversos que llevaron a interrupción de tratamiento fueron: mareo, hipotensión, y fallo renal.

► **Contraindicaciones¹:**

- Hipersensibilidad a valsartán o a cualquiera de los excipientes.
- Alteración hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
- Alteración renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min) y pacientes en diálisis.
- Embarazo y lactancia.

► **Precauciones¹:**

Hiperpotasemia.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen.

Estenosis de la arteria renal.

Transplante renal.

Hiperaldosteronismo primario: el sistema renina-angiotensina está alterado por esta enfermedad por lo que estos pacientes no deberían ser tratados con valsartán.

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Alteración de la función renal: no es necesario ajustar la posología si el aclaramiento de creatinina es mayor que 10 ml/min.

Alteración hepática: En alteración hepática ligera o moderada sin colestasis, valsartán debe utilizarse con precaución y la dosis no deberá ser superior a 80 mg.

Infarto de miocardio reciente: La combinación de captopril y valsartán no ha demostrado ningún beneficio clínico adicional; por el contrario, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos adversos en comparación con el tratamiento con los fármacos respectivos en monoterapia. Por lo tanto, no se recomienda esta combinación.

La evaluación de los pacientes después de un infarto de miocardio deberá incluir siempre una valoración de la función renal.

El uso de valsartán en pacientes después de un infarto de miocardio habitualmente da lugar a una reducción de la presión arterial. Se deberá seguir la pauta posológica recomendada para minimizar el riesgo de hipotensión sintomática.

Insuficiencia cardíaca: la triple combinación de un IECA, un betabloqueante y valsartán no ha demostrado ningún beneficio clínico y parece que aumenta el riesgo de acontecimientos adversos, por lo que no se recomienda.

Se deberá seguir la pauta posológica recomendada para minimizar el riesgo de hipotensión sintomática.

En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave), el tratamiento con IECA se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y raramente con fallo renal agudo. No puede excluirse que el uso de valsartán pueda asociarse con alteración de la función renal.

► **Interacciones¹:**

El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos que puedan aumentar los niveles de éste (heparina, etc.) debe realizarse con precaución y monitorizando frecuentemente los niveles de potasio.

La administración de otros fármacos antihipertensivos puede aumentar el efecto antihipertensivo de valsartán.

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de efectos tóxicos durante el uso concomitante de IECA. No existe experiencia con el uso concomitante de valsartán y litio. Por tanto, se recomienda el control de las concentraciones séricas de litio durante el uso conjunto.

► **Sobredosis:** El signo clínico más importante que cabría esperar sería una hipotensión grave con mareo.

► **Utilización en grupos especiales¹**

Pacientes de edad avanzada: algunas personas de edad avanzada muestran una exposición sistémica a valsartán algo más elevada que los sujetos jóvenes; sin embargo, esta diferencia no ha mostrado tener ninguna significación clínica.

Alteración de la función renal: no se precisa ajuste posológico en personas con un aclaramiento de creatinina >10 ml/min. No hay datos en pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min) ni en los sometidos a diálisis.

Alteración de la función hepática: En un ensayo farmacocinético en pacientes con disfunción hepática ligera (n=6) y moderada (n=5), la exposición a valsartán prácticamente se duplica comparada con sujetos sanos. No se dispone de datos del uso de valsartán en pacientes con disfunción hepática grave.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Insuficiencia cardiaca tras infarto de miocardio reciente:

Cuando un infarto de miocardio reciente se acompaña de manifestaciones de insuficiencia cardiaca sin hipotensión, ni insuficiencia renal severa, ni hiperkaliemia, el tratamiento de elección es un IECA (captopril, lisinopril, ramipril y trandolapril han mostrado reducir mortalidad en pacientes con IAM reciente con insuficiencia cardiaca). Los ARA-II no han mostrado mayor eficacia y el perfil global de efectos adversos es similar. En caso de intolerancia a IECA, valsartán es una alternativa, vigilando los efectos adversos ya que la mayoría de efectos adversos aparecen también con los ARA-II. La adición de valsartán a un IECA no ha mostrado beneficio clínico y sí aumenta los efectos adversos.

