



Efecto de irbesartán en patología renal proteinúrica no diabética

M. C. de Gracia, M. Molina, M. J. Navarro y M. A. García Hernández

Servicio de Nefrología. Hospital Santa M.^a del Rosell. Cartagena.

RESUMEN

Este estudio clínico aleatorizado, prospectivo, de dos brazos, evaluó el efecto anti-proteinúrico y nefroprotector, así como la seguridad del tratamiento con un antagonista de los receptores de angiotensina II (irbesartán) en pacientes con glomerulonefritis crónica (GNC), comparándolo con inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA). Un total de 50 pacientes con GNC diagnosticada mediante biopsia renal y proteinuria en orina de 24 horas mayor a 1 g fueron incluidos. Todos ellos recibieron tratamiento durante al menos 24 meses, 27 en el grupo 1 (irbesartán) y 23 en el grupo 2 (IECA). En los dos grupos encontramos una reducción significativa ($p < 0,001$) de la proteinuria (49,2% en el grupo 1 y 44,8% en el grupo 2) desde el tercer mes, que se confirma a los 12 y 24 meses de seguimiento (58,1% y 62,7% en el grupo 1, y 56,8% y 55,4% en el grupo 2, respectivamente), aunque no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos. No encontramos diferencias respecto al control tensional. En ninguno de los dos grupos encontramos un descenso significativo del filtrado glomerular, sin embargo, éste fue mayor en el grupo tratado con IECA ($2,98 \pm 7,77$ vs $1,64 \pm 6,84$ ml/min/año) aunque sin diferencia significativa respecto a irbesartán, mientras que tres pacientes inicialmente tratados con IECA mostraron intolerancia (tos). Como conclusión, en nuestro estudio irbesartán mostró un efecto antiproteinúrico y nefroprotector similar a los IECA en pacientes con glomerulonefritis crónica, siendo además segura su administración.

Palabras clave: **Irbesartán. Proteinuria. Nefroprotección. Glomerulonefritis.**

EFFECT OF IRBESARTAN IN PROTEINURIC NON-DIABETIC RENAL DISEASE

SUMMARY

This randomized, prospective, two-arm clinical study evaluated the antiproteinuric and nephroprotective effects and the safety of treatment with an angiotensin II receptor antagonist (irbesartan) in patients with chronic glomerulonephritis (CGN) as compared to angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs). A total of 50 patients with CGN diagnosed by renal biopsy and protein levels in 24-hour urine higher than 1 g were enrolled. All patients received treatment for at least 24 months, 27

Correspondencia: Dr. Manuel Molina Núñez
Servicio de Nefrología
Hospital Santa M.^a del Rosell
Paseo Alfonso XIII, 64
Cartagena. España
E-mail: manuel.molina4@carm.es

in group 1 (irbesartan) and 23 in group 2 (ACEs). A significant decrease in proteinuria ($p < 0.001$) was seen in both groups (49.2% in group 1, and 44.8% in group 2) since the third month, and confirmed at 12 and 24 months of follow-up (58.1% and 62.7% in group 1, and 56.8% and 55.4% in group 2, respectively), with no significant differences being seen between the two groups. No differences were found in blood pressure control. No significant decrease was found in any of the groups in the glomerular filtration rate, but this showed higher values in the group treated with ACEIs (2.98 ± 7.77 vs 1.64 ± 6.84 ml/min/year), though the difference with irbesartan was not statistically significant. No side effects occurred among patients treated with irbesartan, whereas three patients initially treated with ACEIs showed intolerance (cough). In conclusion, irbesartan showed in our study an antiproteinuric and nephroprotective effect similar to ACEIs in patients with chronic glomerulonephritis, and its administration was also shown to be safe.

Key words: **Irbesartan. Proteinuria. Nephroprotection. Glomerulonephritis.**

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las enfermedades renales progresan a insuficiencia renal terminal independientemente de la lesión inicial^{1,2}. Esto es particularmente cierto en todas las enfermedades renales que se manifiestan con un incremento de la permeabilidad glomerular a las macromoléculas y que producen finalmente un aumento de la excreción urinaria de proteínas. En las dos décadas pasadas, muchas evidencias han sugerido que en enfermedades glomerulares la tasa de excreción basal de albuminuria se correlaciona con el descenso de filtrado glomerular observado en patologías renales no diabéticas³ así como en diabetes insulín dependiente⁴. Estos datos ha llevado a considerar la proteinuria como uno de los predictores más fiables de la progresión de la enfermedad renal⁵, y muchos estudios han demostrado que la limitación de la ultrafiltración de proteínas glomerulares bien con dieta o medicación antihipertensiva, retrasa la progresión de la enfermedad renal^{3,6}.

