



Región de Murcia

Consejería de Sanidad  
Servicio de Ordenación  
y Atención Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación  
de Medicamentos y Productos Sanitarios  
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica  
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia  
Telf: 968366644/45  
Fax: 968365940

## INFORME DE EVALUACIÓN

**Principio Activo:** VALSARTÁN

**Nombre Comercial y Presentaciones:**

### ESPECIALIDADES SIMPLES<sup>1</sup>

NOMBRE COMERCIAL	CN	PRESENTACIONES	PRECIO €
DIOVAN <sup>®</sup>	7206316	160 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	34.25
	6291054	160 MG 280 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	255.85
	7155812	80 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	23.78
	6315231	80 MG 280 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	177.57
DIOVAN CARDIO <sup>®</sup>	6515679	40 MG 14 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	9.3
	6002803	40 MG 280 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	120.14
KALPRESS <sup>®</sup>	7155409	160 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	34.25
	7155737	80 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	23.78
KALPRESS CARDIO <sup>®</sup>	6528440	40 MG 14 COMPRIMIDOS	9.3
MITEN <sup>®</sup>	8016624	160 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	34.25
	8002924	80 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	23.78
MITEN CARDIO <sup>®</sup>	6528396	40 MG 14 COMPRIMIDOS	9.3
VALS <sup>®</sup>	7263982	160 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	34.25
	7273882	80 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	23.78
VALS CARDIO <sup>®</sup>	6528389	40 MG 14 COMPRIMIDOS	9.3
	6004227	40 MG 280 COMPRIMIDOS	120.35



Región de Murcia

Consejería de Sanidad  
Servicio de Ordenación  
y Atención Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación  
de Medicamentos y Productos Sanitarios  
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica  
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia  
Telf: 968366644/45  
Fax: 968365940

### ESPECIALIDADES COMPUESTAS<sup>1</sup>

NOMBRE COMERCIAL	CN	PRESENTACIONES	PRECIO €
CO ANGIOSAN <sup>®</sup>	6529355	160/12.5 MG 28 COMPR REC	35.75
	6529362	80/12.5 MG 28 COMPR REC	23.78
	6004029	80/12.5 MG 280 COMPR REC	250.43
CO ANGIOSAN FORTE <sup>®</sup>	6529379	160/25 MG 28 COMPR REC	36.48
	6004012	160/25 MG 280 COMPR REC	255.65
CO DIOVAN <sup>®</sup>	7806431	160/12.5 MG 28 COMPR REC	35.75
	6197004	160/12.5 MG 280 COMPR REC	255.65
	6573532	80/12.5 MG 28 COMPR REC	23.78
CO DIOVAN FORTE <sup>®</sup>	6503898	160/25 MG 28 COMPR REC	36.48
	6001417	160/25 MG 280 COMPR REC	255.65
CO NOVASAN <sup>®</sup>	6529386	160/12.5 MG 28 COMPR REC	35.75
	6004050	160/12.5 MG 280 COMPR REC	250.43
	6529409	80/12.5 MG 28 COMPR REC	23.78
CO NOVASAN FORTE <sup>®</sup>	6529393	160/25 MG 28 COMPR REC	36.48
	6004067	160/25 MG 280 COMPR REC	255.65
CO VALS <sup>®</sup>	7807001	160/12.5 MG 28 COMPR REC	35.75
	6206744	160/12.5 MG 280 COMPR REC	255.84
	6572474	80/12.5 MG 28 COMPR REC	23.78
CO VALS FORTE <sup>®</sup>	6509999	160/25 MG 28 COMPR REC	36.48
KALPRESS PLUS <sup>®</sup>	8130221	160/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	35.75
	6355657	160/12.5 MG 280 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	255.63
	7736714	80/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	23.78
	6512074	FORTE 160/25 MG 28 COMPR CUBIERTA PELICULAR	36.48
	6002537	FORTE 160/25 MG 280 COMPR CUBIERTA PELICULAR	255.65
MITEN PLUS <sup>®</sup>	8129744	160/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	35.75
	8579532	80/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	23.78
MITEN PLUS FORTE <sup>®</sup>	6512395	160/25 MG 28 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	36.48

