

# BENEFICIOS CARDIOPROTECTORES DE VALSARTÁN

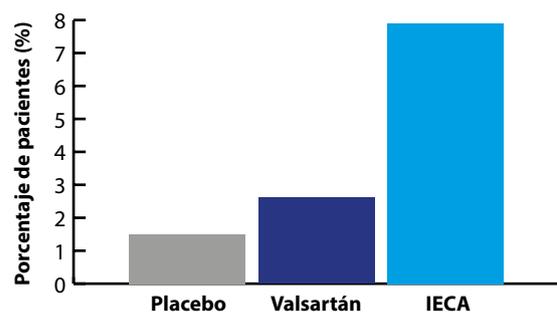
La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en todo el mundo y la hipertensión arterial (HTA) constituye la causa más frecuente de enfermedad coronaria y de insuficiencia cardíaca<sup>1</sup>. El sistema renina-angiotensina (SRA) desempeña un papel fundamental en el control de la presión arterial, los electrolitos y el equilibrio hídrico. Su activación crónica se asocia con la aparición de hipertensión y lesiones de los órganos diana. Se ha demostrado en diversos estudios que los fármacos que inhiben al SRA se relacionan con efectos beneficiosos sobre el pronóstico cardiovascular, con especial énfasis en los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II), entre ellos el valsartán<sup>1</sup>.

Valsartán es el ARA-II con mayor selectividad contra el receptor de angiotensina II tipo 1 en comparación con los receptores tipo 2 (AT2), se postula que este tratamiento puede estimular la protección vascular mediada por los receptores AT2 por medio de la activación del sistema de las bradiquininas y el óxido nítrico. Se ha verificado que el receptor AT2 es expresado en las lesiones ateroscleróticas y que el valsartán se asocia con una inhibición del engrosamiento arterial coronario y de la fibrosis perivascular<sup>1</sup>.

**La tolerancia, seguridad y eficacia de valsartán han sido demostradas en varios estudios aleatorizados en pacientes con HTA (obesos, diabéticos, población pediátrica, etc.), insuficiencia cardíaca (IC) y en pacientes con infarto de miocardio (IM). Entre los beneficios cardioprotectores del valsartán se incluyen disminución en la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con IC, posinfarto, en sujetos con HTA y enfermedad coronaria y/o IC, disminuciones en las hospitalizaciones por IC y reducción en la incidencia de accidente cerebrovascular (ACV). La magnitud de estos efectos es comparable a la de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA); sin embargo, el valsartán tiene la ventaja de un mejor perfil de tolerancia, con una menor incidencia de tos y de angioedema, dos eventos adversos del uso de IECA<sup>2</sup> (ver Gráfica 1).**

En pacientes con IC, el valsartán se asocia con la regresión del remodelado ventricular izquierdo, la disminución de los niveles plasmáticos del péptido natriurético cerebral y de aldosterona, y produce una mejora en la presión capilar pulmonar *wedge*, el volumen sistólico y la resistencia vascular periférica. Por otro

**Gráfica 1.** Incidencia de tos seca en pacientes hipertensos durante el tratamiento con valsartán vs. placebo e IECA. Resultados de estudios comparativos. Adaptado de (2).



IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

lado, modula el factor de necrosis tumoral, la interleuquina-6, las especies reactivas del oxígeno, el activador tisular del plasminógeno y la proteína quimioattractora de monocitos tipo 1<sup>3</sup>.

En el estudio aleatorizado, controlado con placebo, a doble ciego y de grupos paralelos *Valsartan Heart Failure trial* (Val-HeFT), se analizó la eficacia de valsartán en la IC de más de tres meses de evolución, se consideró como criterio de valoración primaria combinado la mortalidad-morbilidad cardiovascular. Los participantes se aleatorizaron a valsartán o placebo. El criterio combinado se redujo significativamente ( $p = 0,009$ ), debido a una disminución del 24% en las internaciones por IC, ya que la mortalidad fue similar en ambos grupos<sup>3</sup>.

Un subanálisis con los pacientes que no recibían IECA (7,3%) demostró que valsartán redujo en 33% la mortalidad por todas las causas y el criterio combinado de morbilidad-mortalidad en 44%. El estudio también demostró que mejoraron los parámetros de FEVI, DIDVI y niveles neurohormonales<sup>3</sup>.