Existen evidencias clínicas de que el bloqueo del sistema renina angiotensina con inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o con antagonistas de los receptores AT 1 de la angiotensina II enlentece la progresión del daño renal en nefropatía diabética y en nefropatías crónicas proteinúricas no diabéticas⁷⁻¹⁰ y además, este efecto renoprotector va más allá de la simple reducción de las cifras de presión arterial. En diabetes tipo 2 dos estudios recientes con losartán⁷ e irbesartán⁸ han demostrado proteger del deterioro de la función renal en pacientes con nefropatía establecida, protección que es probablemente independiente de su efecto antihipertensivo. Esto ha llevado a permitir que los fármacos bloqueantes del SRA (IECA y ARA II) deban ser considerados como

agentes de primer escalón en el tratamiento de pacientes con patología crónica proteinúrica tanto diabética como no diabética.

En nuestro estudio decidimos evaluar la eficacia renoprotectora de un antagonista de los receptores de AT1 (irbesartán) en patología renal crónica proteinúrica no diabética comparándola con los IECA con demostrada nefroprotección (captopril, enalapril y lisinopril).

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Para ser incluido en este estudio se requirió que los pacientes tuvieran más de 18 años, con glomerulonefritis crónica comprobada mediante biopsia renal y proteinuria confirmada en orina de 24 h mayor de 1 g y en los que se hubiera descartado otros tratamientos o éstos hubieran resultado ineficaces (esteroides e inmunosupresores). Para ser considerados, se precisa que éstos hayan recibido tratamiento durante al menos dos años habiendo permanecido ese tiempo en seguimiento en la consulta externa.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio mixto, retrospectivo hasta 1999 y prospectivo hasta la recogida de datos, en pacientes diagnosticados por biopsia renal entre octubre de 1995 y diciembre de 2001, realizado en el Área de Salud de Cartagena, con un seguimiento de 24 meses en cada paciente.

Los pacientes estaban siendo tratados con IECAs desde 1995 hasta el momento de la aleatorización.

Desde 1999, se distribuyeron en dos grupos de forma aleatoria, en aquellos pacientes que dieron su consentimiento. El grupo 1 recibió tratamiento con irbesartán entre 150 y 300 mg cada 24 horas. El grupo 2 (incluye la parte retrospectiva) con inhibidores del enzima conversor de angiotensina (IECA) con demostrada nefroprotección (captopril 75-150 mg/día, enalapril 10-20 mg/día o lisinopril 20 mg/día). Las variaciones en la dosis de estos fármacos se estratificaron en función de la respuesta anti-proteinúrica (reducción de un 50% de las cifras basales) y/o de control tensional, que se define como objetivo que sea menor de 130/85. Tres pacientes inicialmente asignados al grupo 2 muestran intolerancia al fármaco prescrito (tos), por lo que se incluyen en el grupo 1.

Objetivos de eficacia y seguridad

En ambos grupos, la variable primaria de eficacia fue la valoración en la capacidad de reducir significativamente la proteinuria en orina de 24 horas.

Como variables secundarias de eficacia se designaron el control de la presión arterial y la tasa de reducción anual del aclaramiento de creatinina y de la inversa de la creatinina plasmática.

Se realiza control inicial, a los tres meses, a los 12 meses y a los 24 meses, de las siguientes variables: presión arterial, proteinuria en orina de 24 horas, creatinina plasmática y aclaramiento de creatinina.

De igual forma, se valoró la seguridad en ambos grupos analizando potasio y creatinina plasmática en la segunda semana tras la introducción del tratamiento farmacológico, así como los efectos adversos clínicos en el primer mes y en los puntos de control analítico indicados con anterioridad.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante procesador SPSS versión 11.0 (SPSS Chicago, inc). Los resultados se expresan en términos de media y desviación estándar para edad, tiempo de seguimiento, presión arterial, proteinuria, inversa de creatinina plasmática y aclaramiento de creatinina. El sexo, el tipo de glomerulonefritis, los pacientes que reciben asociación farmacológica antihipertensiva y la reducción en la proteinuria se expresan como frecuencias y porcentajes.