#### Condiciones de dispensación<sup>1</sup>:

**Receta médica y aportación reducida**, para las especialidades simples incluidas las "CARDIO".

**Receta médica** para las especialidades compuestas.



Región de Murcia

Consejería de Sanidad  
Servicio de Ordenación  
y Atención Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación  
de Medicamentos y Productos Sanitarios  
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica  
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia  
Telf: 968366644/45  
Fax: 968365940

**Procediendo de autorización:** Nacional / Reconocimiento Mutuo.

## **INDICACIONES APROBADAS**

Al igual que en el resto de países occidentales, las enfermedades del aparato circulatorio tienen una enorme relevancia en España, ya que producen una elevada morbi-mortalidad, discapacidad y repercusión socioeconómica. Actualmente en España las enfermedades del aparato circulatorio constituyen la primera causa de muerte para el conjunto de la población<sup>3</sup>.

Al analizar la distribución de la mortalidad cardiovascular en las distintas comunidades autónomas (CCAA), se constatan diferencias importantes en sus tasas de mortalidad estandarizadas por edad. Se observa unas CCAA que destacan por presentar unas tasas elevadas de mortalidad cardiovascular: Andalucía, Extremadura, Comunidad Valenciana, Murcia y Baleares<sup>3</sup>.

### **Presentaciones Simples**<sup>2</sup>

#### **Hipertensión**

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

#### **Infarto de miocardio reciente**

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).

#### **Insuficiencia cardiaca**

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.

### **Presentaciones CARDIO**<sup>2</sup>

#### **Infarto de miocardio reciente**

Igual que en apartado de “Presentaciones simples”.

#### **Insuficiencia cardiaca**

Igual que en apartado de “Presentaciones simples”.

### **Presentaciones Compuestas (Valsartán/Hidroclorotiazida)**<sup>2</sup>

#### **Hipertensión.**

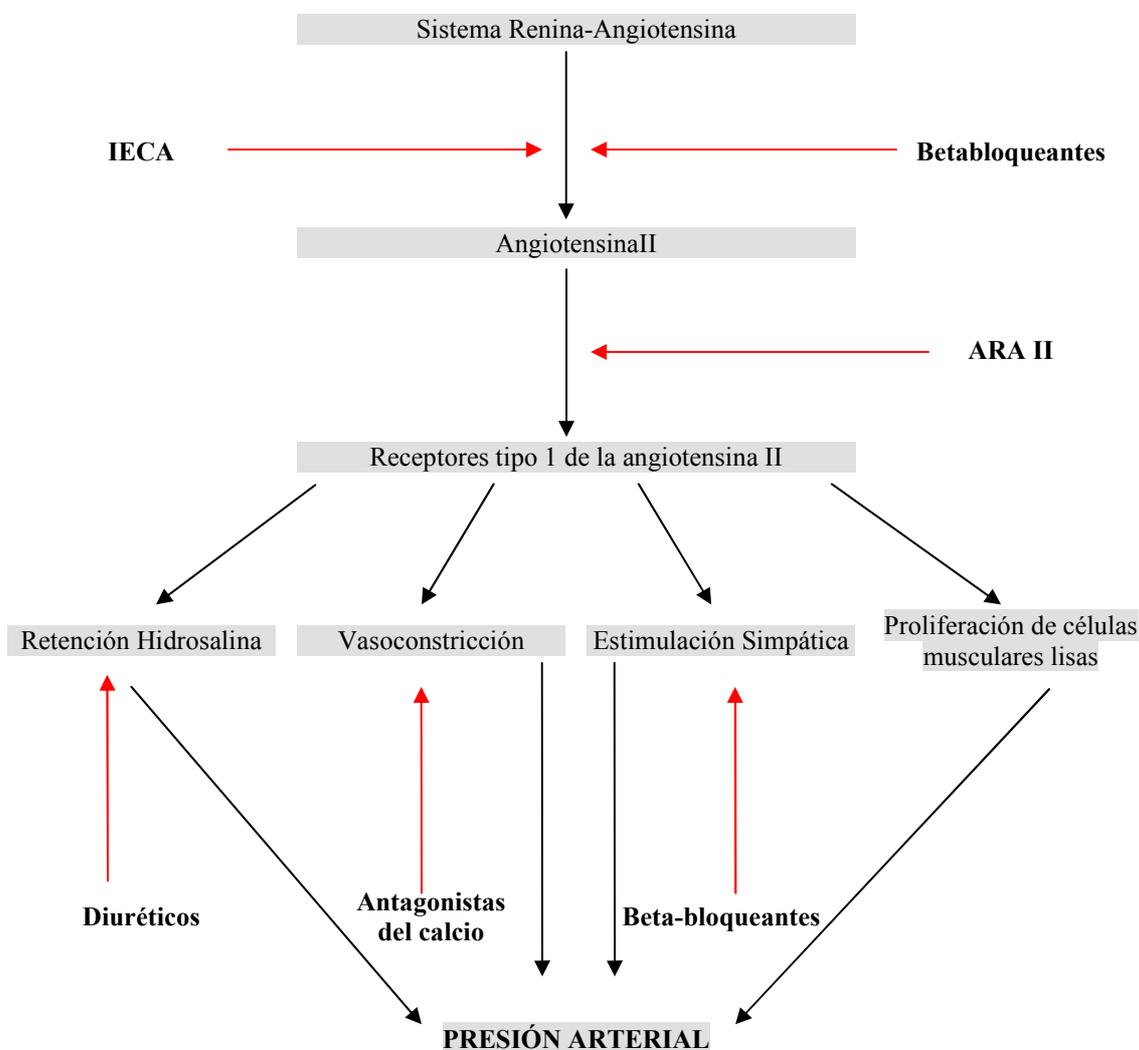
La combinación de dosis fija de valsartán con hidroclorotiazida está indicada en pacientes con hipertensión arterial esencial, cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con valsartán en monoterapia.



