

REEVALUACIÓN DE OLMESARTÁN

Beneficio-riesgo. Nuevas evidencias

Sánchez Serrano JL, Gómez Lluch MT

Servicio de Farmacia Hospital Mancha Centro. Gerencia de Atención Integrada de Alcázar de San Juan

Olmesartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), comercializado para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Este medicamento y su asociación con amlodipino fueron ya objeto de evaluación en anteriores hojas del SESCAM^{1,2}, pero a la vista de los últimos estudios, donde se observa un aumento de las reacciones adversas y la falta de pruebas de eficacia sobre eventos cardiovasculares o la mortalidad, se plantea la necesidad de realizar una reevaluación de éste y sus asociaciones y establecer su posicionamiento en relación a otras alternativas terapéuticas.

INDICACIONES

Olmesartán medoxomilo está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) esencial.³ También se encuentra disponible asociado a antagonistas de calcio (amlodipino) y/o diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida), para aquellos pacientes donde la monoterapia no es suficiente.

POSOLOGÍA

La dosis inicial recomendada en monoterapia es de 10 mg una vez al día. En pacientes en los que la presión arterial (PA) no se controle adecuadamente con la dosis anterior, se podrá incrementar a 20 mg al día, como dosis óptima. Si se requiere una reducción adicional de la PA, la dosis podrá aumentarse hasta **un máximo de 40 mg al día** o añadirse hidroclorotiazida o amlodipino al tratamiento.^{3,4}

La dosis máxima en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina (ClCr) de 20-60 ml/min) es de 20 mg/día, no recomendándose el uso en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr<20 ml/min).

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Olmesartán medoxomilo es un profármaco que se activa tras su administración oral, siendo un potente antagonista selectivo de los receptores de la angiotensina II (tipo AT1). El antagonismo selectivo de los receptores AT1 produce aumento de los niveles plasmáticos de renina y angiotensina, así como disminución de las concentraciones plasmáticas de aldosterona, inhibiendo los efectos vasoconstrictores,

la reabsorción de sodio a nivel renal y la remodelación vascular.

Cuando se trata de una asociación, el mecanismo de acción es dual, añadiéndose a lo anterior un efecto antihipertensivo aditivo disminuyendo así la PA en mayor grado que cada componente por separado.

Después de la administración oral de olmesartán sus concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 1,5-2 horas, con una semivida de eliminación comprendida entre las 10 y 15 horas tras su administración. Tras la administración continuada se alcanzan concentraciones plasmáticas estables a los 7-8 días. El efecto antihipertensivo se evidencia a las 2 semanas del inicio, alcanzando su punto máximo aproximadamente a las 8 semanas, factor a tener en cuenta antes de realizar una modificación del tratamiento.

EFICACIA

La eficacia de olmesartán solo o en asociación se ha estudiado en varios Ensayos Clínicos (EC), comparados con placebo y comparativos. El criterio primario de eficacia utilizado en la mayoría de los EC ha sido el cambio medio en la PA.

El estudio observacional WIN OVER⁵ publicado en 2014 con 8.940 pacientes, tenía como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de olmesartán. La variable principal fue la reducción de la PA a los 3 y 6 meses tras el inicio del tratamiento, lo cual se consiguió de forma estadísticamente significativa. Sólo el 0,08% de los pacientes sufrieron algún efecto adverso, concluyendo que olmesartán en monoterapia

es una terapia efectiva y bien tolerada sin serios efectos adversos.

En el estudio COACH⁶, estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo que incluyó 1.940 pacientes con hipertensión moderada o severa, se estableció como variable principal la disminución de la presión diastólica de PA base a la semana 8, demostrando de forma estadísticamente significativa que la combinación de olmesartán/amlodipino conseguía una reducción de la dosis dependiente, superior a los componentes en monoterapia. La terapia combinada fue bien tolerada y asociada con una menor incidencia de edema comparado con la monoterapia de amlodipino a altas dosis.

En otro ensayo publicado por Sohn y colaboradores en 2.015 con 662 pacientes, se evaluó la eficacia y seguridad de la combinación olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida en aquellos pacientes no controlados con la terapia dual olmesartán/hidroclorotiazida, obteniendo resultados favorables de forma significativa.⁷

Sin embargo, la asociación con otros antihipertensivos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o aliskirén no han demostrado estos resultados favorables.³

En el estudio ROADMAP⁸, cuyo objetivo principal fue analizar si el tratamiento con olmesartán comparado frente a placebo previene o retrasa la aparición de microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo II y normoalbuminuria, mostró una reducción significativa de la microalbuminuria de nueva aparición en los pacientes sometidos a un tratamiento más. Dicho objetivo se constató con un nivel de eficacia similar al observado con los IECA, pero se refleja una mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares y de la mortalidad en el grupo de pacientes con cardiopatía isquémica previa.

