

# ¿El agonista oral del receptor de ghrelina, MK-0677, aumenta los niveles del factor de crecimiento insulínico tipo 1 en pacientes en hemodiálisis?

Campbell GA, Patrie JT, Gaylinn BD, Thorner MO, Bolton WK. Oral ghrelin receptor agonist MK-0677 increases serum insulin-like growth factor 1 in hemodialysis patients: a randomized blinded study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:523-30.

Análisis crítico: **David Arroyo, Rosa Camacho\***

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

*NefroPlus* 2018;10(2):39-41

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## ■ Tipo de estudio y seguimiento

- Ensayo clínico fase 3, aleatorizado, cruzado, doble ciego, comparado con placebo. Seguimiento de 1 mes, con un período de lavado de 1 mes entre los tiempos de intervención.

## ■ Asignación

- Aleatorización a recibir primero el fármaco de estudio y después placebo, o viceversa.

## ■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

## ■ Ámbito

- Pacientes reclutados en 3 centros de diálisis asociados a la Universidad de Virginia.

## ■ Pacientes

### ■ Criterios de inclusión

Pacientes en programa crónico de hemodiálisis de más de 3 meses de evolución.

### ■ Criterios de exclusión

Índice de masa corporal  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>; hipertiroidismo no controlado; hemoglobina  $\leq 10$  g/dl; hipertransaminasemia  $\geq 2$  veces el límite superior de normalidad; diabetes con hemoglobina glucosilada  $> 7\%$ , retinopatía diabética proliferativa o incapacidad para control glucémico ambulatorio diario; tratamiento activo o reciente con dosis de prednisona  $\geq 10$  mg diarios; consumo activo o reciente de anabolizantes u hormona del crecimiento (GH); lesión grave de órgano vital diferente al riñón (a criterio del investigador); evento cardiovascular o cerebrovascular agudo en los 6 meses previos; clínica de enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca reciente o grave; hipertensión arterial no controlada; neoplasia en los últimos 5 años (excepto carcinoma basocelular o escamoso, o carcinoma cervical in situ); síndrome de túnel carpiano; imposibili-

dad para entender o firmar el consentimiento informado o para adherirse al tratamiento; consumo de drogas o abuso de alcohol en los últimos 5 años; planes de cambio de centro de diálisis; participación reciente en otro ensayo clínico con fármaco; mujeres premenopáusicas gestantes, lactando o que no quisieran usar medidas contraceptivas; infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana); tratamiento con inhibidores del citocromo CYP3A4 en la semana previa.

## ■ Intervención

Administración oral de 25 mg diarios de MK-0677 o placebo durante 1 mes y, tras 1 mes de lavado, cambio al grupo contrario.

## ■ Variables de resultado

### ■ Variable principal

Niveles séricos de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) tras 1 mes de tratamiento.

### ■ Variables secundarias

Niveles séricos de otras hormonas (ghrelina, leptina, adiponectina, insulina, hormona de crecimiento) y marcadores inflamatorios (proteína C reactiva [PCR] ultrasensible, interleucinas [IL] 1 $\beta$ , 6 y 10, y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF $\alpha$ ]).

## ■ Tamaño muestral



El tamaño muestral de 22 pacientes se calculó para detectar, con una potencia estadística del 80%, una ratio en la media geométrica de IGF-1 de 1,48 entre el grupo tratado y el grupo placebo.

## ■ Estadística

Los datos se transformaron a escala logarítmica porque mostraban una mejor distribución normal. La variación se analizó con un modelo mixto lineal cruzado de 2 períodos.

\*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

### ■ Ética y registro

Los pacientes firmaron el correspondiente consentimiento informado. El estudio fue registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT00395291.

### ■ Promoción y conflictos de intereses

El estudio se financió con becas del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (R21DK077372) y de los National Institutes of Health (M01RR000847) de Estados Unidos. Los autores no presentan conflicto de intereses.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis de los pacientes

Se incluyeron en el estudio 22 pacientes, con una media de edad de 53 años y predominio de varones (72,7%). También predominaban los pacientes de raza afroamericana (77,3%). La etiología más frecuente de enfermedad renal fue la hipertensión arterial. El tiempo medio en terapia renal sustitutiva era de 4,5 años (rango intercuartílico, 1,3-7,8). Entre las medicaciones prescritas con mayor frecuencia se incluyen: agentes estimulantes de la eritropoyesis, antihipertensivos y vitamina D (95%), quelantes del fósforo (91%); suplementos dietéticos (86%); y medicamentos para síntomas gastrointestinales (77%). Dado el reducido tamaño muestral, no se realizaron análisis de subgrupos.

### Variable principal (tabla 1)

La media de concentración del IGF-1 tras 1 mes de tratamiento con MK-0677 se incrementó 1,76 veces (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,48-2,10;  $p < 0,001$ ), mientras que en el grupo placebo el incremento no fue significativo. La diferencia entre los incrementos de ambos grupos fue significativa ( $p < 0,001$ ). El análisis ajustado para la concentración basal de IGF-1 fue de 1,65 veces (IC del 95%, 1,33-2,04;  $p < 0,001$ ).