## MECANISMO DE ACCIÓN<sup>2</sup>

Valsartán es un antagonista específico de los receptores de angiotensina II con actividad por vía oral. Esta sustancia actúa de manera selectiva sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. La elevación de los niveles de angiotensina II tras el bloqueo del receptor AT1 con valsartán puede estimular al receptor AT2 que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT1. Valsartán no posee ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT1 y muestra una afinidad muy superior (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT1 que por el receptor AT2.

Efectos de la angiotensina II y nivel de actuación de los principales grupos de antihipertensivos<sup>3</sup>





## FARMACOCINETICA<sup>2</sup>

La biodisponibilidad absoluta media de valsartán es del 23 %. La cinética de eliminación de valsartán es multiexponencial ( $t_{1/2\alpha} < 1$  hora y  $t_{1/2\beta}$  aproximadamente 9 horas). Tras su administración oral, alcanza concentraciones máximas en unas dos horas y su vida media es de unas 6 a 9 horas. Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas séricas (94 - 97 %), principalmente a la albúmina. Valsartán se elimina principalmente como compuesto inalterado en la bilis y en la orina. Tras la administración oral, el 83% se excreta en heces y el 13% en orina, principalmente como compuesto inalterado.

Si se administra valsartán con la comida, se reduce el área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC) en un 48 %, sin embargo, este descenso del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico<sup>1,9</sup>.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>2</sup>

### Presentaciones Simples

#### **Hipertensión**

La dosis recomendada de valsartán es de 80 mg una vez al día. El efecto antihipertensivo máximo se observa tras cuatro semanas. Si no se obtiene un control adecuado de la presión arterial, puede incrementarse la dosis diaria a 160 mg.

#### **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).

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 de valsartán 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, p.ej. trombolíticos, ácido acetilsalicílico, betabloqueantes, estatinas y diuréticos. No se recomienda la combinación con inhibidores de la ECA.

#### **Insuficiencia cardiaca**

La dosis de inicio de valsartán 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 tolerancia 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 con un inhibidor de la ECA y un betabloqueante.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca deberá incluir siempre la valoración de la función renal.

### **Presentaciones *CARDIO***

#### **Infarto de miocardio reciente**

Igual que apartado “Presentaciones simples”.

#### **Insuficiencia cardiaca**

Igual que apartado “Presentaciones simples”.

