



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

Comunicado de la FDA sobre la Seguridad de los Medicamentos

Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: No es concluyente el análisis de la FDA de riesgos cardiovasculares para diabéticos que toman el medicamento para la hipertensión olmesartán; se requieren actualizaciones a la etiqueta

Esta información se hace a manera de seguimiento del [Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251268.htm): Actualización sobre el análisis de seguridad de Benicar (olmesartán) y eventos cardiovasculares [LINK TO <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251268.htm>]

Anuncio de seguridad

[6-24-2014] La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) ha completado un análisis de seguridad y no ha encontrado pruebas claras de mayores riesgos cardiovasculares relacionados con el uso del medicamento olmesartán para la presión arterial en pacientes diabéticos. Como resultado, nuestras recomendaciones para el uso de olmesartán (Benicar, Benicar HCT, Azor, Tribenzor y medicamentos genéricos) seguirá siendo la misma, pero requeriremos que se incluya información sobre algunos de los estudios en las etiquetas de medicamentos. Los pacientes deben consultar con sus profesionales de la salud si tienen alguna pregunta.

Es importante tomar olmesartán y otros medicamentos para la presión arterial debido a que la presión arterial no controlada aumenta el riesgo de problemas cardiovasculares como enfermedades del corazón y derrames o apoplejía, además de fallo renal y otros problemas de salud. No deje de tomar olmesartán ni otros medicamentos para la presión arterial sin primero consultar con su profesional de la salud.

Motivados por los resultados del estudio ROADMAP (**R**andomized **O**lmesartan and **D**iabetes **M**icroalbuminuria **P**revention)¹, examinamos varios estudios adicionales. ROADMAP examinó los efectos de olmesartán en pacientes con diabetes de tipo 2 para ver si olmesartán podía retrasar el daño a los riñones. El estudio detectó inesperadamente un riesgo más alto de muertes cardiovasculares en el grupo de olmesartán en comparación con el grupo que tomó un placebo o tableta de azúcar. Sin embargo, el riesgo de un ataque al corazón no fatal era más bajo en pacientes tratados con olmesartán.

También analizamos un extenso estudio epidemiológico de pacientes de Medicare. Si bien los datos del estudio ROADMAP y el de Medicare han indicado que una dosis alta de olmesartán puede aumentar el riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos, cuando se toma en cuenta los datos de todos los estudios, los resultados no son concluyentes. En general, determinamos que estos estudios no indican claramente un riesgo cardiovascular más alto. Por lo tanto, la evidencia

colectiva disponible en este momento no respalda cambiar nuestras recomendaciones sobre el uso de olmesartán ni respalda recomendar que los pacientes con diabetes eviten usarlo.

Olmesartán es un tipo de medicamento para la presión arterial llamado antagonista o bloqueador de receptores de angiotensina (ARB por su sigla en inglés). En el 2013, hubo aproximadamente 1,8 millones de pacientes a los que se dispensó una receta médica para productos que contienen olmesartán en farmacias minoristas ambulatorias en Estados Unidos.²

La FDA publicó previamente dos comunicados sobre la seguridad de los medicamentos respecto a este asunto. El primero, en junio del 2010, describió el análisis en curso de olmesartán y eventos cardiovasculares [[link to http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm215222.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm215222.htm)]. El segundo fue una actualización del comunicado de seguridad de los medicamentos en abril del 2011 [[link to http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251268.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251268.htm)]

Instamos a los profesionales de la salud y a los pacientes a que reporten efectos secundarios del uso de olmesartán al programa MedWatch de la FDA usando la información en la sección “Contáctenos” en la parte inferior de la página.

Información adicional para pacientes

- La FDA considera que los beneficios de olmesartán en pacientes con presión arterial alta superan los riesgos potenciales.
- No suspenda su tratamiento con olmesartán a no ser que se lo indique su profesional de la salud. La presión alta no controlada aumenta el riesgo de problemas cardiovasculares como enfermedades del corazón y derrames o apoplejía, como también fallo renal (problemas de los riñones) y otros problemas de salud.
- Consulte con su profesional de la salud si tiene alguna inquietud sobre olmesartán.
- Reporte cualquier efecto secundario del uso de productos con olmesartán al programa MedWatch de la FDA usando la información en la sección “Contáctenos” en la parte inferior de la página.