### Variables secundarias

No se encontraron cambios estadísticamente significativos en los valores de las medias de GH en ninguno de los 2 grupos. Tampoco se encontraron cambios significativos entre grupos en ninguna de las otras hormonas ni citocinas evaluadas (acil-ghrelina, desacil-ghrelina y ghrelina total; adiponectina; insulina; PCR ultrasensible; IL-1 $\beta$ , 6 y 10; TNF $\alpha$ , y esterasa).

Se observó un mayor aumento en la glucemia en el grupo tratado con MK-0677 (+31%; IC del 95%, 11-55), sin variación significativa en el grupo placebo ( $p = 0,048$  entre grupos). Al excluir a los 3 pacientes diabéticos del estudio, el aumento en el grupo tratado fue menor (+12%; IC del 95%, 2-23), pero la comparación entre grupos no fue estadísticamente significativa.

Hubo un aumento de peso en el grupo de tratamiento (+1,6 kg; IC del 95%, 0,6-2,5), que no fue significativo ni en el grupo placebo ni en la comparación entre grupos.

### Efectos secundarios

No se encontraron efectos adversos importantes atribuibles al tratamiento con MK-0677.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento oral con MK-0677 incrementa los niveles del IGF-1 a través de su acción como agonista del receptor de ghrelina, lo que podría conllevar un efecto clínicamente beneficioso en pacientes con enfermedad renal avanzada y desgaste proteico energético.

**Tabla 1. Diferencias estadísticamente significativas en variables primarias y secundarias**

Variable	Grupo MK-0677			Grupo placebo			Valor de p entre grupos
	Variación	IC del 95%	p	Variación	IC del 95%	p	
<b>Aumento de media IGF-1</b>	1,76	1,48-2,10	< 0,001	1,07	0,89-1,27	0,718	< 0,001
<b>Media glucosa (%)</b>	31	11-55	0,003	0	-15 a 19	0,977	0,048
<b>Media peso (kg)</b>	1,6	0,6-2,5	0,001	0,5	-0,4 a 1,5	0,237	0,159

IC: intervalo de confianza; IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El síndrome de desgaste proteico energético (SDPE) es un problema importante en los pacientes con enfermedad renal avanzada, especialmente aquellos en hemodiálisis periódica. La importancia de este síndrome radica tanto en su alta prevalencia como en su impacto clínico directo<sup>1</sup>. Varios estudios han demostrado que un peor estado nutricional se asocia a una menor supervivencia.

Las opciones terapéuticas para el SDPE son limitadas, más allá de la suplementación enteral o parenteral<sup>2</sup>. Muchos estudios han demostrado que el tratamiento con GH mejora múltiples parámetros de nutrición y composición corporal, pero aún no se ha conseguido confirmar un efecto positivo sobre la supervivencia. Además, la GH recombinante se debe administrar por vía subcutánea, y no está exenta de efectos secundarios<sup>3</sup>. Otras opciones con fármacos orexígenos o anabolizantes presentan una evidencia insuficiente.

El presente estudio demuestra que la activación del receptor de ghrelina MK-0677 aumenta los niveles séricos de IGF-1 en pacientes en hemodiálisis, tal como se había demostrado previamente en sujetos sanos y en población anciana. El ensayo está metodológicamente bien diseñado e interpretado.

Los autores del estudio especulan que el tratamiento con MK-0677 debería producir efectos anabolizantes positivos similares al tratamiento con GH, ya que genera una elevación concordante de la glucemia. Asumen que estos efectos positivos se conseguirían con las ventajas de un tratamiento oral y sin alterar el ritmo fisiológico de secreción de GH. Por otro lado, también suponen unos resultados más beneficiosos que los del tratamiento con GH recombinante, ya que tendrían un efecto más parecido al de la acil-ghrelina, con mayor efecto orexígeno y sin generar lipólisis.

Cabe destacar algunas de las limitaciones: además del pequeño tamaño muestral y del corto período de seguimiento, hay que citar la alta tasa de pacientes afroamericanos, lo que puede limitar la traslación de resultados a nuestro entorno.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La administración de MK-0677 en pacientes en hemodiálisis aumenta los niveles séricos de IGF-1. Los potenciales efectos beneficiosos a nivel clínico se deben comprobar en ensayos clínicos aleatorizados adecuadamente diseñados.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Desgaste proteico energético

**Subespecialidad:** Hemodiálisis

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Agonista del receptor de ghrelina. Desgaste proteico energético. Factor de crecimiento insulínico tipo 1. MK-0677

**NIVEL DE EVIDENCIA:** 1b (CEBM)

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** A (CEBM)

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Barril-Cuadrado G, Sánchez R, Egido J, Ortiz-Ardúan A, et al. Definiendo el síndrome de desgaste proteico energético en la enfermedad renal crónica: prevalencia e implicaciones clínicas. *Nefrología*. 2014;34:507-19.
2. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int*. 2013;84:1096-107.
3. Kopple JD, Cheung AK, Christiansen JS, Djurhuus CB, El Nahas M, Feldt-Rasmussen B, et al. OPPORTUNITY™: a large-scale randomized clinical trial of growth hormone in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:4095-103.