### **Presentaciones Compuestas (*Valsartán/Hidroclorotiazida*)**

La dosis recomendada de las valsartán/hidroclorotiazida es un comprimido recubierto con película al día. Deberá recomendarse la titulación individual de la dosis de los componentes. Valsartán/hidroclorotiazida puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con valsartán 160 mg en monoterapia. El efecto antihipertensivo máximo de valsartán/hidroclorotiazida se observa a las 2 – 4 semanas.

En el caso de la presentación FORTE de valsartán/hidroclorotiazida puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con valsartán en monoterapia y cuya presión arterial diastólica sea igual o superior a 100 mmHg después de un tratamiento con valsartán 160 mg en monoterapia. El tratamiento deberá iniciarse siempre con la dosis más baja de valsartán/hidroclorotiazida 160/12,5 mg y continuar como mínimo durante 4-8 semanas antes del inicio del tratamiento con valsartán/hidroclorotiazida 160 mg / 25 mg. Si no se observa ningún efecto adicional relevante transcurrido este periodo, se debería considerar reducir la dosis y administrar un antihipertensivo adicional o alternativo.

Valsartán/hidroclorotiazida puede administrarse independientemente de las comidas y debe administrarse con líquido.

#### ***Alteraciones de la función hepática y renal.***

En pacientes con alteración hepática ligera o moderada sin colestasis, la dosis de valsartán no debe exceder de 80 mg.

No se requiere ningún ajuste posológico en los enfermos con alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina > 10 ml/min).



Región de Murcia

Consejería de Sanidad  
Servicio de Ordenación  
y Atención Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación  
de Medicamentos y Productos Sanitarios  
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica  
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia  
Telf: 968366644/45  
Fax: 968365940

### ***Pacientes de edad avanzada***

Valsartán puede utilizarse independientemente de la edad del paciente.

### ***Niños y adolescentes (menores de 18 años)***

No se recomienda Valsartán para uso pediátrico ya que no se han establecido la seguridad ni la eficacia de Valsartán en los niños ni adolescentes (menores de 18 años).

## **CONTRAINDICACIONES<sup>2</sup>**

- Hipersensibilidad a valsartán.
- Alteración hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
- Alteración renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min) y pacientes en diálisis.
- Embarazo y lactancia. Los antagonistas de la angiotensina II pueden causar lesiones fetales similares a los efectos fetales producidos por los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Como ocurre con cualquier fármaco con acción directa sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), no debe administrarse valsartán durante el embarazo. Si se detecta el embarazo mientras se administra el tratamiento, se interrumpirá la medicación lo antes posible<sup>2</sup>.

### **Categorías FDA<sup>5</sup>**

**Primer trimestre:** Categoría C

**Segundo trimestre:** Categoría D

**Tercer trimestre:** Categoría D

Se desconoce si valsartán se excreta en la leche materna. Las madres en periodo de lactancia no deberán amamantar mientras estén tomando valsartán.

En el caso de las especialidades con hidroclorotiazida las contraindicaciones son, además de las anteriores:

- Hipersensibilidad a hidroclorotiazida, otros fármacos derivados de la sulfonamida.
- Alteración renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) y anuria.
- Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

### **Hiperpotasemia**

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



Región de Murcia

Consejería de Sanidad  
Servicio de Ordenación  
y Atención Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación  
de Medicamentos y Productos Sanitarios  
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica  
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia  
Telf: 968366644/45  
Fax: 968365940

niveles de potasio (heparina, etc.) deberá realizarse con precaución y monitorizando con frecuencia los niveles de potasio.

### **Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen**

Los enfermos con depleción grave de sodio y/o de volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, en raras ocasiones, hipotensión sintomática después del inicio del tratamiento con valsartán. Así pues, la depleción de electrolitos y/o de volumen deberá corregirse antes de iniciar el tratamiento con valsartán.

### **Estenosis de la arteria renal**

No se ha establecido la seguridad de valsartán en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o con estenosis en pacientes con un único riñón. Por tanto, no debe utilizarse valsartán para tratar la hipertensión en estos pacientes.

### **Transplante renal**

No existe experiencia en el uso de valsartán en pacientes que hayan sufrido un transplante renal. Por tanto, no debe utilizarse para tratar la hipertensión en estos pacientes.