Se utiliza como contrastes de medias la prueba *t* de Student para muestras independientes en la comparación entre grupos, y para muestras relacionadas en la valoración en el mismo grupo, así como la prueba

Tabla I. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio

Parámetro	Grupo irbesartán	Grupo IECA	Nivel de significación
Edad (años)	46,59 ± 15,15	41,52 ± 16,43	0,308
Sexo			
Hombres	81,48%	69,57%	0,508
Mujeres	18,52%	30,43%	
Tipo de glomerulonefritis			
IgA	48,15%	52,17%	
Mesangiocapilar	22,22%	17,39%	0,967
Membranosa	14,81%	17,39%	
Proliferativa mesangial IgM	14,81%	13,05%	
Presión arterial (mmHg)			
Sistólica	139,74 ± 21,06	135,96 ± 16,55	0,426
Diastólica	84,11 ± 11,43	83,22 ± 6,81	0,315
Proteinuria (gramos en 24 horas)	5,28 ± 3,98	4,26 ± 2,81	0,296
Inversa creatinina (mg/dl)	0,80 ± 0,24	0,92 ± 0,31	0,126
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	79,92 ± 30,64	86,53 ± 29,15	0,439

chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher entre variables dependientes e independientes.

RESULTADOS

Análisis muestral

Se incluye 27 pacientes en el grupo 1 en tratamiento con irbesartán y 23 pacientes reciben tratamiento con IECA. Tres pacientes del grupo 1 fueron inicialmente asignados al grupo 2, cambiando de asignación en el primer mes por intolerancia clínica. Ningún paciente del grupo 1 había recibido tratamiento antihipertensivo previo (antes de 1999) con IECA o ARA II. Los datos basales de edad, sexo, tiempo de seguimiento, tipo de glomerulonefritis, presión arterial, proteinuria, aclaramiento de creatinina e inversa de creatinina plasmática se reflejan en la tabla I. No se observan diferencias significativas en las características basales de los pacientes incluidos en ambos grupos.

Efecto sobre la proteinuria

Tal como se expresa en la figura 1, en los dos grupos encontramos una reducción significativa ($p < 0,001$) de la proteinuria (49,2% en el grupo 1 y 44,8% en el grupo 2) desde el tercer mes de seguimiento, que se confirma en los siguientes controles (58,1% y 62,7% en el grupo 1, y 56,8% y 55,4% en el grupo 2, a los 12 y 24 meses respectivamente),

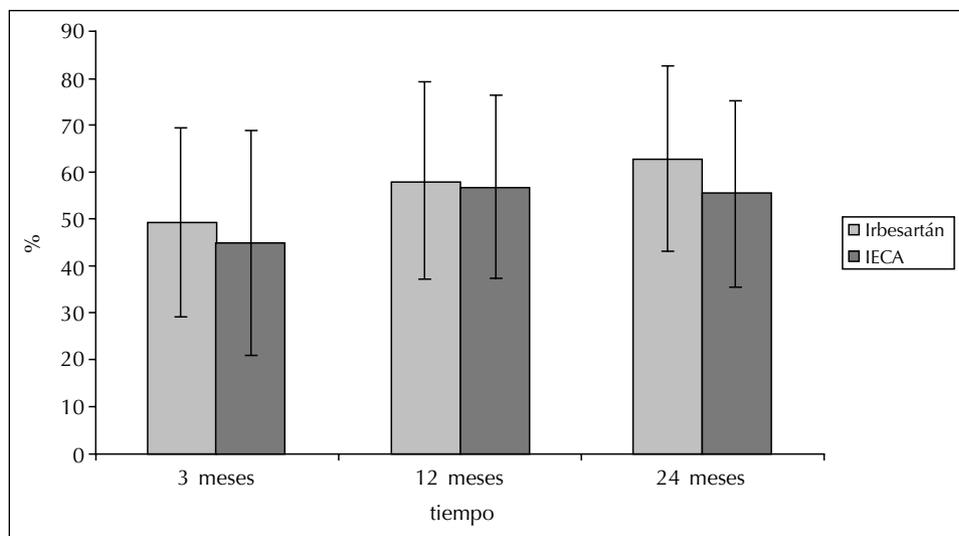


Fig. 1. — % de reducción de proteinuria.

aunque no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos (tabla II).

