

## Cartas al Editor

**Uso de olmesartán en la prevención o retraso de la nefropatía diabética: algunas consideraciones****Olmesartan for the Prevention or Delay of Diabetic Nephropathy: Some Considerations****Sra. Editora:**

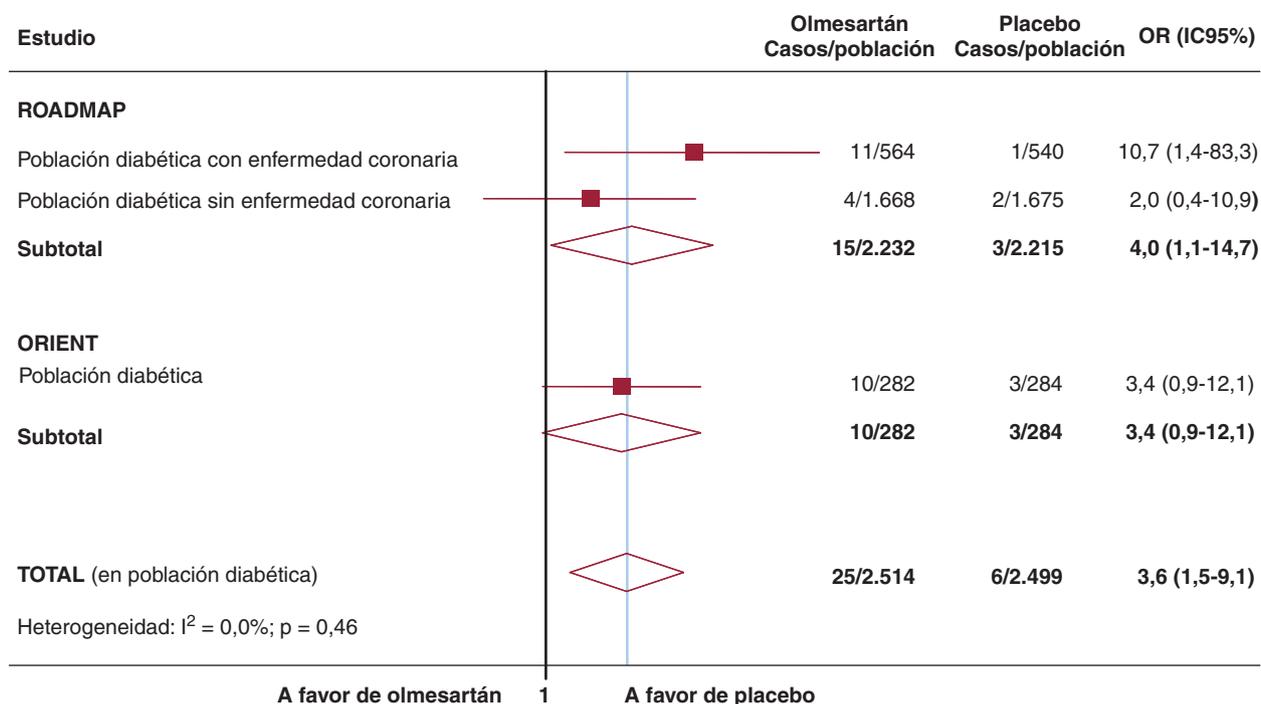
Hemos leído con gran interés la carta científica publicada recientemente en su revista por Consuegra-Sánchez et al con el título «Aumento de mortalidad asociado a olmesartán en pacientes diabéticos para la prevención o retraso de microalbuminuria: ¿es una causa de preocupación?»<sup>1</sup>. Los autores presentan un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en el que se examina el efecto conjunto de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) en la mortalidad de los pacientes con diabetes tipo 2. Sin duda, se trata de un interesante trabajo en el que se indica ausencia de riesgo de mortalidad por cualquier causa para la población diabética tratada con ARA-II, pero quisiéramos aportar algunas aclaraciones con relación a los datos presentados.

En primer lugar, el título de la carta plantea una pregunta concreta sobre olmesartán que invita a la reflexión del lector, sobre todo tras la publicación de los resultados del estudio *Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP)*<sup>2</sup>.