### **Hiperaldosteronismo primario**

Los pacientes con aldosteronismo primario no deberían ser tratados con valsartán ya que el sistema renina-angiotensina está alterado por esta enfermedad.

### **Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica**

Como con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

### **Diferencias étnicas**

Valsartán es menos eficaz en la disminución de la presión arterial en pacientes de raza negra que en los de otras razas, posiblemente eso sea debido a la elevada prevalencia de estados bajos de renina en la población negra hipertensa.

## **INTERACCIONES<sup>2</sup>**

No se han descrito interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con los siguientes fármacos utilizados comúnmente en el tratamiento de pacientes hipertensos: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino y glibenclamida.

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 inhibidores de la ECA. 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.



En caso de empleo de las presentaciones compuestas hay que tener en cuenta las posibles interacciones de la hidroclorotiazida (tiazida).

## EFICACIA CLÍNICA

### Hipertensión<sup>6, 14</sup>

El estudio doble ciego VALUE comparó valsartán frente a amlodipino a diferentes dosis en pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular para comprobar la hipótesis de que para el mismo control de la presión sanguínea valsartán reduciría más la morbilidad y mortalidad cardiaca que amlodipino. Se siguió a 15.245 pacientes mayores de 50 años de 31 países durante 4,2 años. No se obtuvieron diferencias significativas en el resultado principal (morbilidad y mortalidad cardiacas), ni en la mortalidad total.

En un estudio, denominado VAST, (estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, control-activo de 24 semanas de duración) se ha comparado la eficacia de un tratamiento con valsartán 160 mg asociado a hidroclorotiazida 25 mg frente a un tratamiento único con amlodipino 10 mg en la reducción de la presión sistólica en pacientes con hipertensión moderada (fase II) y con uno o más factores de riesgo cardiovasculares o alteraciones concomitantes. También se valoró la influencia de los diferentes tratamientos empleados sobre los marcadores de disfunción endotelial e inflamación vascular. Los resultados del estudio mostraron que la asociación de valsartán 160 mg e hidroclorotiazida a 12,5 mg o 25 mg, consiguió unos mejores resultados en cuanto a la reducción de la tensión arterial respecto a los resultados conseguidos con la administración de amlodipino.<sup>11</sup>

### Infarto de miocardio reciente<sup>2, 9</sup>

En el estudio VALIANT que mide mortalidad y morbilidad cardiovascular entre los pacientes que con infarto agudo de miocardio que se les añadió a su medicación valsartán (4909 pacientes), valsartán más captoprilo (4885 pacientes) o captoprilo (4909 pacientes) y que fueron seguidos de media 24.7 meses. Valsartán fue tan eficaz como captoprilo en reducir la mortalidad por cualquier causa después de un infarto agudo de miocardio. La mortalidad por cualquier causa fue similar en los grupos de valsartán (19,9%), valsartán más captoprilo (19,3%) y captoprilo (19,5%). La combinación de valsartán y captoprilo no añadió ningún beneficio adicional al captoprilo solo.

### Insuficiencia cardiaca<sup>8, 13</sup>

En el estudio Val-HeFT, con 5.009 pacientes en clase II-IV de la asociación neoyorquina del corazón (ANC), con fracción de eyección < 40% tratados con IECA (95%), diuréticos (85%), digoxina (85%) y beta-bloqueantes (35%) que además recibieron valsartán (40-160mg) o placebo; tras tres años de seguimiento, la mortalidad fue similar en los dos grupos. La incidencia del punto final combinado, fue 13,25 más baja con el valsartán que con el placebo (riesgo relativo, 0,87; 97,5% de intervalo de confianza, 0,77 a 0,97; p=0,009), predominantemente debido un bajo número de pacientes hospitalizados por fallo cardíaco: 455 (18,2 %) en el grupo placebo y 346 (13,8%) en el grupo de valsartán (p=0,001). El tratamiento con valsartán también resultó en un mejoramiento significativo en clase ANC, fracción de eyección, signos y



síntomas de fallo cardíaco y calidad de vida comparándolo con el placebo ( $p < 0,01$ ). En un análisis posterior del punto final combinado y mortalidad en subgrupos definidos de acuerdo a tratamiento basal con IECA o beta-bloqueantes, el valsartán tuvo un efecto favorable en los pacientes que recibieron uno o ninguno de esos tipos de medicamentos pero se observó un efecto adverso en los pacientes que recibieron los dos tipos de medicamentos.