Efecto sobre la presión arterial

No observamos diferencias en el control tensional entre ambos grupos en ninguno de los puntos de observación, siendo al final del seguimiento TAS $128,19 \pm 16,78$ para el grupo irbesartán y $125,26 \pm 14,73$ para el grupo IECA, y la TAD de $78,89 \pm 11,99$ en el grupo 1 y $76,17 \pm 8,39$ en el grupo 2.

Tampoco se aprecian diferencias significativas entre grupos en el número de pacientes que precisaron asociación farmacológica (calcio antagonistas, diuréticos y alfabloqueantes) para mantener la presión arterial objetivo, siendo en el grupo 1 ocho pacientes (29,6%) y seis (26,1%) en el grupo 2.

Efecto sobre filtrado glomerular

Respecto a la función renal en ninguno de los grupos observamos cambios significativos en el filtrado

glomerular medido este como aclaramiento de creatinina (CICr) (fig. 2) y como la inversa de la creatinina plasmática (1/Cr) (tabla III), siendo la tasa de reducción anual de 1/Cr para el grupo irbesartán de $0,025 \pm 0,074$ y para el grupo IECA de $0,038 \pm 0,13$ ($p = 0,106$). La reducción anual del aclaramiento de creatinina (ml/min/año) fue de $1,64 \pm 6,84$ en el grupo 1 y de $2,98 \pm 77,77$ en el grupo 2 ($p = 0,114$).

No se analiza la pendiente de la correlación entre 1/Cr sobre el tiempo de evolución por no disponer en todos los pacientes de 5 determinaciones previas de creatinina plasmática.

Seguridad

Tres pacientes inicialmente asignados al grupo IECA presentaron intolerancia clínica en el primer mes (dos tos y uno impotencia), por lo que se asignaron de segunda intención al grupo 1.

Un paciente (3,7% y 4,3% para el grupo 1 y 2 respectivamente) en cada grupo presentaron descenso sintomático de la presión arterial, en ambos casos transitorios.

Tabla II. Evolución de la proteinuria a lo largo del estudio

Proteinuria*	Grupo irbesartán	P	Grupo IECA	P
Basal	$5,28 \pm 3,95$		$4,26 \pm 2,81$	
3 meses	$2,68 \pm 2,42$	< 0,001	$2,35 \pm 1,83$	< 0,001
12 meses	$2,21 \pm 2,04$	< 0,001	$1,84 \pm 1,50$	< 0,001
24 meses	$1,97 \pm 2,01$	< 0,001	$1,9 \pm 1,52$	< 0,001

* gramos en orina de 24 horas.

Tabla III. Evolución de función renal medido por la inversa de creatinina (mg/dl)

1/Cr	Grupo irbesartán	p	Grupo IECA	p
Basal	$0,80 \pm 0,24$		$0,92 \pm 0,43$	
3 meses	$0,79 \pm 0,24$	0,456	$0,85 \pm 0,31$	0,205
12 meses	$0,76 \pm 0,22$	0,105	$0,82 \pm 0,29$	0,122
24 meses	$0,75 \pm 0,24$	0,121	$0,84 \pm 0,33$	0,242

Un paciente (4,3%) mostró hiperpotasemia leve entre los tratados con IECA, corregido con maniobras dietéticas.

Ningún otro efecto secundario atribuible al tratamiento farmacológico se encontró en nuestro estudio. Destaca en ese sentido, la ausencia de empeoramiento significativo de la función renal en paciente alguno.

DISCUSIÓN

El papel de la angiotensina II en la progresión de la enfermedad renal ha sido objeto de numerosas investigaciones^{12,13}, habiéndose implicado mecanismos hemodinámicos y no hemodinámicos. El aumento de presión intraglomerular derivado del efecto vasoconstrictor de la AII sobre la arteriola eferente conduce a una alteración de la permeaselectividad de la membrana glomerular que son, entre otros, los mecanismos determinantes de la aparición de proteinuria. El anormal tráfico de proteínas a través del capilar glomerular puede contribuir a la progresión de la enfermedad renal, de aquí que la proteinuria sea considerada un marcador de daño renal y que uno de los principales objetivos terapéuticos en patología renal proteinúrica sea la disminución de la excreción de proteínas^{2,6,14}.