En el estudio prospectivo, aleatorizado y abierto KYOTO HEART, se incluyeron 3.031 adultos hipertensos, de origen japonés, sin control adecuado de la presión arterial y se indicaron antihipertensivos diferentes de los ARA-II durante 4 semanas, en caso de no lograr un control adecuado de la presión arterial, se incluyó a los pacientes en el estudio. Los participantes se dividieron de modo aleatorio para recibir 80 mg de valsartán en una sola dosis diaria o placebo. En quienes no se obtuvieron las metas terapéuticas (PA < 140/90 mm Hg, o < 130/80 mm Hg en caso de diabetes o insuficiencia renal concomitantes) se indicó la duplicación de la dosis después de 4 semanas de tratamiento. Los criterios principales de valoración fueron la aparición o profundización de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (accidentes isquémicos transitorios, ACV, IM, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, aneurisma disecante de la aorta, obstrucción de arterias de los miembros inferiores, trombosis, necesidad de diálisis, duplicación de la creatininemia). Los criterios secundarios de valoración fueron la mortalidad por todas las causas, el deterioro de la función cardíaca, la aparición o exacerbación de arritmias, la hipertensión no controlada y la aparición o exacerbación de diabetes o alteraciones de la tolerancia a la glucosa. No se identificaron diferencias significativas en las características iniciales de ambas cohortes. La media de la presión arterial al comienzo y a la finalización del estudio fue similar para ambos grupos, con niveles de reducción de 24/12 mm Hg para las dos cohortes. En el grupo de tratamiento con valsartán, no se observó un aumento significativo de la cantidad de antihipertensivos adicionales, por lo cual se postula que la incorporación de este fármaco fue suficiente para lograr el control de la presión arterial durante los primeros 12 meses. Los parámetros del criterio principal de valoración ocurrieron en 83 sujetos del grupo de administración de valsartán (5,5%) y en 155 integrantes del grupo de adición de otros antihipertensivos (10,2%). La diferencia resultó estadísticamente significativa (*hazard ratio* [HR] = 0,55; *p* = 0,00001) y fue atribuida a la menor incidencia de ACV (HR = 0,55; *p* = 0,01488) y angina de pecho (HR = 0,51; *p* = 0,01058). Por otra parte, se destaca que la incidencia de diabetes fue menor en el grupo de incorporación de valsartán en comparación con el grupo de control (*p* = 0,0282)<sup>1</sup> (ver **Gráfica 2**).

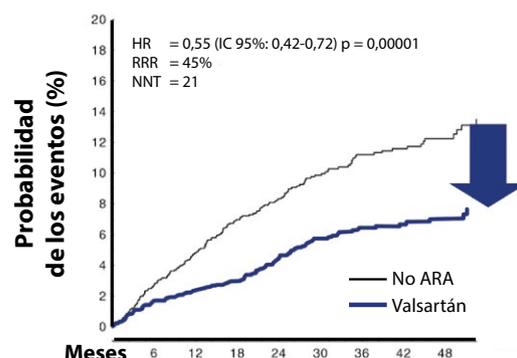
En el estudio KYOTO HEART, se demostró que la incorporación de valsartán al tratamiento convencional de los pacientes hipertensos de alto riesgo se asoció con la reducción de la incidencia de complicaciones cardiovasculares, con predominio de los ACV y la angina de pecho. Los resultados son similares a los del estudio JIKEI en donde se concluyó que valsartán disminuyó de manera significativa la incidencia de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

**Ambos estudios postulan que el efecto antianginoso del valsartán parece una propiedad exclusiva de este fármaco en relación con los restantes ARA-II, que se percibe en forma más acentuada en los individuos hipertensos con placas de ateroma en las coronarias<sup>1</sup>.**

**A nivel renal, los ARA-II retrasan la progresión de la enfermedad y son recomendados en la actualidad para el tratamiento de los pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica (ERC). Además, valsartán disminuye de manera significativa la proteinuria y la albuminuria en pacientes con ERC y diabetes o sin ella<sup>2</sup>.**