SEGURIDAD

Los resultados inesperados de riesgo más elevado de muerte cardiovascular con olmesartán que con placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, procedentes del estudio ROADMAP⁸, así como los resultados obtenidos en el estudio ORIENT⁹ en pacientes con nefropatía diabética, motivaron revisiones sobre la seguridad cardiovascular de olmesartán en estos pacientes. Sin embargo, tanto en la revisión realizada por la FDA¹⁰ como en el metaanálisis llevado a cabo por Wang et al¹¹ se concluye que no existen evidencias claras de mayor riesgo cardiovascular relacionadas con el uso de olmesartán en pacientes diabéticos.

Desde 2012 se han notificado efectos secundarios graves a olmesartán, tales como: enteropatía *sprue-like* que cursa con diarrea crónica y pérdida de peso con diarrea abundante, dolores abdominales e incluso insuficiencia renal secundaria a la diarrea¹² la cual aparece después de meses o años de tratamiento y que, de momento, no se ha descrito con otros ARA-II. Tras estos datos, la FDA emitió una alerta advirtiendo cambios en la ficha técnica de olmesartán, en la cual hacían referencia a estos efectos secundarios, manteniendo un beneficio favorable para la HTA, y concluyendo que dicha enteropatía se asociaba a olmesartán y no al resto de ARAII.¹³

Un estudio de cohortes publicado en 2016, investigó el riesgo de hospitalización por malabsorción intestinal asociada a olmesartán en comparación con otros IECAS y ARA-II. Se incluyeron 4.546.680 pacientes sin hospitalización previa por malabsorción intestinal, sin pruebas serológicas positivas para la enfermedad celíaca y sin recetas para productos libres de gluten.¹⁴ La variable principal fue la incidencia de hospitalización con diagnóstico al alta de malabsorción. En comparación con IECA, la proporción de la tasa ajustada de hospitalización con diagnóstico al alta de malabsorción intestinal fue 2,49 (IC95% 1,73 a 3,57 p<0,0001) en usuarios de olmesartán. No hubo diferencias significativas en los tratados durante menos de un año, RR=0,76 (IC95% 0,39 a 1,49; p= 0,43). En exposiciones más largas, entre 1 y 2 años, sí hubo un mayor riesgo RR=3,66 (IC95% 1,84 a 7,29 p<0,001) y aumentó hasta RR=10,65 (IC95% 5,05 a 22,46, p <0,0001) en los tratados con olmesartán durante más de dos años. Además, en comparación con IECA, la proporción de la tasa ajustada de hospitalización por enfermedad celíaca fue de 4,39 (IC95%: 2,77 a 6,96, p<0,0001) en los usuarios de olmesartán y aumentó con la duración del tratamiento.¹⁴

Desde Enero de 2017, Francia lo ha excluido de la financiación debido a la falta de pruebas de eficacia sobre los eventos cardiovasculares (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) o la mortalidad y también por las reacciones adversas anteriormente mencionadas¹⁵

LUGAR EN TERAPÉUTICA

En cuanto a las estrategias de tratamiento de la HTA y la elección de los medicamentos, la evidencia indica que el principal aspecto beneficioso de dicho tratamiento es la reducción de la PA en sí, independientemente del principio activo empleado¹⁴. Diuréticos, betabloqueantes, antagonistas del calcio, IECA y ARA-II son todos adecuados y recomendados, ya sea como monoterapia o en

combinación.¹⁶ Entre los fármacos que actúan sobre el Sistema Renina Angiotensina, los IECA se sitúan en primera línea¹⁶ y sólo en caso de intolerancia serán de elección los ARA-II, ya que ningún ARA-II ha demostrado ser superior a los IECA en las indicaciones evaluadas. Dentro de los ARA-II, a pesar de existir alguna diferencia en cuanto a propiedades farmacocinéticas, éstas no se traducen en diferente eficacia o seguridad en cuanto a reducir las cifras de PA se refiere, por lo que sería posible el intercambio terapéutico. De ellos, losartán, valsartán e irbesartán se consideran de elección por tener mayor experiencia de uso, más indicaciones autorizadas y menor coste.

El papel del olmesartán, solo y en asociación, debe considerarse dentro de los ARA-II entre las últimas opciones, dado que no ha mostrado ser más eficaz que otros y se ha asociado a reacciones adversas potencialmente graves.