Los estudios multicéntricos realizados en relación con el efecto del bloqueo del sistema renina-angiotensina mediante bloqueantes de los receptores AT1 de la

angiotensina II han sido llevados a cabo en pacientes con nefropatía diabética^{7-9,19}, y en pacientes con patología renal proteinúrica no diabética¹¹. Uno de los principales resultados de nuestro estudio es que la administración del bloqueantes de los receptores AT1 de la angiotensina II, irbesartán, en pacientes con patología renal proteinúrica no diabética produce un descenso de la proteinuria similar al demostrado por los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina. Estos resultados concuerdan con los publicados por Brenner y cols⁷ y Lewis y cols.⁸, donde el uso de losartán e irbesartán respectivamente, en pacientes con nefropatía diabética tipo 2 produjo un descenso significativo de la proteinuria que fue independiente del control tensional. También en nuestra serie el empleo de irbesartán o IECA descende las cifras de presión arterial. Estos mismos resultados se han observado en patologías renales proteinúricas no diabéticas¹⁵ donde en pacientes con nefropatía IgA, el uso de enalapril e irbesartán indujo un descenso de la proteinuria similar. La disminución de la proteinuria se observa precozmente (desde el tercer mes de tratamiento) lo cual concuerda con los resultados de Perico¹⁵.

Dado que la proteinuria es considerada uno de los principales marcadores de la progresión a la insuficiencia renal como ya describimos previamente, analizamos el efecto nefroprotector mediante el estudio del aclaramiento de creatinina y la inversa de la creatinina plasmática, y observamos que en ninguno de los dos grupos se produjo un descenso significativo de filtrado

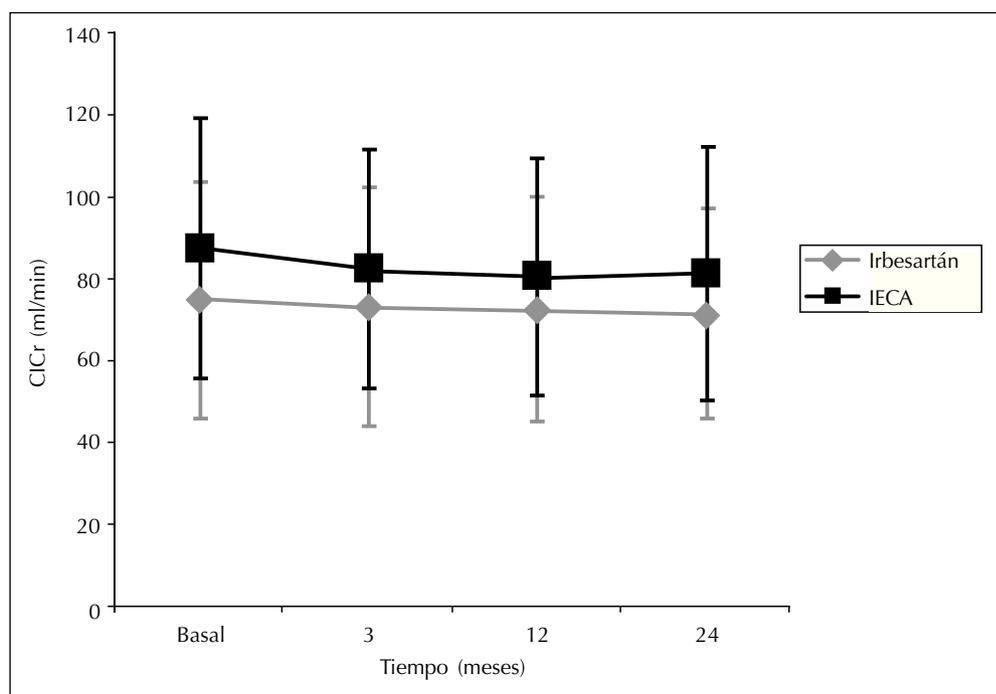


Fig. 2.—Evolución aclaramiento de creatinina.