En el estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y abierto *Kanagawa Valsartan Trial* (KVT), se evaluaron los efectos del valsartán sobre la progresión de la insuficiencia renal y la incidencia de enfermedad cardiovascular en 293 pacientes japoneses con HTA y ERC avanzada con creatinina sérica mayor a 2 mg/dl, por un periodo promedio de 23,8 meses. Los pacientes fueron divididos en los grupos I, II y III según el nivel de creatinina sérica de 2 a 3 mg/dl, 3 a 4 mg/dl o mayor de 4 mg/dl, respectivamente. Asimismo, la población en estudio fue dividida en los grupos I, II y III de acuerdo con la presencia de proteinuria < 1 g/gCr, de 1 a 3,5 g/gCr y ≥ 3,5 g/gCr, respectivamente. Se llevó a cabo la distribución aleatoria para administrar tratamiento complementario con valsartán (de 40 mg a 160 mg/día, según las características del paciente) o con drogas diferentes de los ARA-II (grupo control). El parámetro principal de valoración fue la función renal, valorada de acuerdo con los niveles séricos de creatinina y el índice de filtración glomerular (IFG). La evaluación tuvo lugar hasta la aparición de insuficiencia renal terminal con necesidad de diálisis, necesidad de trasplante renal o fallecimiento. Ambos grupos presentaron una disminución de la tensión arterial media desde el inicio del estudio hasta el final del periodo de seguimiento. Los pacientes tratados con valsartán presentaron una disminución anual media del nivel sérico de creatinina significativamente inferior en comparación con el grupo control. El índice anual medio de disminución del IFG fue menor entre los pacientes tratados con valsartán en comparación con el grupo control, aunque la diferencia entre ambos grupos no resultó significativa.

**Gráfica 2.** Efectos del tratamiento con valsartán sobre los criterios de valoración. Adaptado de (1).



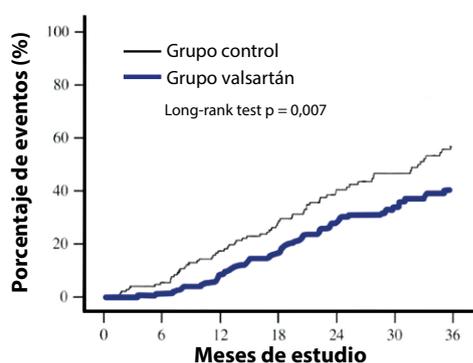
HR: hazard ratio. RRR: risk reduction ratio. NNT: número por intención de tratar.

La administración de valsartán se asoció con una disminución significativa del riesgo relativo de deterioro de la función renal y retrasó la necesidad de terapia renal sustitutiva. Dicho deterioro se definió ante la aparición de insuficiencia renal terminal o la duplicación del nivel sérico de creatinina<sup>4</sup> (ver **Gráfica 3**).

**En metanálisis de estudios comparativos como en ensayos prospectivos, se ha informado que la terapia con ARA-II se vincula con efectos preventivos sobre la aparición de casos de diabetes tipo 2 y se asocia con efectos cardioprotectores en pacientes con intolerancia a la glucosa. Se ha demostrado que la disfunción del tejido adiposo (infiltración por macrófagos, inflamación, alteraciones del flujo sanguíneo local) facilita la resistencia a la insulina. Dado que los componentes del SRA se han identificado en este tejido, se postula que la administración sus antagonistas podría mejorar la disfunción y optimizar la sensibilidad a la insulina<sup>2,5</sup>.**

En el subestudio del ensayo PRESERVE, un protocolo aleatorizado, controlado con placebo, a doble ciego y con grupos paralelos, se evaluaron los datos de 38 sujetos con glucemia alterada en ayunas (glucemia en ayunas entre 6,1 y 7,0 mmol/l, o bien entre 5,6 y 7,0 mmo/l en caso de antecedentes familiares con diabetes), intolerancia a la glucosa (glucemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa [PTOG] entre 7,8 y 11,1 mmol/l) o ambas, para determinar si el uso de valsartán por períodos prolongados mejoraba la función del tejido adiposo en pacientes con alteraciones del metabolismo de la glucosa. Los participantes se dividieron para recibir valsartán (160 mg/día durante 2 semanas, con incremento a 320 mg durante otras 24 semanas) o placebo.

**Gráfica 3.** Disminución de los niveles de creatinina con valsartán. Adaptado de (4).

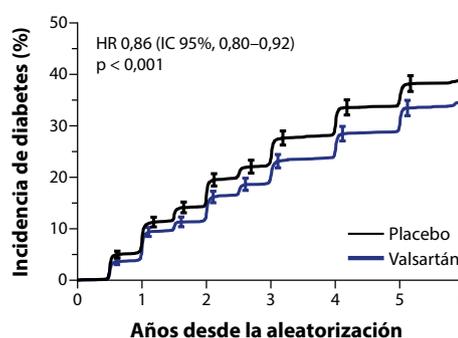


Gráfica de Kaplan Meier que representa el porcentaje de pacientes que duplicaron los niveles de creatinina anuales o enfermedad renal crónica.

