

¿Aportan los bloqueantes de receptores de endotelina alguna ventaja en la nefropatía diabética en términos de progresión de la enfermedad renal?

Johanes FE, Green D, Jamerson K, et al. Advosentan for Overt Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:527-35.

Análisis crítico: M.^a Dolores Redondo Cáceres¹, Gonzalo Martínez Fernández², Marcia Renee Gómez³, Ngnango Nga Messi⁴

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ² Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

³ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Fundación de Alcorcón. Madrid. ⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2010.Nov.10706

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo, iniciado en julio de 2005 y terminado de forma prematura en diciembre de 2006 a instancias del Comité de Monitorización y Seguridad por un exceso de eventos cardiovasculares en los sujetos asignados a tratamiento con avosentan. Mediana de seguimiento de 16 semanas.

■ Ética y registro

Protocolo aprobado por los Comités de Ética de Investigación de los centros participantes. Se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes. No consta en la publicación el número de registro.

■ Asignación

- Aleatorización realizada por un sistema interactivo automático de reconocimiento de voz en proporción 1:1:1 y en bloques de 6.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Estudio realizado en 551 centros hospitalarios de 36 países, principalmente de EE.UU. y Europa.

■ Pacientes

- Pacientes de 21 a 80 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 de >3 años de evolución, en tratamiento con antidiabéticos orales y/o insulina y nefropatía diabética definida como excreción urinaria de albúmina (EUA) >35 mg/mmol y creatinina sérica comprendida entre 1,3 y 3,0 mg/dl en hombres y entre 1,2 y 3,0 mg/dl en mujeres, en tratamiento estándar con IECA/ARAII, o su combinación, al menos 6 meses antes del cribado para la inclusión.

Criterios de exclusión: diabetes tipo 1, proteinuria de causa no diabética, trasplante renal, nefrectomía previa, FG <15 ml/min, PA >160/100 mmHg con o sin tratamiento hipotensor, HbA_{1c} >12%, QT largo, historia reciente (<2 meses) de IAM, angina inestable, AVCA, AIT, ACTP, *bypass* arterial u otras intervenciones mayores, arritmias, hipopotasemia severa, Ag HBs positivo, IgG VHC positivo y/o disfunción hepática, tratamiento con espironolactona, eplerenona, amiodarona, y mujeres en edad fértil, sin empleo de contracepción adecuada.

■ Intervenciones

- Aleatorización 2 semanas después de la visita de cribado a tres grupos: avosentan 25 mg, avosentan 50 mg o placebo. Revisiones mensuales con medidas de PA, peso, analítica y registro de eventos adversos. PA objetivo <130/80 mmHg, con aumento de dosis de IECA o ARAII hasta la máxima tolerada, seguido de adición de diuréticos, antagonistas de los canales del Ca y betabloqueantes.

■ Variables de resultado

Principal: variable combinada que incluía tiempo hasta la duplicación de la creatinina sérica, aparición de enfermedad renal terminal (entendida como necesidad de diálisis, trasplante renal o FGe <15 ml/min) y tiempo hasta el fallecimiento.

Secundarias: cambios en el filtrado glomerular, el cociente albúmina/creatinina en orina y la aparición de eventos cardiovasculares (revascularización coronaria o periférica, amputaciones, IAM no fatal, ACVA e ICC).

■ Tamaño de la muestra

- Un tamaño muestral de 2.364 pacientes y 747 eventos primarios fueron calculados para aportar una potencia del 90%, para detectar un 7% (25 mg) y un 10% (50 mg) de reducción absolu-

ta de eventos primarios en comparación con el grupo placebo, asumiendo una incidencia acumulativa del grupo placebo del 40% a 36 meses de seguimiento.

■ Estadística

Para el análisis de la variable principal, se emplearon curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y el modelo de regresión de Cox con sus *hazard ratios* e intervalos de confianza (IC) 95%.

Para las variables categóricas, se utilizó el test de la chi cuadrado de Mantel-Haenszel y, para las variables continuas, el test de ANOVA para medidas repetidas.

■ Promoción y conflicto de intereses

Financiado por el Laboratorio Speed Pharma Ltd. Dos de los autores son empleados de dicha compañía y el resto recibieron honorarios por su colaboración en el ensayo.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se incluyeron un total de 3.523 pacientes, de los cuales sólo pasaron el cribado inicial 1.402, quedando de éstos finalmente 1.399. Fueron aleatorizados a tres grupos de 455 pacientes en el grupo de avosentan 25 mg, 478 pacientes con avosentan 50 mg y 459 con placebo. La edad media en los tres grupos fue de 60 años aproximadamente, con predominio del sexo masculino. En todos los grupos presentaban enfermedad arterial coronaria entre un 28 y un 30% de los pacientes. Los valores de presión arterial sistólica oscilaban entre 135 y 150 mmHg y de diastólica entre 70 y 85 mmHg, con un IMC medio de 30 kg/m², y una HbA_{1c} del 8%. Los valores de FGe se situaron entre 25 y 35 ml/min, con Cr media 165 µmol/l. Todos seguían tratamiento con insulina o antidiabéticos orales y con un IECA o ARAll (tabla 1).

Tabla 1.