glomerular durante el período de seguimiento, si bien encontramos que en el grupo tratado con irbesartán este descenso del filtrado glomerular fue menor que en el tratado con IECA aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Los resultados concuerdan con los publicados para nefropatía diabética tipo 2 donde el uso de IECA no siempre ha demostrado un efecto renoprotector acompañando a la reducción de la proteinuria^{16,17}, que si ha sido demostrado por los antagonistas de los receptores de angiotensina II como losartán⁷, irbesartán⁹. Del mismo modo, la tasa de reducción en el filtrado glomerular con irbesartán (1,6 ml/min/año) es coincidente con lo comunicado en patología no diabética con el IECA ramipril¹⁰, especialmente si lo comparamos con seguimientos más prolongados¹⁸, donde el declive del filtrado se aproximó a 1 ml/min por año.

Estudios recientes realizados por Barnett y cols.¹⁹ en pacientes con diabetes tipo 2 han demostrado que el uso de telmisartán, no es inferior a enalapril en la renoprotección a largo plazo, siendo nuestros resultados comparables a estos.

Las implicaciones clínicas que podemos sugerir derivadas de nuestro estudio al igual que los datos previamente publicados, es que tanto irbesartán como los IECA captopril, enalapril y lisinopril son capaces de reducir la proteinuria sin disminuir el filtrado glomerular en patología renal crónica proteinúrica no diabética, lo cual nos lleva a pensar que el tratamiento con ARA II enlentece la progresión de la insuficiencia renal aunque son precisos estudios a largo plazo y con series más amplias que avalen esta hipótesis. Desde el punto de vista práctico la elección de uno u otro tipo de fármacos debe estar guiada por las diferencias potenciales de tolerabilidad y por los efectos secundarios, menores en el caso de los bloqueantes de AT1.

Como conclusión, en nuestro estudio el bloqueo del sistema renina-angiotensina con irbesartán ha demostrado un efecto antiproteinúrico y nefroprotector similar a los IECA por lo que sugerimos que su uso estaría indicado como fármaco de primera elección en patologías renales proteinúricas donde los IECA presenten efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A: Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 51: 2-15, 1997.
2. Taal MW, Brenner BM: Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 57: 1803-1817, 2000.
3. Peterson JC, Adler S, Burkanrt JM y cols.: for de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group: blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 123: 754-762, 1995.
4. Breyer JA, Bain RP, Evans JK y cols.: and The Collaborative Study Group: predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* 50: 1651-1658, 1996.
5. Keane W: Proteinuria: its clinical importance and role in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 35: S97-S105, 2000.
6. Jafar TB, Stark PC, Schmid CH y cols.: Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 60: 1131-1140, 2001.
7. Brenner BM, Cooper ME, DeZeeuw D y cols.: for the Renal Study Investigators: effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-869, 2001.
8. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J y cols.: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 870-878, 2001.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR y cols.: for the Collaborative Study Group: renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-860, 2001.
10. The GISEN Group: Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on declining in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 349: 1857-1863, 1997.
11. Praga M, Andrade CF, Luño J y cols.: Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in no diabetic proteinuric renal diseases: a double-blind, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 18 (9): 1806-13, 2003.
12. Aros C, Remuzzi G: The renin-angiotensin system in progression, remission and regression of chronic nephropathies. *J Hyperten* 20 (Supl. 3): S45-S53, 2002.
13. Schieppati A, Remuzzi G: The future of renoprotection: frustration and promises. *Kidney Int* 64: 1947-1955, 2003.
14. Praga M: Slowing the progression of renal failure. *Kidney Int* 61 (Supl. 80): S18-S22, 2002.
15. Perico N, Remuzzi A, Sangalli F y cols.: The Antiproteinuric Effect of Angiotensin Antagonism in Human IgA Nephropathy is Potentiated by Indomethacin. *J Am Soc Nephrol* 9: 2308-2317, 1998.
16. Sano T, Hotta N, Kawsamura T y cols.: Effect of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type2 diabetic patients: result of 4-year, prospective randomized study. *Diabetic Med* 13: 120-124, 1996.
17. Hsueh WA: Treatment of type 2 diabetic nephropathy by blockade of the renin-angiotensin system: a comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor antagonists. *Cur Opin Pharmacol* 2: 182-188, 2002.
18. Ruggenenti P, Perna A, Gheradi G y cols.: Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet* 354: 359-364, 1998.
19. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J: Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group: Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 351 (19): 1934-6, 2004.