En forma previa y posterior al tratamiento, se llevaron a cabo una PTOG, un pinzamiento euglicémico hiperinsulinémico, una biopsia de tejido graso abdominal subcutáneo y una determinación del flujo del tejido adiposo en ayunas y en la etapa posprandial por medio de la determinación del decaimiento de <sup>133</sup>Xe de administración local. Además de que valsartán produjo una reducción significativa de la tensión arterial (TA), en comparación con el placebo, se asoció con una disminución acentuada y significativa del tamaño de los adipocitos, y de la expresión de las proteínas reguladoras de la adipogénesis y la lipogénesis, como la proteína aP2 y el receptor activado por el factor proliferante de peroxisomas. Valsartán también redujo el gen del factor de crecimiento vascular endotelial, definido como el principal regulador de la angiogénesis. Estas modificaciones se describen en el contexto de un incremento del flujo sanguíneo al tejido adiposo en sujetos con intolerancia a la glucosa. De este modo, según los investigadores, el valsartán podría evitar la disfunción del tejido adiposo en estos sujetos, con mejoría de la sensibilidad a la insulina y menor incidencia de diabetes tipo 2 en el marco del tratamiento prolongado<sup>5</sup>.

En el estudio aleatorizado, a doble ciego, con diseño factorial 2 x 2 *Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research* (NAVIGATOR), en que se incluyeron 9.306 pacientes con intolerancia a la glucosa y enfermedad cardiovascular o riesgo para presentarla, la administración de valsartán por 5 años, junto con modificaciones en el estilo de vida, disminuyó en 14% la incidencia de diabetes (33,1% en el grupo valsartán vs. 36,8% en el grupo placebo. HR = 0,86; IC 95% 0,80 - 0,92; p < 0,001)<sup>6</sup> (ver **Gráfica 4**).

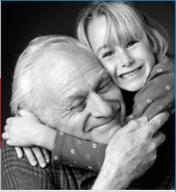
**Gráfica 4.** Disminución de la incidencia de diabetes con valsartán. Adaptado de (6).



## CONCLUSIÓN

- Valsartán es un tratamiento que reduce las cifras de tensión arterial y disminuye los ECV y cerebrovasculares en pacientes con IC, la disfunción ventricular izquierda tras el IM, la diabetes y la ERC. Además, tiene un papel importante en la prevención o retraso de la progresión de la diabetes<sup>(2)</sup>.

**REFERENCIAS:** 1. Sawada T, Yamada H, Dahlöf B, Matsubara H; KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J.* 2009;30(20):2461-2469. 2. Black HR, Bailey J, Zappe D, Samuel R. Valsartan: more than a decade of experience. *Drugs.* 2009;69(17):2393-2414. 3. Bengtsson CD, Muldowney JA 3rd. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of valsartan in the post-myocardial infarction population. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8(11):1469-1482. 4. Yasuda T, Endoh M, Suzuki D, Yoshimura A, et al. Effects of valsartan on progression of kidney disease in Japanese hypertensive patients with advanced, predialysis, chronic kidney disease: Kanagawa Valsartan Trial (KVT). *Hypertens Res.* 2013;36(3):240-246. 5. Goossens GH, Moors CC, van der Zijl NJ, et al. Valsartan improves adipose tissue function in humans with impaired glucose metabolism: a randomized placebo-controlled double-blind trial. *PLoS One.* 2012;7(6):e39930. 6. NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2010;362(16):1477-1479.



# Valaplex®

VALSARTAN



## Máxima flexibilidad posológica

**B** Bioequivalente

Promueve la

**PREVENCIÓN TEMPRANA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR**

**Valaplex®**

VALSARTAN

	<b>80 mg</b> 30 comprimidos recubiertos
	<b>160 mg</b> 30 comprimidos recubiertos
	<b>320 mg</b> 30 comprimidos recubiertos

**Valaplex® D**

VALSARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA

	<b>80/12,5 mg</b> 30 comprimidos recubiertos
	<b>160/12,5 mg</b> 30 comprimidos recubiertos
	<b>160/25 mg</b> 30 comprimidos recubiertos

Fabricado bajo estándares internacionales de calidad y seguridad

**TEVA**  
PHARMACEUTICALS

(One Global Standard)