Resumen de datos

FDA has completado un análisis de seguridad de olmesartán y riesgos cardiovasculares que fue motivado por los resultados del estudio ROADMAP (**R**andomized **O**lmesartan and **D**iabetes **M**icroAlbuminuria **P**revention) y **O**RIENT (**O**lmesartan **R**educing **I**ncidence of **E**nd Stage **R**enal Disease in **D**iabetic **N**ephropathy **T**rial). Estos estudios indicaron que una dosis alta de olmesartán puede aumentar el riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos.^{1,3}

La diabetes causa daño a los riñones en algunos pacientes, y una de sus manifestaciones puede ser la microalbuminuria. El objetivo de ROADMAP era demostrar que olmesartán retrasaba el inicio de microalbuminuria en pacientes con diabetes. El estudio examinó el uso de olmesartán (40 mg diarios) en comparación con un placebo en pacientes con diabetes de tipo 2 que no tenían microalbuminuria. Los pacientes debían tener por lo menos un factor de riesgo de enfermedad

cardiovascular, además de diabetes.¹ El estudio logró su objetivo principal al demostrar que olmesartán causa un retraso en el inicio de microalbuminuria, pero olmesartán no tenía un efecto beneficioso en la función de los riñones. El estudio también descubrió un número más alto de muertes cardiovasculares en el grupo de olmesartán (15 en los grupos de olmesartán en comparación con tres en el grupo con placebo, cociente de riesgo [*hazard ratio* o HR] 4,9, intervalo de confianza de 95%: 1,4 a 17) y una tendencia a más derrames, lo cual fue motivo de preocupación. Las muertes cardiovasculares en los pacientes tratados con olmesartán fueron principalmente muertes cardíacas súbitas e infartos fatales del miocardio. Por otra parte, hubo una tendencia a un número menor de infartos no fatales del miocardio en el grupo de olmesartán.

ORIENT fue un estudio mucho más limitado que ROADMAP. Se realizó en un grupo de pacientes con diabetes más avanzada y también mostró un riesgo más alto de mortalidad cardiovascular con olmesartán.³ Sin embargo, tras examinar los resultados de ORIENT, concluimos que no había evidencia contundente de riesgo cardiovascular. Cuando se consideraron detenidamente las causas de muerte y se excluyeron del análisis las muertes que ocurrieron más de 30 días después de la última dosis, no hubo diferencia en la mortalidad de los dos grupos.

El descubrimiento de mayor riesgo de muerte cardiovascular en ROADMAP fue inusual y sorprendente. Se ha descubierto que los bloqueadores de receptores de angiotensina (ARB por su sigla en inglés) como olmesartán y otros medicamentos que atenúan los efectos del sistema renina-angiotensina (RAS por su sigla en inglés) tienen efectos cardiovasculares beneficiosos. A fin de comprender mejor el significado de las conclusiones, examinamos otros estudios, incluyendo estudios de observación, usando datos de Medicare y Clinical Practice Research Datalink (CPRD por sus siglas en inglés), un metaanálisis a nivel de paciente realizado por el fabricante, además de un estudio de observación realizado por el fabricante. A continuación se presenta un resumen de estos estudios y una selección de los resultados.

Un estudio de observación más extenso (más de 300.000 años-paciente) de pacientes de Medicare de por lo menos 65 años examinó la tasa de muertes en pacientes que tomaban olmesartán en comparación con otros ARB.⁴ En un grupo específico de pacientes diabéticos —pacientes que recibieron solamente la dosis más alta de olmesartán (40 mg diarios) durante más de seis meses— se vinculó olmesartán con un riesgo más alto de muerte (HR 2,0, 95% de intervalo de confianza del: 1,1 a 3,8) en comparación con pacientes similares que estaban tomando otros bloqueadores de receptor de angiotensina. Por otro lado, el mismo análisis en pacientes no diabéticos descubrió que una dosis alta de olmesartán estaba vinculada con un riesgo más bajo de muerte (HR 0,46, 95% de intervalo de confianza del: 0,24 a 0,86) en comparación con pacientes similares que tomaban otros ARB. Es difícil conciliar los resultados contradictorios en pacientes diabéticos y no diabéticos, y generan incertidumbre sobre la credibilidad de las conclusiones en ambos grupos. Es más, no se encontraron diferencias entre los grupos que recibieron dosis más bajas de olmesartán y los grupos que recibieron otros bloqueadores de angiotensina o en los que recibieron tratamiento durante menos de seis meses.