Como conclusión, el valsartán reduce significativamente el punto final combinado de mortalidad y de morbilidad y mejora los signos y síntomas clínicos en los pacientes con fallo cardíaco, cuando se agrega al tratamiento prescrito. Aunque, las observaciones posteriores de un efecto adverso en mortalidad y morbilidad en el subgrupo recibiendo valsartán, IECA y un beta-bloqueante aumentan la duda acerca de la seguridad potencial de esta combinación específica.

## SEGURIDAD

<b>CUADRO RESUMEN</b>	<b><i>Frecuente</i> &gt;1/100, &lt;1/10</b>	<b><i>Poco frecuente</i> &gt;1/1000, &lt;1/100</b>	<b><i>Rara</i> &gt;1/10000, &lt; 1/1000</b>	<b><i>Muy rara</i> &lt;1/10000</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infecciones virales, (nasofaringitis)	Infección de las vías respiratorias altas, faringitis, sinusitis, (infecciones de las vías urinarias, infecciones virales, rinitis)		Gastroenteritis, rinitis
<b>Alteraciones hemáticas y del sistema linfático</b>				Trombocitopenia, (anemia)
<b>Alteraciones del sistema inmune</b>			Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero	(Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero)
<b>Alteraciones del metabolismo y nutricionales</b>		Hiperpotasemia*#		
<b>Alteraciones psiquiátricas</b>		Depresión, insomnio		
<b>Alteraciones del sistema nervioso</b>	Mareo postural#	Síncope*, (mareo)	Mareos##, neuralgia	Cefalea##
<b>Alteraciones oculares</b>		Conjuntivitis, (visión anormal)		
<b>Alteraciones del oído y del laberinto</b>		Vértigo	(Vértigo, tinnitus)	
<b>Alteraciones cardíacas</b>		Insuficiencia cardíaca*		
<b>Alteraciones vasculares</b>	Hipotensión ortostática#	Hipotensión*##	Vasculitis	Hemorragia
<b>Alteraciones respiratorias, torácicas y del</b>		Tos, epistaxis		



<b>mediastino</b>				
<b>Alteraciones gastrointestinales</b>		Diarrea, dolor abdominal	(Náuseas, dispepsia, dolor abdominal)	Náuseas##
<b>Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo</b>			Edema angioneurótico**, erupción cutánea, prurito	(Angioedema, erupción cutánea, prurito, asculitis dérmica)
<b>Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo</b>		Lumbalgia, calambres musculares, mialgia, artritis, (dolor en extremidades, luxaciones y esguinces)		Artralgia, (mialgia, debilidad muscular)
<b>Alteraciones renales y urinarias</b>				Alteración renal**##, fallo renal agudo**, insuficiencia renal**
<b>Alteraciones generales y condiciones en el lugar de administración</b>	(Fatiga)	Fatiga, astenia	Sudoración	Hemorragia, edema, alopecia
<b>Investigación</b>		(Aumento de los niveles séricos de ácido úrico, bilirrubina y creatinina, hipopotasemia, hiponatremia)		
<b>Alteraciones del sistema urinario</b>		(Micción frecuente)		
<b>Alteraciones cardiovasculares</b>		(Dolor torácico)	Hipotensión	Arritmia cardiaca

\* registrado sólo en la indicación de post-infarto de miocardio; # registrado sólo en la indicación de insuficiencia cardiaca.

\*\* registrado como poco frecuente en la indicación de post-infarto de miocardio; ## registrado con mayor frecuencia en la indicación de insuficiencia cardiaca (frecuente: mareo, alteración renal, hipotensión; poco frecuente: cefalea, náuseas).

() reacciones de la ficha técnica de Co-Diovan.