Insuficiencia cardiaca:

El tratamiento de referencia de la insuficiencia cardiaca con alteración de la contractilidad es un IECA (enalapril, captopril, ramipril y trandolapril). Los ARA-II no han mostrado mayor eficacia que los IECA (y tampoco han mostrado ser tan eficaces como los IECA). En caso de persistir la IC a pesar del tratamiento con IECA más diurético, el fármaco de elección a asociar son los betabloqueantes, que han mostrado reducir la mortalidad. La adición de un ARA-II a un IECA (valsartán o candesartán) tiene un efecto favorable sobre la morbilidad ligada a insuficiencia cardiaca, sin efecto mostrado sobre la mortalidad y con una mayor frecuencia de efectos adversos. En caso de intolerancia a los IECA, candesartán es el único ARA-II que ha mostrado un efecto favorable sobre la variable combinada de morbimortalidad. No se ha comparado la asociación de un ARA-II frente a la asociación de espirolactona, para la que sí que se ha mostrado un efecto beneficioso sobre la mortalidad en pacientes con disnea invalidante a pesar de tratamiento con IECA y diurético. Queda la duda de la asociación desfavorable de IECA, ARA-II y betabloqueante.

En caso de insuficiencia cardiaca sin alteración de contractilidad, la eficacia clínica de los IECA es incierta. El único ARA-II que se ha evaluado es candesartán y no se ha mostrado superior a placebo.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARADO

Fármacos con los que se compara

Insuficiencia cardiaca tras IAM reciente: Captopril, lisinopril, ramipril y trandolapril.

Insuficiencia cardiaca: captopril, enalapril, ramipril, trandolapril. En caso de no tolerar sus efectos adversos: candesartán. Si se necesita añadir otro tratamiento: betabloqueantes, espironolactona, candesartán.

- **Eficacia:** No se ha mostrado superior a IECA. Los IECA están mejor evaluados. No se ha comparado con otros ARA-II.

En pacientes con insuficiencia cardiaca tras infarto de miocardio, valsartán se ha mostrado similar a captopril.

En insuficiencia cardiaca, la adición de valsartán no ha mostrado beneficios en términos de disminución de mortalidad, sí podría mejorar el criterio combinado de morbimortalidad. Candesartán también tiene esta indicación aprobada y ha mostrado beneficios en la disminución de la variable combinada de morbimortalidad en pacientes con persistencia de síntomas a pesar del tratamiento con IECA.

CONCLUSIÓN: Eficacia SIMILAR a IECA.

- **Seguridad:**

Los ARA-II tienen mejor perfil de seguridad que los IECA en algunos efectos adversos: tos, erupciones. Los efectos adversos graves son comunes a los dos grupos de medicamentos: hiperkaliemia, insuficiencia renal, hipotensión⁹. La adición de valsartán a un IECA no mejora la morbimortalidad y aumenta el riesgo de efectos adversos. Hay más experiencia con los IECA.

CONCLUSIÓN: Valsartán puede ofrecer ventajas frente a los IECA en pacientes con tos o erupciones. El perfil de seguridad es semejante a otros ARA-II. Los ARA-II están menos evaluados que los IECA.

- **Pauta:**

La pauta de administración es de dos veces al día, similar a la de los comparadores.

CONCLUSIÓN: En relación a este parámetro, valsartán no ofrece ventajas adicionales.

- **Coste:**

Superior

CONCLUSIÓN: El coste del tratamiento es superior al de los tratamientos de elección.

CALIFICACIÓN:

- **Insuficiencia cardiaca tras IAM reciente: APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS (tos y erupciones por IECA)**
- **Insuficiencia cardiaca: NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO**

POSIBILIDADES DE CALIFICACIÓN:

Importante mejora terapéutica	***
Modesta mejora terapéutica	**
Aporta en situaciones concretas	*
No supone un avance terapéutico	•
No valorable: información insuficiente	¿?

CONCLUSIÓN:

Valsartán estaba previamente comercializado para el tratamiento de la hipertensión y recientemente se han aprobado dos nuevas indicaciones.