Un estudio en CPRD, una base de datos de historias médicas anonimizadas y longitudinales de atención primaria en el Reino Unido, comparó los resultados de los usuarios de dosis altas de olmesartán con los usuarios de dosis altas de otros ARB (más de 58.000 pacientes) y descubrió

un riesgo numéricamente mayor vinculado con una dosis alta de olmesartán de muertes generales y de infartos agudos del miocardio;⁵ sin embargo, la diferencia no fue significativa en términos estadísticos. No se evaluaron muertes cardiovasculares específicamente, y el número de pacientes en el subgrupo diabético que fue tratado con una dosis alta de olmesartán fue muy reducido.

El fabricante de Benicar, Daiichi-Sankyo, también realizó un metaanálisis a nivel de paciente que incluyó estudios de olmesartán comparados con placebo o elemento activo de comparación, con una duración de por lo menos 28 días (más de 7.500 años-paciente de datos; no se publicaron los resultados), y la FDA analizó dichos resultados. Cuando no se incluyó ROADMAP ni ORIENT en el análisis, no hubo diferencia significativa entre olmesartán y los grupos de comparación con respecto a muerte cardiovascular o mortalidad total, si bien el metaanálisis no pudo evaluar a los pacientes con diabetes o pacientes que recibían una dosis alta de olmesartán.

Daiichi-Sankyo también realizó un estudio de observación usando una base de datos de seguros comerciales que incluyó dos comparaciones: olmesartán en comparación con otros ARB (más de 75.000 años-paciente) y olmesartán en comparación con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) (más de 80.000 años-paciente).⁶ Los inhibidores de ACE surten efecto por medio de un mecanismo que es similar pero no idéntico al de los ARB. Para tanto la población en general como el subgrupo de pacientes con diabetes (definido por el uso concomitante de medicamentos hipoglucémicos) no se vinculó a olmesartán con un riesgo mayor de muerte. No se evaluaron los efectos en los pacientes tratados con una dosis alta de olmesartán (diabéticos o no diabéticos). El número de muertes cardíacas súbitas en el subgrupo diabético que tomaba olmesartán fue más alto en ambas comparaciones, pero no podemos tener certeza de su implicancia porque se basó en un número muy pequeño de sucesos.

En general, estos datos generan preocupación sobre un posible riesgo cardiovascular más elevado con el uso de una dosis alta de olmesartán en pacientes diabéticos. Entre los estudios que se analizaron para evaluar la conclusión observada en ROADMAP, el estudio más extenso de Medicare fue el único estudio en el que se analizó al subgrupo de interés, esto es, pacientes diabéticos que tomaban una dosis alta de olmesartán. Los resultados parecen respaldar la conclusión en ROADMAP; sin embargo, hay inquietud sobre la credibilidad de los resultados del estudio de Medicare debido a las discrepancias en los resultados en diabéticos y no diabéticos. La observación de una gran *disminución* en la supervivencia de pacientes con diabetes que toman una dosis alta de olmesartán, junto con un gran *aumento* en la supervivencia de pacientes no diabéticos que toman olmesartán —todo esto en relación con otros medicamentos del mismo tipo— no es una conclusión plausible.

Referencias

1. Haller H, Ito S, Izzo JL, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2011; 364: 907-17.
2. IMS, Vector One®: Total Patient Tracker (TPT) Databases. Year 2013. Extracted May 2014.

3. Imai E, Chan JC, Ito S, et al. 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. Graham DJ, Zhou EH, McKean S, et al. Cardiovascular and mortality risk in elderly Medicare beneficiaries treated with olmesartan versus other angiotensin receptor blockers. *Pharmacepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 331-9.
5. Zhou EH, Gelperin K, Levenson MS, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, or death in patients initiating olmesartan or other angiotensin receptor blockers - a cohort study using the Clinical Practice Research Datalink. *Pharmacepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 340-7.
6. Walker AM, Liand C, Clifford CR, et al. Cardiac mortality in users of olmesartan, other angiotensin-receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 348-56.