Sin embargo, la combinación de resultados procedentes de los cinco ensayos referidos a cuatro fármacos diferentes (irbesartán, candesartán, losartán y olmesartán) no es suficiente para contestar a la pregunta planteada.

El metaanálisis no consideró el efecto de olmesartán (ni de ningún otro ARA-II) en la mortalidad cardiovascular al sólo disponer de información sobre la mortalidad total, tal y como justifican los autores. Sin embargo, los autores si discuten brevemente los resultados observados en el estudio ROADMAP<sup>2</sup>, donde hubo un aumento de la mortalidad cardiovascular (una de las variables principales de evaluación del estudio) entre los pacientes diabéticos tratados con olmesartán.

Debido a la gran relevancia clínica que tiene la mortalidad por causa de tipo cardiovascular en esta población, hemos realizado una búsqueda complementaria en la base de datos clinicaltrials.gov con el descriptor «olmesartán». De los 85 resultados (a 5 de marzo de 2012), encontramos dos ensayos clínicos aleatorizados adicionales ya finalizados (estudios NCT00362960 y NCT00141453: *Olmesartan Reducing Incidence of Endstage renal disease in diabetic Nephropathy Trial [ORIENT]*)<sup>3,4</sup> que evaluaron el efecto de olmesartán en pacientes diabéticos con o sin proteinuria, enfermedad renal y/o enfermedad cardiovascular. Tan sólo uno de ellos se ha publicado ya (ORIENT)<sup>3</sup>. Los datos combinados de ambos estudios (ROADMAP y ORIENT) permiten observar un incremento en la mortalidad cardiovascular asociada a olmesartán (25 casos; 1%) respecto a placebo (6 casos; 0,2%) (*odds ratio* = 3,6; intervalo de confianza del 95%, 1,5-9,1) (figura). Es particularmente significativo el hecho de que en el estudio ROADMAP el riesgo de muerte cardiovascular fuera 10 veces mayor en los pacientes diabéticos tratados con olmesartán que presentaban antecedentes de enfermedad coronaria (figura). A la vista de estos datos, y como respuesta a la pregunta planteada por Consuegra-Sánchez et al, los resultados de ambos estudios no son en absoluto tranquilizadores. Cabe destacar que, en el estudio



**Figura.** Mortalidad cardiovascular asociada a olmesartán: ROADMAP y ORIENT. Para combinar los resultados de los estudios, se utilizó un modelo de efectos fijos ponderando por el inverso de la varianza. No se encontró heterogeneidad significativa entre estudios ( $I^2 = 0,0\%$ ). IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

ROADMAP, aproximadamente el 49% (n = 2.163) de los pacientes diabéticos eran normotensos y/o hipertensos controlados (con al menos otro factor de riesgo cardiovascular) al inicio del estudio. Por último, en este sentido quisiéramos recordar que en España olmesartán está autorizado exclusivamente para el tratamiento de la hipertensión arterial<sup>5</sup>.

#### Nota

Las opiniones expresadas en esta carta son responsabilidad de los autores, por lo que no reflejan necesariamente el punto de vista de los organismos en los que trabajan.

#### Agradecimientos

Los autores quieren expresar su agradecimiento a Pilar Rayón, por su colaboración y sus comentarios.

Ferrán Catalá-López\*, Gloria Martín-Serrano, Miguel A. Maciá y Dolores Montero

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Madrid, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [ferran\\_catala@hotmail.com](mailto:ferran_catala@hotmail.com) (F. Catalá-López).

On-line el 17 de mayo de 2012

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Consuegra-Sánchez L, Sanchis J, Núñez J, Cascón JD, Villegas M, Picó F. Aumento de mortalidad asociado a olmesartán en pacientes diabéticos para la prevención o retraso de microalbuminuria: ¿es una causa de preocupación? Rev Esp Cardiol. 2012;65:378-80.
2. Haller H, Ito S, Izzo Jr JL, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al.; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2011;364:907-17.
3. Imai E, Chan JC, Ito S, Yamasaki T, Kobayashi F, Haneda M, et al.; ORIENT study investigators. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. Diabetologia. 2011;54:2978-86.
4. Imai E, Ito S, Haneda M, Chan JC, Makino H; ORIENT Investigators. Olmesartan reducing incidence of endstage renal disease in diabetic nephropathy trial (ORIENT): rationale and study design. Hypertens Res. 2006;29:703-9.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Ficha técnica de Olmetec® (olmesartán medoxomilo) [citado 5 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65496&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2011.05.024>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.04.002>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.03.006>

