



# Efecto del bloqueo de la angiotensina II en la prevención de la progresión del daño renal en hipertensos con diabetes tipo II y microalbuminuria (estudio IRMA II)

F. de Álvaro

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

La prevalencia y la incidencia de Insuficiencia Renal Crónica es aproximadamente el doble que en la década pasada. Los casos de nefropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 supone la mayor parte de este incremento. Se desarrolla nefropatía diabética en aproximadamente entre el 25 y el 40% de los pacientes con diabetes tipo 2.

La prevención del desarrollo de IRC, especialmente en los pacientes con diabetes de tipo 2 es un problema de crucial importancia sanitaria. La evolución natural de la nefropatía diabética es en gran parte modificable si se controlan los factores que aceleran su progresión. Incluso el desarrollo de la diabetes tipo 2 es en gran parte prevenible. El control estricto de la glucemia y de la hipertensión arterial puede en gran medida impedir el desarrollo de las complicaciones renales.

Se desarrolla nefropatía diabética establecida en el 5-10% de los pacientes con diabetes tipo 2 con microalbuminuria cada año. Los pacientes diabéticos con microalbuminuria persistente (nefropatía diabética incipiente), tienen cerca de 20 veces más riesgo de presentar nefropatía diabética que los pacientes normoalbuminúricos.

Los pacientes con diabetes mellitus que presentan «Microalbuminuria» (excreción urinaria de albúmina entre 30 y 300 mg/24 horas), tienen incrementado el riesgo de desarrollar microangiopatía y macroangiopatía diabética y de sufrir muerte prematura, comparados con los pacientes diabéticos con normoalbuminuria.

La identificación precoz y el subsecuente tratamiento renoprotector de todos los pacientes en riesgo es de máxima importancia.

Todos los estudios relacionados con el bloqueo del sistema renina angiotensina en pacientes con diabetes tipo 1 describen un efecto beneficioso sobre la progresión del daño renal incipiente a nefropatía diabética establecida.

Sin embargo información precisa sobre la evolución de la nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2 es escasa.

El objetivo del estudio IRMA 2 es evaluar el efecto renoprotector del antagonista del receptor de angiotensina II Irbesartan en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y microalbuminuria.

Participaron en el estudio 96 centros. Se incluyeron 590 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y microalbuminuria persistente que fueron seguidos un promedio de 2 años.

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados en 3 grupos: Irbesartan 150 mg/día, Irbesartan 300 mg/día o placebo. El objetivo de control de presión arterial para los tres grupos fue  $< 135/85$  mmHg, a los 3 meses del inicio del estudio. Se permitió medicación hipotensora adicional para conseguir este objetivo excepto IECA o ARA-II.

El objetivo principal del estudio fue el tiempo desde la visita inicial hasta el desarrollo de nefropatía establecida (albuminuria superior a 200 mcg/min).

Los objetivos secundarios fueron, cambios en la eliminación urinaria de albúmina y restauración de la normoalbuminuria al tiempo de la última visita. El análisis de los resultados se realizó por intención de tratar.

El 56% de los pacientes del grupo placebo tomó medicación hipotensora durante el estudio. La adherencia al tratamiento fue superior al 80% en los grupos con Irbesartan 150 y 300 miligramos.

**Objetivo Primario:** Durante los 24 meses del estudio se desarrolló nefropatía establecida en 30 pacientes del grupo placebo comparado con 19 pacientes en el grupo Irbesartan 150 mg ( $p = 0,08$ ) y en 10 pacientes en el grupo Irbesartan 300 mg ( $p < 0,001$ ). Las curvas de Kaplan-Meier del grupo placebo y del grupo Irbesartan 300 mg se separaron a los 3 meses desde el inicio y continuaron divergiendo hasta el final del estudio. Tras ajuste para el nivel de albuminuria inicial y la presión sanguínea alcanzada durante el estudio, el riesgo de desarrollar nefropatía fue de 0,56 en el grupo Irbesartan 150 mg (95% intervalo de confianza, 0,31 a 0,99;  $p = 0,05$ ) y 0,32 en el grupo Irbesartan 300 mg (95% intervalo de confianza, 0,15 a 0,65;  $p < 0,001$ ).

