

Candesartan Cilexetilo

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica Hospital Universitario Reina Sofía

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Atacand[®], Parapres[®], Blopress[®] comprimidos
Presentaciones: 4 mg/100 comp, 8 mg/50 comp, 16 mg/300-500 comp
Laboratorios: Astra Zeneca, Almirall Prodesfarma y Takeda respectivamente
Grupo Terapéutico: C09CA: Antagonista de los receptores de la angiotensina II, selectivo para los receptores AT1.

2.- Solicitud:

Dr. Vallés Belsúe. Cardiología

3.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España¹:

- Hipertensión esencial
- Tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca y reducción de la función ventricular izquierda (FEVI < 40%) como tratamiento añadido a los IECA o cuando los IECA no se toleren.

Mecanismo de acción¹:

Es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, selectivo para los receptores AT1. La angiotensina II es la hormona vasoactiva principal del sistema renina-angiotensina-aldosterona e interviene en la fisiopatología de la hipertensión, insuficiencia cardíaca y otras alteraciones vasculares. Candesartan no inhibe la ECA.

Posología¹: Para insuficiencia cardíaca

La dosis inicial es de 4mg una vez al día. La titulación hasta la dosis máxima de 32mg/día o la máxima tolerada debe realizarse doblando la dosis a intervalos de al menos 2 semanas.

Ancianos (más de 65 años): Dosis similares a las del adulto

Insuficiencia renal: No se precisan ajustes de dosis.

Insuficiencia hepática: No se precisan ajustes de dosis

Niños/adolescentes: No se dispone de suficiente experiencia para recomendar su uso en esta población

Posología¹: Para hipertensión arterial

La dosis inicial es de 8mg una vez al día. La titulación hasta la dosis máxima de 32mg/día o la máxima tolerada debe realizarse doblando la dosis a intervalos de al menos 4 semanas.

Ancianos (más de 65 años): Dosis similares a las del adulto

Insuficiencia renal: La dosis inicial debe ser 4mg ajustando según respuesta.

Insuficiencia hepática: La dosis inicial debe ser 2mg ajustando según respuesta

Niños/adolescentes: No se dispone de suficiente experiencia para recomendar su uso en esta población

Farmacocinética¹:

La concentración sérica máxima se alcanza a las 3-4h de la toma, no afectándose el AUC por la comida. Se une en un 99% a proteínas plasmáticas. Se elimina principalmente inalterado en la orina y bilis, y una pequeña proporción por metabolismo hepático. Su vida media es de 9 horas

4.- Evaluación de la eficacia

Comentamos de forma resumida los ensayos más relevantes del fármaco

HIPERTENSIÓN

Estudios ALPINE²

392 pacientes de Suecia se incluyeron en este estudio de 1 año de duración. Los grupos comparadores fueron Candesartan±Felodipino vs Hidroclorotiazida±Atenolol. Después de 1 año de duración no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el efecto antihipertensivo. Sin embargo El grupo con Candesartan obtuvo mejores resultados cuando se consideraba la incidencia de novo de diabetes mellitus, así como un mejor perfil lipídico.

Estudio CLAIM³

Se trata de un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego de 8 semanas de duración en pacientes hipertensos con tensión diastólica entre 95 y 114. Se incluyeron 654 pacientes en USA y se aleatorizaron a recibir losartan 50mg/día o candesartan 16mg /día. Tras dos semanas de tratamiento la dosis se dobló a 100mg de losartan y 32 de candesartan y así continuaron las 6 semanas restantes.

Resultados: Tras esta titulación forzada de dosis Candesartan consiguió una reducción mayor de la tensión arterial de forma estadísticamente significativa, así como un mayor porcentaje de respondedores (62.4% vs 54%, p<0.05)

	Media valores basales valle (mmHg)	Media valores finales valle (mmHg)	Reducción de los valores valle (mmHg)	Reducción de los valores picos (mmHg)	Respondedores
Candesartan	152.6/100.1	139/89	13.6/10.9	15.2/11.6	62.4%
Losartan	152.0/99.9	142/91	9.8/8.7	12.6/10.1	54%

p<.001

p<0.05

Este estudio indica que la potencia antihipertensiva de candesartan es superior a losartan a dosis forzadas y en 8 semanas de tratamiento. No aporta si esto tiene implicaciones clínicas sobre morbi-mortalidad a largo plazo.

Estudio SCOPE⁴

Se trata de un estudio doble ciego, prospectivo, randomizado, en pacientes ancianos (70-89 años) hipertensos (160-179mmHg/90-99mmHg) que recibían candesartan o placebo. Los pacientes podían recibir otro tratamiento antihipertensivo de forma abierta si era necesario. El objetivo principal era evaluar si los pacientes con candesartan tenían una menor incidencia de eventos cardiovasculares, así como evaluar si hay influencia sobre la función cognitiva y la demencia. El seguimiento medio fue de 3.7 años.

Resultados: El 84% de los pacientes del grupo placebo requirieron medicación antihipertensiva. La reducción de la TA fue de 21.7/10.8mmHg en el grupo de candesartan vs 18.5/9.2 del grupo control. No se encontraron diferencias significativas en la aparición del primer episodio cardiovascular principal (muerte de origen cardiovascular, IM no fatal o ictus no fatal, 268 vs 242, p=0.19).