#### Uso de olmesartán en la prevención o retraso de la nefropatía diabética: algunas consideraciones. Respuesta

#### Olmesartan for the Prevention or Delay of Diabetic Nephropathy: Some Considerations. Response

#### Sra. Editora:

Agradecemos la carta de Catalá-López et al en respuesta a nuestro artículo recientemente publicado<sup>1</sup>. En efecto, un riesgo relativo > 3 en el brazo de intervención para mortalidad cardiovascular combinando los estudios *Randomized Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP)*<sup>2</sup> y *Olmesartan Reducing Incidence of Endstage renal disease in diabetic Nephropathy Trial (ORIENT)*<sup>3</sup> no resulta tranquilizador. Además, nos parece interesante que los autores nos recuerden a los clínicos que olmesartán está autorizado «exclusivamente» para el tratamiento de la hipertensión arterial, algo especialmente relevante teniendo en cuenta que las observaciones de aumento de riesgo de muerte cardiovascular se centran en sujetos diabéticos, fundamentalmente normotensos, para prevenir la nefropatía diabética.

Sin embargo, queremos hacer notar las siguientes consideraciones a las señaladas por Catalá-López et al. Primero, nuestro estudio incluyó todos los artículos publicados hasta el 30 de abril de 2011 que cumplieran una serie de condiciones explicadas en detalle en el manuscrito original<sup>1</sup>. Los resultados del estudio ORIENT<sup>3</sup> se publicaron online (PubMed) 6 meses más tarde. Nuestra estrategia de incluir sólo estudios publicados en repertorios es la que se utiliza con mayor frecuencia en revisiones sistemáticas. Segundo, las observaciones de nuestro metaanálisis nos parecen relevantes a pesar de que, como señalan Catalá-López et al, no contestaron completamente al interrogante planteado. La microalbuminuria persistente es un signo precoz de nefropatía en el diabético tipo 2, y su presencia se asocia a ocurrencia de macroalbuminuria y enfermedad renal terminal<sup>4</sup>. A su vez se

acepta que frenar la progresión hacia la enfermedad renal terminal (p. ej., mediante la reducción de la excreción urinaria de albúmina) puede cambiar favorablemente el pronóstico vital. En esta línea, se han dedicado muchos esfuerzos a los fármacos bloqueadores del receptor tipo 1 de la angiotensina II, y resulta paradójico que una intervención que es capaz de reducir significativamente la incidencia de microalbuminuria en algo más de 3 años también se acompañe de un balance desfavorable en términos de mortalidad. Una observación similar —desfavorable— ocurrió en el estudio *Irbesartan Patients with Diabetes And MicroAlbuminuria (IRMA-2)*<sup>5</sup>. Así, consideramos que nuestro metaanálisis fue pertinente al evaluar en conjunto «tendencias» observadas en al menos dos estudios previos<sup>2,5</sup>. Finalmente, un efecto general neutro en mortalidad total como el que obtuvimos (riesgo relativo = 1,04) en los pacientes con tratamiento activo también es para nosotros una causa, si no de preocupación, al menos de reflexión.

Luciano Consuegra-Sánchez<sup>a,\*</sup>, Julio Nuñez<sup>b</sup>, Francisco Picó<sup>a</sup> y Juan Sanchis<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Santa Lucía, Cartagena, Murcia, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [lconsue@gmail.com](mailto:lconsue@gmail.com) (L. Consuegra-Sánchez).

On-line el 11 de mayo de 2012

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Consuegra-Sánchez L, Sanchis J, Núñez J, Cascón JD, Villegas M, Picó F. Aumento de mortalidad asociado a olmesartán en pacientes diabéticos para la prevención o retraso de la microalbuminuria: ¿es una causa de preocupación? Rev Esp Cardiol. 2012;65:378-80.