	Avosentan 25 mg (n = 455)	Avosentan 50 mg (n = 478)	Placebo (n = 459)
Variable principal combinada (%)	37/455 (8,1)	41/478 (8,6)	44/459 (9,6)
RR (IC 95%)	0,85 (0,55 a 1,31)	0,89 (0,59 a 1,36)	
RRR (IC 95%)	15% (-31 a 45%)	11% (-36 a 41%)	
NNT	69 (20 a -45)	100 (22 a -38)	
Mortalidad (%)	21/455 (4,6)	17/478 (3,6)	12/459 (2,6)
RR (IC 95%)	1,77 (0,88 a 3,54)	1,36 (0,66 a 2,80)	
ERT (%)	20/455 (4,4)	24/478 (5,0)	30/459 (6,5)
RR (IC 95%)	0,67 (0,38 a 1,18)	0,77 (0,45 a 1,31)	
Duplicación Cr (%)	2/455 (0,4)	4/478 (0,8)	9/459 (2,0)
RR (IC 95%)	0,22 (0,05 a 0,92)	0,43 (0,14 a 1,31)	
Variables secundarias			
Evento CV (%)	68/455 (14,9)	71/478 (14,9)	47/459 (10,2)
RR (IC 95%)	1,46 (1,03 a 2,07)	1,45 (1,03 a 2,05)	
RRR (IC 95%)	-46% (-107 a -3)	-45 (-105 a -3)	
ICC (%)	27/455 (5,9)	29/478 (6,1)	10/459 (2,2)
RR (IC 95%)	2,72 (1,34 a 5,54)	2,78 (1,38 a 5,63)	
Delta FGe · MDRD6	-3,35 ± 6,18	-4,08 ± 6,94	-2,50 ± 6,87
(media ± DE) en mes 6	p = 0,18	p = 0,018	
% cambio EUA	-44,3 (-71,4 a -6,5)	-49,3 (-72,8 a -17,5)	-9,7 (-41,4 a 31,0)
(mediana, RIQ) en mes 6	p <0,001	p <0,001	
Efectos adversos			
Retirados por efectos adversos (%)	89/455 (19,6)	87/478 (18,2)	53/459 (11,5)
RR (IC 95%)	1,69 (1,24 a 2,32)	1,58 (1,15 a 2,16)	
Sobrecarga de volumen (%)	204/455 (44,8)	219/478 (45,8)	141/459 (30,7)
RR (IC 95%)	1,46 (1,23 a 1,73)	1,49 (1,26 a 1,77)	
Anemia (%)	49/455 (10,8)	64/478 (13,4)	16/459 (3,5)
RR (IC 95%)	3,09 (1,77 a 5,39)	3,84 (2,24 a 6,60)	

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

A pesar del potente efecto antiproteinúrico del antagonista selectivo de receptores ET_A de endotelina, avosentan, en dosis de 25 y 50 mg/día, no es una opción viable para el tratamiento de la nefropatía diabética con ERC estadios 3 y 4 por un perfil de seguridad adverso, al inducir sobrecarga de volumen e insuficiencia cardíaca congestiva en un alto porcentaje de pacientes.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La principal limitación del estudio es la aparición de efectos adversos cardiovasculares severos que obligaron a finalizar precozmente el estudio, lo que limita el análisis de los resultados a los 3 y 6 meses, siendo, por lo tanto, un período de tiempo de seguimiento muy corto. Las dosis altas del fármaco pudieron influir. No se han tenido en cuenta los años de evolución de la diabetes, tan sólo el mínimo de años necesarios para la inclusión en el estudio. Asimismo, el grupo de edad fue muy heterogéneo, desde 21 hasta 80 años. Otros estudios han encontrado los mismos resultados en términos de reducción de proteinuria en pacientes tratados con avosentan con nefropatía diabética pero un nivel de función renal superior a la muestra de este estudio y con empleo de otro bloqueador del receptor de endotelina A, BQ 123. El descenso del filtrado glomerular es algo más rápido con avosentan porque induce un menor incremento de la presión intraglomerular, e igualmente reduce de forma moderada los valores de presión arterial en comparación con el placebo. El incremento de peso que produce se ha relacionado con la sobrecarga de volumen, asociada al avosentan por retención de agua y sodio. La anemia detectada con los antagonistas del receptor de endotelina está en relación, del mismo modo que el aumento de peso, con la retención de líquidos y la hemodilución.

Estudio de gran relevancia clínica, por lo trascendente de los efectos adversos, lo que generó su suspensión, de lo que se deriva la contraindicación del tratamiento a las dosis descritas para el tratamiento coadyuvante de la nefropatía diabética con ERC estadios 3 y 4. Destacar, en cuanto al nivel de evidencia y recomendación, que se trata de un estudio que, por su diseño, presentaba una calidad alta, pero debido a los problemas serios de seguridad que provocaron la suspensión del estudio, obliga a considerarlo con un nivel de evidencia bajo.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Como recomendación, está contraindicado el empleo del avosentan a las dosis descritas en el estudio en pacientes con nefropatía diabética y enfermedad renal crónica estadios 3 y 4. Sería conveniente la realización de estudios en este tipo de población con el empleo de menor dosis del fármaco o bien con grados menores de insuficiencia renal.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefrología clínica.

Subtema: Nefropatía diabética.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Avosentan. Bloqueantes de receptores de endotelina. Diabetes mellitus. Nefropatía diabética. Enfermedad renal crónica 3 y 4. Proteinuria. Insuficiencia cardíaca.

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil.

Sistema GRADE (www.gradeworkinggroup.org)