- Infarto de miocardio reciente con signos clínicos o radiológicos de fallo ventricular izquierdo: es el primer ARA-II con esta indicación. En el ensayo VALIANT, valsartán no ha demostrado ser superior a captopril en la reducción de mortalidad² y la

asociación de valsartán con captopril no ha mostrado beneficios adicionales. Los IECA continúan siendo los fármacos de elección. Valsartán debería reservarse para los pacientes que no toleran los IECA.

- Insuficiencia cardiaca (IC) sintomática cuando no puedan utilizarse IECA o como tratamiento añadido a IECA cuando no se pueden utilizar betabloqueantes. En el ensayo Val-HeFT, en pacientes con IC (NYHA clases II-IV), la adición de valsartán al tratamiento prescrito no redujo la mortalidad total pero sí la variable combinada de morbimortalidad. No existen ensayos comparativos con los ARA-II autorizados en esta indicación: losartán y candesartán. En un análisis de subgrupo, se observó que la asociación de IECA, betabloqueante y valsartán aumentó la mortalidad.

Valsartán produce menos tos y erupciones que los IECA. El perfil de efectos adversos graves es similar en los IECA y ARA-II: hiperkaliemia, insuficiencia renal, hipotensión o angioedema.

Valsartán no ha demostrado ser superior a los IECA que continúan siendo los fármacos de elección en estas indicaciones.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Iñigo Gorostiza Hormaetxe. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fichas técnicas de: Diovan[®], Diovan Cardio[®], Kalpress[®], Kalpress Cardio[®], Miten[®], Miten Cardio[®], Vals[®], Vals Cardio[®]. Laboratorios: Novartis Farmacéutica, Lacer, Cepa Schwarz Pharma, Esteve.
2. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med. 2003;349(20):1893-906. Erratum in: N Engl J Med. 2004;350(2):203.
3. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;345(23):1667-75.
4. Cohn JN, Tognoni G, Glazer RD, Spormann D, Hester A. Rationale and design of the valsartan heart failure trial: a large multinational trial to assess the effects of valsartan, an angiotensin-receptor blocker, on morbidity and mortality in chronic congestive heart failure. J Card Fail. 1999; 5:155-60.
5. Cohn JN, Tognoni G, Glazer RD, Spormann D on behalf of the Val-HeFT Investigators. Baseline demographics of the valsartan Heart failure trial. Eur J Heart Fail. 2000; 2:439-46.
6. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3793B1_03_MEDSTAT.pdf.
7. Micromedex. Healthcare Series.Valsartan. Drugdex evaluation. Copyright © 1974-2006 Thomson MICROMEDEX