En el estudio VALUE se encontraron diferencias significativas en los resultados secundarios con una mayor incidencia de infarto agudo de miocardio (fatal o no fatal) en el grupo de valsartán. Los autores lo achacan a las diferencias en el control tensional conseguido a lo largo del estudio, ya que con valsartán se consiguieron peores valores de PA que con amlodipino (15,2/8,2 mmHg de reducción con valsartán y 17,3/9,9 mmHg con amlodipino;  $p < 0,0001$ ).<sup>6</sup>

También se observó una menor incidencia de nuevos casos de diabetes en el grupo de valsartán (reducción absoluta del 3,3% estadísticamente significativa), cuya



relevancia no está clara. El porcentaje de abandonos por efectos adversos fue comparable en ambos grupos. Entre los efectos adversos más frecuentes en la rama de valsartán destaca el angor (9,3% vs 6,4%). Otros efectos adversos con diferencias significativas fueron edema e hipopotasemia en el grupo amlodipino, y mareos, cefaleas y diarrea en el grupo valsartán<sup>6</sup>.

En relación con los resultados de este estudio, un editorial de British Medical Journal desató la polémica acerca de la posibilidad de que los ARA II pudieran aumentar el riesgo de IAM. En contrapartida, se han publicado dos metaanálisis en los que no se ha encontrado tal asociación.<sup>6</sup>

En el estudio VAST, se registró una menor incidencia de efectos adversos con el tratamiento combinado (50% frente a 67%), así como un menor porcentaje en el número de abandonos (24% frente a 10%). Los autores también registraron un beneficio potencial sobre los marcadores vasculares con mayores descensos en los niveles de antígeno del activador del plasminógeno tisular, por ejemplo, cuando se empleó el tratamiento combinado.<sup>11</sup>

En el estudio VALIANT el grupo con valsartán y captoprilo fue el que más efectos adversos sufrió. Con la monoterapia la hipotensión y la disfunción renal se dieron más comúnmente en el grupo con valsartán y tos, rash y alteraciones del gusto fueron más comunes en el grupo de captoprilo<sup>9</sup>.

En el estudio Val-HeFT, las observaciones posteriores de un efecto adverso en mortalidad y morbilidad en el subgrupo recibiendo valsartán, IECA y un beta-bloqueante aumentan la duda acerca de la seguridad potencial de esta combinación específica

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

En base a los resultados del estudio ALLHAT, (estudio publicado a finales del 2002 y que constituyó el mayor estudio realizado en hipertensos sobre la prevención del ataque cardiaco con un tratamiento antihipertensivo e hipolipemiente, que compara la eficacia de un diurético tiazídico a dosis bajas frente a un IECA, un calcio antagonista y un alfa-bloqueante) sigue vigente la recomendación de utilizar los diuréticos tiazídicos como primera opción en el tratamiento de las HTA no complicada, al tratarse de los fármacos antihipertensivos de los que se dispone de mayor y mejor respaldo de evidencias. Puesto que de momento no existen comparaciones directas frente a diuréticos o IECA, con el fin de lograr una mayor eficiencia en el tratamiento de la HTA, se deberían reservar los ARA-II para aquellos pacientes en los que el tratamiento de elección fuera un IECA (pacientes diabéticos o con disfunción ventricular izquierda) y no toleran éstos por la tos<sup>6, 12, 13</sup>.

Todos los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) con disfunción sistólica deberían recibir tratamiento con IECA (si son tolerados y no hay contraindicaciones), ya



que reducen la mortalidad y el número de hospitalizaciones, además de aliviar los síntomas.

En pacientes post-infartados con disfunción sistólica ventricular izquierda, el tratamiento con IECA también reduce la mortalidad y el riesgo de hospitalización<sup>6</sup>.

En estas dos últimas indicaciones, insuficiencia cardiaca y en pacientes post infartados, en caso de intolerancia al IECA, se recomienda utilizar un ARA II. No hay evidencias que justifiquen el uso de los ARA II como primera línea en vez de los IECA, ya que tanto en los ensayos comparativos entre IECA y ARA II (ELITE-II, OPTIMAAL, VALIANT) como en un reciente metaanálisis, los ARA II no han demostrado ser superiores a los IECA, que tienen a su favor una mayor experiencia de uso<sup>6</sup>.