Sólo hubo diferencias en el % de reducción de ACVA no fatales (27.8%, p=0.004). En el global de ACVA se rozó la significación estadística. No hubo diferencias en cuanto a los infartos de miocardio y la mortalidad cardiovascular, ni tampoco en el deterioro cognitivo o en demencia.

Estudios CHARM⁵

Se trata de 3 estudios paralelos, randomizados, doble ciego y comparativos de candesartan 4-8mg/día frente a placebo en pacientes con ICC de alto riesgo. El objetivo principal en general para los 3 estudios fue la mortalidad por cualquier causa, y para cada estudio se evaluó la muerte por causas cardiovasculares y los ingresos hospitalarios por ICC.

Se incluyeron un total de 7601 pacientes que se siguieron durante una media de 37.7 meses. Para el análisis se desarrolló un modelo de ajuste por regresión de Cox que consideró covariables con influencia

Resultados: Un 23% de pacientes en el grupo de candesartan y un 25% en el de placebo murieron (p=0.032), especialmente por una reducción en el global de muertes cardiovasculares (18% vs 20%, y en el primer año principalmente). El % de ingresos fue inferior en el grupo de candesartan 20% vs 24% (p<0.0001). Como veremos a continuación, la reducción de la incidencia de muerte, especialmente la cardiovascular se observó en el grupo de VEF<40%.

La incidencia de muerte no cardiovascular fue, sin embargo, ligeramente inferior en el grupo de placebo.

El abandono del tratamiento debido a reacciones adversas o valores anormales de laboratorio fue más frecuente con candesartan. Los principales efectos adversos fueron función renal, hipotensión e hiperkalemia.

Los 3 estudios fueron:

CHARM-Alternative⁶

Se incluyeron 2028 pacientes con ICC y LVEF<40% intolerantes a IECA. La dosis se tituló de 4-8mg hasta 32mg durante 3-4 semanas. La variable principal de muerte CV+hospitalización fue inferior en el grupo de candesartan (33% vs 40%). El número de infartos fue mayor, sin embargo en el grupo de candesartan que en el de placebo (p=0.025)

La reducción del riesgo relativo conseguido de un 23% en estas variables es similar al 26% conseguido por enalapril en el ensayo clínico Study of Left Ventricular Dysfunction treatment, y en general, por los ensayos de los IECA en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, con o sin insuficiencia

cardíaca. (Losartan, en el estudio Elite II⁷, obtuvo similares resultados de mortalidad y hospitalización que su comparador, captoprilo, con mejor tolerancia que éste.)

CHARM-Added⁸

Se incluyeron 2548 pacientes con ICC y LVEF<40% tratados con IECA. La dosis se tituló de 4-8mg hasta 32mg durante 3-4 semanas. La variable principal de muerte CV+hospitalización fue inferior en el grupo de candesartan (38% vs 42%, p=0.01). En cambio, la diferencia de mortalidad total no fue significativa (p=0.105). La disfunción renal y la hiperkalemia, superiores en el grupo de candesartan, son las principales reacciones adversas, con mayor número de abandonos, que obligan a una monitorización cuidadosa de estos parámetros en los pacientes. Estos resultados son contrarios a los que valsartan obtuvo en el estudio ValHeft⁹, donde la asociación de valsartan con IECAs no mejoró la mortalidad por cualquier causa, sólo mejoraba las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

CHARM-Preserved¹⁰

Se incluyeron 3025 pacientes con ICC y LVEF>40%. La dosis se tituló de 4-8mg hasta 32mg durante 3-4 semanas. La variable principal de muerte CV fue similar en ambos grupos (170 vs 170), aunque el n° de hospitalizaciones fue inferior en el grupo de candesartan (230 vs 279). Así, la variable compuesta de muerte CV+hospitalizaciones rozó el límite de la significación estadística.

Estos 3 estudios han permitido que candesartan registre la indicación de tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca y reducción de la función ventricular izquierda (FEVI<40%) como tratamiento añadido a los IECA o cuando los IECA no se toleren. Pretende argumentar la utilidad de los ARA-II, o al menos de candesartan como medicamento añadido a la terapia estándar (IECA, diurético y/o beta-bloqueante). Sin embargo estos resultados son de cierta modestia: El estudio RALES¹¹ con espironolactona, demostró una reducción del 30% en la mortalidad total (RR=0.70, p<0.001) y otro 30% en el número de hospitalizaciones cuando se añadía al tratamiento con IECAs. La reducción de la variable combinada de muerte u hospitalización fue del 32%. A diferencia de candesartan, no se registraron como efectos adversos hipotensión y los cambios de creatinina y potasemia no tuvieron relevancia clínica. Sin embargo la espironolactona está infrutilizada. Al igual que ella, algunos ensayos con beta-bloqueantes^{12,13,14} han mostrado importantes mejoras en la mortalidad cuando se añadían al tratamiento con IECAs, superiores a las que consigue candesartan.