8. Scottish Medicines Consortium. Valsartan 40mg, 80mg and 160mg capsules and tablets (Diovan) No. (162/05). Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/updocs/valsartán%20_Diovan%20\(162-05\).pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/updocs/valsartán%20_Diovan%20(162-05).pdf)
9. Drugs for Treatment of Heart Failure. Med Letter 2006; 4(41):91-94.
10. Angiotensin II receptor antagonists in heart failure: implications of Val-HeFT. MeReC extra 2002, nº4. Disponible en: http://www.npc.co.uk/MeReC_Extra/2001/no4_2002_final.pdf.
11. Tareq. Rapport public d'évaluation (juin 2006) AFSSAPS.
12. ARA-II: Evidencias y lugar en terapéutica. INFAC 2002. 10:50-55.
13. Sartans et insuffisance cardiaque. La revue prescrire 2005; 261(25):367-374.
14. Demers C, McKelvie RS. Valsartan plus captopril did not improve survival more than captopril alone after myocardial infarction. ACP J Club. 2004 141(1):3.
15. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Lancet. 2002;360(9335):752-60.
16. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet. 2000;355(9215):1582-7.
17. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet. 2003 Sep 6;362(9386):772-6.
18. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet. 2003 Sep 6;362(9386):767-71.
19. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet. 2003 Sep 6;362(9386):777-81.
20. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet. 2003 Sep 6;362(9386):759-66.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Valiant Pfeffer MA, et al. N Engl J Med 2003; 349(20):1893- 1906 Financiado por Novartis	ECA doble ciego multicéntrico internacional Objetivo: Ver si valsartán solo o combinado con captopril mejora la supervivencia frente a captopril. Si valsartán no es claramente superior o inferior a captopril se evaluará no inferioridad (Criterio HR <1.13 valsartán frente captopril para mortalidad) Mediana de seguimiento: 24.7 meses.	N= 14.703, edad media 65 años, hombres: 69%. Pacientes con IAM y evidencia clínica o radiológica insuficiencia cardiaca y/o disfunción ventricular sistólica izquierda (fracción de eyección \leq 40% por ventriculografía con radioisótopo o \leq 35% con ecocardiografía o angiografía con contraste). Criterios de inclusión: PAS > 100 mmHg y creatinina sérica <2.5 mg/dl. Criterios de exclusión: intolerancia o contraindicación a IECA o ARA-II, enf. valvular y otras enfermedades que puedan acortar la	Entre las 12 horas y 10 días tras el IAM inician: <ul style="list-style-type: none">• Valsartán (Max. 160mg/12h, media 247mg), (n= 4909)• Valsartán + captopril (Max. 80mg/12h + 50mg/8h, media 116+150mg), (n= 4885)• Captopril (Max. 50mg/8h media 117mg), (n= 4909) Se titula hasta dosis máxima clínicamente tolerada en 4 pasos, iniciando con 20mg valsartán, 6.25mg captopril o ambos Pueden seguir tomando tto de base con aspirina, betabloqueantes y estatinas. <u>Variable principal:</u> Mortalidad por todas las causas Si Valsartán no se muestra superior a	<u>Mortalidad</u> 19,9%, 19,3% y 19,5% respectivamente. NS <u>HR Mortalidad valsartán frente captopril:</u> 1,00 (IC 97,5%: 0,90- 1,11). NS. Cumple criterio de no inferioridad establecido. <u>HR Mortalidad valsartán+captopril frente captopril:</u> 0,98 (IC 97,5%: 0,89- 1,09). NS. <u>Mortalidad estimada a 1 año</u> (Kaplan-Meier): 12,5%, 12,3% y 13,3% respectivamente <u>Var 2ª:</u> Similares en los tres grupos. <u>Análisis de subgrupos:</u> no hubo diferencias en la variable principal cuando se tomaba como tto de base un betabloqueante y se añadió valsartán + captopril <u>Cualquier efecto adverso que lleve a abandono tto:</u> Val: 20,5%, Val + cap: 23,4% (dif sig), Cap: 21,6%, <u>Abandonos por efectos</u>	Análisis ITT modificado, y también PP para análisis de no inferioridad. Seguimiento 99%. Valsartán no inferior a captopril en mortalidad en pacientes alto riesgo tras IAM.(entre 60% y 139% del efecto de captopril) No beneficio adicional valsartán + captopril. Más efectos adversos.	Rand:1 DC:1 Perd:0 Rand OK:1 DC: 0