CONCLUSIONES

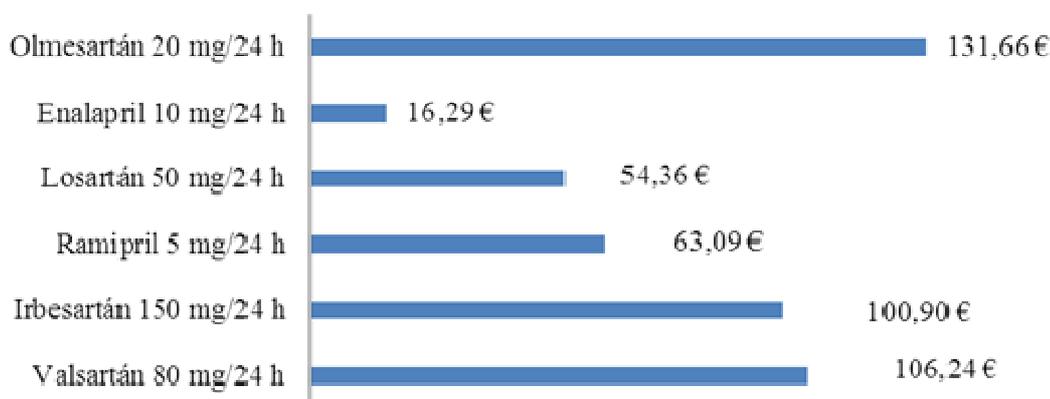
1. Olmesartán no ha demostrado ser más eficaz en la reducción de la tensión arterial que el resto de ARA-II.
2. Produce enteropatía sprue-like, efecto adverso grave, que conduce a diarrea crónica y pérdida de peso en ausencia de otras etiologías aparentes y motiva a suspender inmediatamente el tratamiento y no volver a reiniciarlo.
3. En su indicación autorizada, es preferible utilizar un IECA, y en caso de no ser tolerado, optar por otro ARA-II como el losartán.

Presentaciones: Olmesartán 10, 20,40 mg.

Grupo terapéutico: C09CA. Antagonistas angiotensina II solos.

Condiciones de dispensación: Receta Médica. Aportación reducida.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO



Fuente: datos oficiales web del Ministerio de Sanidad (<https://www.msssi.gob.es/profesionales/nomenclator.do>)

BIBLIOGRAFIA

1. Hoja evaluación de medicamentos de Castilla-La Mancha. Olmesartán medoxomilo. Vol. VI, N°8 año 2005.
2. Hoja evaluación de medicamentos de Castilla-La Mancha. Amlodipino y olmesartán en asociación. Vol. XI, N°9 año 2010.
3. Ficha técnica de Olmetec® (Olmesartánmedoxomilo). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>.
4. Fichas técnicas de Olmetec®, Sevikar® y Sevikar HCT®. Disponibles en: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>
5. Kumbha DK, Kumar S, Reddy YV, Trailokya A, Naik M. WIN OVER study: Efficacy and safety of olmesartan in Indian hypertensive patients: results of an open label, non-comparative, multicentric, post marketing observational study. Indian Heart J. 2014, 6(3):340-4.
6. Chrysant SG, Melino M, Karki S, Lee J, Heyrman R. The combination of olmesartan medoxomil

- and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8 week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther.* 2008;30:587-604.
7. Sohn IS, Kim CJ, Oh BH, Hong TJ, Park CG, Kim BS et al; Efficacy and Safety Study of Olmesartan Medoxomil, Amlodipine, and Hydrochlorothiazide Combination Therapy in Patients with Hypertension Not Controlled with Olmesartan Medoxomil and Hydrochlorothiazide Combination Therapy: Results of a Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016, 16(2):129-38.
 8. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr., 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; 364:907-917.
 9. 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(9):703-9.
 10. FDA Drug Safety Communication: FDA review of cardiovascular risks for diabetics taking hypertension drug olmesartan not conclusive; label updates required.
 11. Wang AC, Stellmacher U, Schumi J, Tu N, Reimitz PE. Assessment of the Cardiovascular Risk of Olmesartan Medoxomil-Based Treatment: Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016 Dec; 16(6):427-437.
 12. Roca-Argente L, Diaz-Jaime FC, López-Romero LC, Manzur-Aguilar Y, Moll-Guillem JL et al. Acute kidney injury secondary to diarrhea caused by "sprue-like" enteropathy associated with olmesartan. *Nefrologia.* 2016. S0211-6995(16)30174-6.
 13. FDA Drug Safety Communication: FDA approves label changes to include intestinal problems (sprue-like enteropathy) linked to blood pressure medicine olmesartan medoxomil. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm359477.htm>.
 14. Basson M, Mezzarobba M, Weill A, Ricordeau P, Allemand H, Alla F et al. Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study. *Gut.* 2016 ;65(10):1664-9.
 15. Médicaments de l'hypertension artérielle à base d'olmésartan. bon usage du médicament. has. Disponible en: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/bum_olmesartan_21_juin.pdf.
 16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013 ;34(28):2159-219.

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, , Martí Gil CM, Marco Tejón E, Rubio Pulido O, Sáez Valencia G, Vila Torres E, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
burm@sescam.jccm.es
Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071.
I.S.S.N.: 2530-8939