5. Evaluación de la seguridad¹

- Las reacciones adversas a continuación descritas proceden de los ensayos clínicos realizados. Se describen como (1-10%):
 - Sistema nervioso: cefalea, mareo, vértigo
 - Infecciones respiratorias
 - Trastornos vasculares: Hipotensión
 - Metabolismo y nutrición: Hiperpotasemia
 - Insuficiencia renal
 - Resultados analíticos: Aumentos de creatinina, urea y potasio, y descensos de sodio

Advertencias y precauciones¹

En el caso de emplearse en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización de niveles de potasio sérico y creatinina de forma periódica

Utilización en situaciones especiales¹

Embarazo¹: Candesartan no debe administrarse en el embarazo, especialmente durante el segundo y tercer trimestre, ya que la perfusión renal fetal, que depende del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se inicia durante el segundo trimestre. Los fármacos que actúan a este nivel pueden causar daños fetales, neonatales y muerte.

Lactancia: Candesartan se excreta en la leche de ratas en el período de lactación. Aunque no se conoce si pasa a la leche en humanos, debido al potencial de efectos adversos en el lactante, no se administrará durante la lactancia materna.

Interacciones¹:

No se han descrito interacciones significativas

6.- Area económica

La evaluación del coste resulta bastante complicada, por los diferentes comparadores y dosis empleadas. En la reciente indicación a considerar (insuficiencia cardíaca), la comparación directa mediante NNT no es viable, ya que los estudios no presentan el mismo comparador (losartan vs captoprilo, candesartan vs placebo) ni la población es semejante en sus características y tratamientos concomitantes.

En los estudios CHARM, la dosis media empleada a los 6 meses fueron 24mg de candesartan. En el estudio ELITE II, la dosis de losartan fue de 50mg/día.

En general, el coste para el Hospital sería

Fármaco	Coste adquisición (PVL-1%+4%)	Coste Unidad
Candesartan 8mg E/28	16.00 euros	0.57 euros
Candesartan 16 mg E/300	191.05 euros	0.63 euros
Losartan 50 mg E/500	286.81 euros	0.57 euros

A nivel ambulatorio los costes son equivalentes a las dosis de 8mg de candesartan y 50mg de losartan

7.- Discusión y Conclusiones

- Candesartan es un fármaco perteneciente al grupo de los ARA-II recientemente aprobado para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca y reducción de la función ventricular izquierda (FEVI<40%) como tratamiento añadido a los IECA o cuando los IECA no se toleren, además de para la hipertensión arterial.
- Actualmente el Hospital dispone de un gran número de fármacos antihipertensivos de diferentes grupos, con los que el manejo intrahospitalario de la hipertensión parece estar garantizado.
- Para la insuficiencia cardíaca, los resultados del estudio CHARM demuestran los beneficios de candesartan en diferentes poblaciones, incluyendo la utilización conjunta con IECAs. Otros fármacos ya han demostrado mejor eficacia en esa asociación, como espirolactona o beta-bloqueantes
- Dentro del grupo de los ARA-II, losartán y candesartán tienen la indicación de IC registrada. El Hospital ya dispone de losartán como ARA-II, que posee además las indicaciones de nefropatía diabética y profilaxis de accidentes cerebrovasculares en pacientes hipertensos con hipertrofia del ventrículo izquierdo. Además, recientemente se introdujo la asociación de losartan con hidroclorotiazida, por su sinergia y para completar así terapias combinadas.
- El Hospital dispone de un arsenal terapéutico suficiente para el manejo intrahospitalario de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca, no siendo precisa la incorporación de candesartan. Algunos trabajos publicados^{15,16} son muy críticos con las mejoras aportadas por estos fármacos, que no justifican su gran consumo dados los modestos resultados que se obtienen.
- La CFT acuerda no incluir este medicamento en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital.

8.- Bibliografía

1. Ficha técnica de Atacand® .Astra Zeneca
2. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *Journal of Hypertension* 2003, 21:1563-1574
3. Bakris G, Gradman A, Reif M et al. Antihypertensive Efficacy of Candesartan in Comparison to Losartan: The CLAIM Study. *Journal of Clinical Hypertension* 2001 Vol III (Nº1): 16-21
4. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *Journal of Hypertension* 2003, 21:875-886.
5. Pfeffer M, Swedberg K, Granger C et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *The Lancet* 2003, Vol 362: 759-766
6. Granger C, McMurray J, Yusuf S 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. *The Lancet* 2003; 362:772-776
7. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *The Lancet* 2000, 355:1582-1586

8. Mc Murray J, Óstergren J, Swedberg K 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. *The Lancet* 2003; 362: 767-771
9. Cohn JN et Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *N Eng J Med* 2001; 345:1667-1675
10. Yusuf S, Pfeffer A, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet* 2003; 362: 777-781
11. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-717
12. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) *Lancet* 1999; 353: 2001-2007
13. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9-13
14. Packer M, Fowler MB, Roecker EB et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106:2194-99
15. López A. Últimas evidencias de los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA-II): mucho ruido y pocas nueces. *BIT* 2004; 12 (3):19-26
16. Penston J. Letter to the editor. *Lancet* 2003;362:1678