

Olmesartan no debe utilizarse para prevenir o retrasar la microalbuminuria: podría aumentar la mortalidad cardiovascular

Haller H, Ito S, Izzo JL, Januszewicz A, Katayama S, Menne J et al. Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2011;364:907-17

Pregunta de investigación:

¿Un tratamiento con olmesartan, previene/retrasa la microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 2 aún normoalbuminúricos?

Método:

Diseño: Ensayo Clínico Aleatorizado Cruzado

Aleatorización: Listado generado por un programa que genera una secuencia randomizada de asignación 1:1.

Enmascaramiento: Doble ciego

Seguimiento: Media de seguimiento 3,2 años

Ámbito: 262 centros de 19 países europeos

Pacientes: 4.449 pacientes diabéticos tipo 2 sin microalbuminuria (18-75 años de edad). El 97,7% de los pacientes tienen al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional a la diabetes.

La microalbuminuria se define como un ratio albúmina/creatinina de más de 35 en mujeres o más de 25 en hombres (midiendo la albúmina en mg y la creatinina en gramos).

Los pacientes sólo se incluyen si $HbA_{1c} \geq 6,5\%$.

Se excluyen pacientes con enfermedad renal, nefrectomía, trasplante renal o diálisis. Otros criterios de exclusión fueron: infarto, ictus, accidente isquémico transitorio, revascularización o reperfusión miocárdica en los 6 meses anteriores al estudio; empleo de IECA o ARA-II en los 6 meses previos al estudio, HTA si $TAS > 200$ mm Hg y $TAD > 110$ mm Hg.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA III-IV), bradicardia (<50 pulsaciones/minuto) o hiperlipidemia severa (>400 mg/dL), también fueron excluidos.

Intervenciones: Olmesartan 40 mg día o placebo. Si la HTA supera 130/80 mm Hg, se añaden antihipertensivos para su control (excluyendo ARA-II ó IECAs).

Variables resultado principal: Tiempo hasta el comienzo de la microalbuminuria.

Variables secundarias: eventos cardiovasculares y renales fatales o no fatales.

Sujetos analizados: Análisis por intención de tratar que incluye 4.447 de los 4.449 que se randomizaron.

Resultados:

El estudio se finaliza a los 3,2 años una vez alcanzado un preespecificado número de eventos de microalbuminuria (antes de los 5 años estimados para ello). La HTA durante el período de seguimiento fue de 125,7/74,3 mm Hg en el grupo de olmesartan y 128,7/76,2 mm Hg en el grupo del placebo.

Aparecieron 178 (8,2%) casos de albuminuria con olmesartán y 210 (9,8%) con placebo: RR 0,77(0,63-0,94) NNT=63.

El número de pacientes que duplicó las cifras de creatinina fue el mismo en cada grupo.

Efectos adversos: No existieron diferencias entre grupos.

RESULTADOS

	Olmesartan (n=2.160)	Placebo (n=2.139)
Tiempo hasta la aparición de microalbuminuria	722 días* *RR 0,75 (IC 95% 0,62-0,92)	576 días*
Muerte cardiovascular	0,7% RR: 4,94 (IC 95% 1,43-17,06) NNH=167	0,1%

RR: riesgo relativo

NNH: número necesario para provocar un evento

Conclusión de los autores:

Olmesartan retrasa la aparición de microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 2.

Fuente de financiación: Daiichi Sankyo Pharma.

Comentario:

La nefropatía diabética es la causa más común de insuficiencia renal. El tratamiento antihipertensivo enlentece la progresión de la enfermedad. IECAs y algunos ARA-II (losartan e irbesartan) han demostrado beneficios específicos en cuanto a protección renal en pacientes diabéticos (reducción de la microalbuminuria), independientemente de la reducción de las cifras de HTA¹. Un metanálisis pone de manifiesto que aparte de esto, los IECAs reducen mortalidad en los pacientes con nefropatía diabética cosa que no hacen los ARA-II².

El estudio que nos ocupa (ROADMAP) demuestra que olmesartan retrasa la aparición de microalbuminuria, pero no mejora la función renal: las cifras de creatinina se duplican tanto en el grupo de olmesartan como en el de placebo. Existe también la limitación de que el grupo control sea placebo y que en él no se puehan utilizar los IECAs para controlar la HTA.

En el estudio ROADMAP olmesartan parece aumentar la mortalidad de origen cardiovascular. Aunque el estudio en sí no fue diseñado para evaluar éste fenómeno conviene ser cautelosos. En otro estudio llevado a cabo en pacientes con nefropatía diabética (ORIENT)³ también se apuntaba hacia una mayor mortalidad de causa cardiovascular con olmesartan (10 vs 3) (en éste caso sin alcanzar significación estadística por el pequeño número de pacientes incluido). Estudios con otros ARA-II no se han asociado con éste aumento de mortalidad.

La FDA a la luz de éstos resultados ha emitido una alerta en la cual no recomienda olmesartan para el tratamiento o prevención de microalbuminuria en pacientes diabéticos⁴, manteniendo un beneficio favorable para la HTA.

MENSAJE PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA: Olmesartan no debe emplearse para prevenir, retrasar o tratar la microalbuminuria en pacientes diabéticos. Los IECAs continúan siendo el tratamiento de elección.

Bibliografía:

1. Chronic kidney disease: early identification and management in adults in primary and secondary care. NICE clinical guideline 73 (2008). Disponible en: www.nice.org.uk/CG073/fullguideline.

2. Strippoli GFM, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. BMJ, doi:10.1136/bmj.38237.585000.7C (published 30 September 2004).

3. Imai E, Ito S, Handed M, Chan JC, Makino H. Olmesartan Reducing Incidence of Endstage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT). Hypertens Res 2006;29:703-9.

4. Benicar (olmesartan): Ongoing Safety Review. FDA U.S.

Disponible en:

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm215249.htm>

Cumple 20 de los 22 criterios CONSORT.

Términos Mesh: Olmesartan, diabetic nephropathy, microalbuminuria

Autores: Juan Rodríguez Castilla (Servicio Andaluz de Salud), Carlos Barreda Vázquez (Servicio Madrileño de Salud) y Daniel Palma Morgado (Servicio Andaluz de Salud)