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
		esperanza de vida.	<p>captopril, se realizará análisis para confirmar no inferioridad.</p> <p><u>Variable secundaria (Var 2ª)</u> Muerte por causa cardiovascular, IM recurrente, u hospitalización por fallo cardiaco.</p>	<p><u>adversos:</u> 5,8%, 9,0% y 7,7% (dif sig a favor valsartán y contra asociación).</p> <p><u>Diferencias significativas Val vs Cap:</u> Efectos adversos potencialmente graves (% abandonos): hipotensión (1,4 % vs 0,8%), causas renales (1,1% vs 0,8%). Menos tos, rash y alteraciones del gusto valsartán (0,6%, 0,3% y 0,2%) que captopril (2,5%, 0,8% y 0,4%)</p>		
<p>Val-HeFT</p> <p>Cohn JN, et al. N Engl J Med 2001;345:166-75</p> <p>Diseño: Cohn JN et al. J Card Fail 1999; 5:155-60</p> <p>Variables demográficas</p>	<p>Aleatorizado, (estratificado por uso de betabloqueantes), doble ciego, controlado por placebo, paralelo, multicéntrico</p> <p><u>Objetivo:</u> Evaluar los efectos a largo plazo de la adición de valsartán al tratamiento estándar de la</p>	<p>N= 5.010 pacientes con IC clases II-IV NYHA</p> <p>Criterios de inclusión: - Edad ≥18 años - IC estable >3 meses clases II-IV NYHA - Tto durante 2 semanas con IECA, diuréticos, digoxina o betabloqueantes - FEVI <40% - Diámetro diastólico</p>	<p>- Valsartán (n=2511) (titulación hasta 160mg/12h, media 254 mg/día) - Placebo (n=2499)</p> <p><u>Variables principales:</u> - Mortalidad - Variable combinada (muerte, paro cardiaco reanimado, hospitalización por IC y tto inotrópico o vasodilatador IV durante al menos 4 horas sin</p>	<p><u>Variables principales:</u> - Mortalidad: NS. Valsartán 19,7%, placebo 19,4%. RR 1,02 (IC 98%: 0,88-1,18)</p> <p>- Variable combinada: Valsartán 28,8%, placebo 32,1%. RR 0,87 (IC 97,5%: 0,77-0,97)</p>	<p>Caract. de la población al ingreso: Clase II: 62% Clase III: 36% Clase IV: 2% FE: 27+7% 93% con IECA 35% betabloq 85% diurético 67% digoxina</p> <p>El componente de la variable combinada que más disminuyó fue</p>	<p>Rand: 1 DC: 1 Pérd: 0 Ran OK: 0 DC OK: 0:</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>iniciales: Eur J Heart Fail 2000; 2:439-46</p> <p>Financiado por Novartis</p>	<p>insuficiencia cardiaca</p> <p><u>Duración:</u> 23 meses de media</p>	<p>interno ventricular izquierdo >2,9cm/m²</p> <p>Criterios de exclusión: IC no estable; IAM; cirugía cardiaca en los últimos 2 meses o prevista; enfermedades importantes o que limiten la esperanza de vida < 5 años; incumplimiento; tto. en los últimos 3 meses con: antiarrítmicos 1C (flecainida, propafenona), vasodilatadores o inotrópicos IV, antagonistas de la angiotensina II</p>	<p>hospitalización)</p> <p><u>Variables secundarias:</u> Cambio observado en: - FEVI - Clase funcional NYHA - Escalas de calidad de vida - Signos y síntomas de insuficiencia cardiaca</p>	<p>Variables secundarias: - FEVI >40%: 4% valsartán vs 3,2% placebo (p=0,001) - Empeoramiento clase NYHA: 10,1% vs 12,8%; p<0,001 - Signos (disnea, fatiga, edema): mejor valsartán (p<0,01)</p> <p>Abandonos de tto por efectos adversos: 9,9% valsartán vs 7,2% placebo (p<0,001); sobre todo por mareo, hipotensión e insuficiencia renal</p>	<p>el ingreso hospitalario por primer empeoramiento de la insuf. card.</p> <p>Análisis por subgrupos: se detecta interacción de valsartán con IECA y betabloq en las 2 variables principales: 226 pacientes que no toman IECA ni betabloq: mejora mortalidad (p=0.012) Paciente con IECA o betabloq: mejora variable combinada (p=0,002 y p=0.037) Pacientes con IECA y betabloq: aumenta la mortalidad (p=0,009)</p>	

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
					<p>Según la FDA, la mejoría en la variable combinada es por el grupo sin IECA (HR:0,51; IC 95%: 0,35-0,73) vs los que sí lo toman (HR:0,92; IC 95% 0,82-1,02)</p> <p>- Escalas de calidad de vida: sólo se habla de la de Minnesota (105 puntos), no de la de Euroqol. No se ofrecen datos completos.</p>	

Tto: tratamiento

Dig.sig.: diferencias significativas

N.S. No significativo

RAM: efectos adversos relacionados con el fármaco

FEVI: fracción de eyección ventricular

HR: hazard ratio