*Objetivos secundarios:* Durante el estudio las curvas del porcentaje de cambio de la eliminación urinaria de albúmina divergieron desde los 3 meses y continuaron haciéndolo hasta el final del estudio. El descenso de la aclaramiento de creatinina (medido por la fórmula de Cockcroft-Gault), fue mayor durante los primeros 3 meses que desde los 3 meses hasta el final del estudio (0,9, 1,0 y 1,9 en el grupo placebo, Irbesartan 150 e Irbesartan 300 respectivamente a los 3 meses y 0,1, 0,2 y 0,2 entre los 3 meses y el final del estudio). Ninguno de estos resultados fueron significativamente diferentes entre los 3 grupos.

El control de la presión arterial inicial fue casi idéntico en los 3 grupos. La presión arterial sistólica fue ligeramente inferior en el grupo Irbesartan 300 mg. El promedio de presión arterial durante el estudio fue 144/83 mm Hg en el grupo placebo, 143/83 mmHg en el grupo Irbesartan 150 mg y de 141/83 mmHg en el grupo Irbesartan 300 mg ( $p = 0,004$  para la comparación de la presión arterial sistólica entre el grupo placebo y la combinación de los grupos con Irbesartan).

La eliminación urinaria de albúmina se redujo en un 24% en el grupo Irbesartan 150 mg (95% IC, 19-29%), y de 38% en el grupo Irbesartan 300 mg (95% IC, 32-40%). La reducción en el grupo placebo fue del 2% (95% IC, -7 a 5%;  $p < 0,001$  para la comparación entre el grupo placebo y la combinación de los grupos Irbesartan 150 y 300 mg).

La restauración de la normoalbuminuria (eliminación urinaria de albúmina inferior a 20 mcg/min) fue más frecuente en los pacientes tratados con las dosis más elevadas de Irbesartan: 34% en el grupo Irbesartan 300 (95% IC; 26-40%), 24% en el grupo Irbesartan 150 (95% IC; 18-30%) y 21% en el grupo

placebo (95% IC; 15-26%  $p = 0,006$  para la comparación entre Irbesartan 300 y el grupo placebo).

La aparición de efectos adversos graves durante el estudio fue del 22,8% en los pacientes en el grupo placebo y 15,4% en el combinado de pacientes tratados con Irbesartan. Los acontecimientos cardiovasculares no fatales fueron ligeramente superiores en el grupo placebo comparado con el grupo Irbesartan 300, sin alcanzar significación estadística (8,7% versus 4,5%,  $p = 0,11$ ).

El estudio IRMA-2 demuestra que el tratamiento con Irbesartan reduce significativamente la tasa de progresión a albuminuria clínica (marcador del desarrollo de nefropatía diabética establecida) en los pacientes diabéticos con microalbuminuria y además induce la restauración de la normoalbuminuria.

Estos beneficios inducidos por el tratamiento con Irbesartan parecen ser independientes del grado de control de la presión arterial ya que la presión arterial sistólica fue sólo mínimamente inferior en los grupos con Irbesartan, sin diferencia en la presión arterial diastólica. Además, el estudio estadístico ajustado para esas pequeñas diferencias de presión arterial confirmó el efecto renoprotector del Irbesartan.

La rápida y mantenida respuesta del tratamiento con Irbesartan sugieren que un tratamiento prolongado puede resultar incluso en un mejor pronóstico.

La prevención precoz del desarrollo de nefropatía diabética es un objetivo primordial del tratamiento. Los resultados del estudio IRMA-2 claramente señalan el beneficio nefroprotector del tratamiento precoz con Irbesartan de los pacientes con diabetes tipo 2 con riesgo elevado de presentar nefropatía.