El lugar en terapéutica del tratamiento combinado de IECA y ARA II es incierto: el estudio Val-HeFT encontró que añadir un ARA II (valsartán) al tratamiento con IECA reducía el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca, pero no la mortalidad por todas las causas, y además, en los pacientes en tratamiento con IECA y betabloqueantes, valsartán aumentaba la morbi-mortalidad.

Además, queda por establecer si añadir un ARA II al tratamiento de base de la IC (diuréticos+IECA) es mejor o no que añadir otros fármacos, como ciertos betabloqueantes o espironolactona<sup>6</sup>.

En resumen, los IECA siguen siendo el tratamiento estándar en la IC con disfunción sistólica. Los ARA II son eficaces cuando no se tolera el IECA. Añadir un ARA II (valsartán o candesartán) tiene un impacto beneficioso en la morbilidad asociada, con efectos inciertos sobre la mortalidad y con un aumento constatado en el riesgo de efectos adversos<sup>6</sup>.

En pacientes postinfartados con disfunción sistólica, el tratamiento de elección es un IECA, y añadir un ARA II no aporta beneficios<sup>6</sup>.

## CONCLUSIONES

En HTA no complicada, no hay evidencias concluyentes de que valsartán sean más eficaces que otros antihipertensivos.

Valsartán no han demostrado ventajas frente a los IECA, en términos de morbi-mortalidad cardiovascular, en ninguna indicación.

Considerando la relación eficacia-coste, los ARA II deberían ser utilizados sólo como alternativa a los IECA, cuando éstos no son bien tolerados. Una indicación clara es la insuficiencia cardiaca en caso de intolerancia a los IECA.



Debido a la ausencia de ensayos realizados con otros antihipertensivos, hay ciertas situaciones clínicas en las que podría estar indicado valsartán añadido a un IECA en pacientes con insuficiencia cardiaca seleccionados.

## BIBLIOGRAFÍA

1.- Base de Datos de Medicamentos de Portalfarma [base de datos en Internet]. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.[actualizada diariamente; acceso 20 de junio de 2006]. Disponible en <http://www.portalfarma.com>

2.- Fichas técnicas de Diovan®, Diovan Cardio®, Co-Diovan®, Co-Diovan Forte®, vigentes en junio de 2006.

3.- Villar F, Maiques A, Brotons C, Torcal J, Lorenzo A, Vilaseca J et al. Prevención cardiovascular en Atención Primaria. Grupo de Expertos en PAPPs. Aten Primaria. 2001; 28: 23-36.

4.- Antihipertensivos antagonistas de los receptores de la angiotensina II: puesta al día. Boletín Terapéutico Andaluz. 2000; 16 (1): 1-4.

5.- Valsartan. DRUGDEX® Evaluations. [monografía en Internet] Thomson Micromedex® Healthcare Series. 2006 [acceso 20 de junio de 2006]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>.

6.- ARA II: Más estudios ¿Cambian las evidencias? INFAC Información Farmacoterapéutica de la Comarca. 2006; 14 (1): 1-5.

7.- Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blocker and myocardial infarction. BMJ. 2004; 329: 1248-9.

8.- Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartán in chronic heart failure. N Engl J Med. 2001; 345: 1667-75.

9.- Pfeffer MA, McMurray JJV, Velázquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP et al. Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med. 2003; 349: 1893-906.

10.- Valsartán. Ficha de Novedad Terapéutica. CADIME. Escuela Andaluza de Salud Pública. 1997; (5).

11.- Ruilope LM, Malacco E, Khder Y, et al. Efficacy and tolerability of combination therapy with valsartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine monotherapy in hypertensive patients with other cardiovascular risk factors: the VAST study. Clin Ther. 2005; 27: 578-87.



Región de Murcia

Consejería de Sanidad  
Servicio de Ordenación  
y Atención Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación  
de Medicamentos y Productos Sanitarios  
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica  
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia  
Telf: 968366644/45  
Fax: 968365940

12.- El estudio ALLHAT: consecuencias sobre el tratamiento de la hipertensión. Boletín Terapéutico Andaluz. 2004; 20 (2): 5-8.

13.- López A. Últimas evidencias de los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA-II): Mucho ruido y pocas nueces. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 2004; 12 (3): 19-26.

14.- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet. 2004; 363: 2022-31.