

¿En qué porcentaje cambia la excreción de oxalato en orina de 24 horas el tratamiento con lumasiran en niños de 6 años o mayores diagnosticados de hiperoxaluria primaria tipo 1?

Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O'Riordan WD, Cochat P, et al.; ILLUMINATE-A Collaborators. Lumasiran, an RNAi therapeutic for primary hyperoxaluria type 1. *N Engl J Med.* 2021;384:1216-26.

Análisis crítico: Teresa Moraleda Mesa, Víctor Manuel García Nieto, María Isabel Luis Yanes

Servicio de Pediatría. Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

NefroPlus 2021;13(2):28-30

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico (16 centros y 8 países), doble ciego, controlado con placebo. Pacientes reclutados desde enero hasta mayo de 2019, con un seguimiento de 6 meses.

■ Asignación

- Aleatoria en proporción 2:1. No se especifica el método de aleatorización.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Pacientes reclutados en 16 centros de 8 países.

■ Pacientes

- Se seleccionó a 39 pacientes, 26 en el grupo de tratamiento y 13 en el grupo de placebo.

Criterios de inclusión

Pacientes de 6 años o más, diagnosticados de hiperoxaluria tipo 1 confirmada mediante análisis genético, con filtrado glomerular renal estimado (FGRe) ≥ 30 ml/min/1,73 m², excreción urinaria de oxalato $\geq 0,70$ mmol/24h/1,73 m² y sin evidencia clínica de oxalosis extrarrenal determinada por los investigadores.

Si alguno de los pacientes estaba en tratamiento con piridoxina (vitamina B₆), el régimen de tratamiento tenía que haber sido el mismo, al menos los 90 días previos a la aleatorización.

Criterios de exclusión

No definidos específicamente.

■ Intervención

- Seleccionados 39 pacientes:
 - Veintiséis en el grupo de tratamiento (lumasiran subcutáneo [3 mg/kg]).

- Trece en el grupo placebo (placebo subcutáneo [no indican qué utilizaron como placebo]).

En ambos grupos se pusieron dosis al inicio del seguimiento y en los meses 1, 2, 3 y 6.

Se realizó un análisis por intención de tratar.

■ Variables de resultado

Variable principal

Porcentaje de cambio de la excreción de oxalato en orina de 24 h corregida por superficie corporal desde la línea de base hasta el sexto mes.

Variables secundarias

Porcentaje de cambio en los niveles de oxalato plasmático desde la línea de base hasta el sexto mes, porcentaje de pacientes con excreción de oxalato en orina de 24 horas $\leq 1,5$ veces el límite alto del rango normal (0,514 mmol/24 h/1,73 m²) a los 6 meses, el cambio absoluto en los valores de oxalato en orina de 24 h y de oxalato plasmático desde la línea de base hasta el sexto mes.

■ Tamaño muestral



Se estimó que una muestra de 24 pacientes proporcionaba, al menos, el 90% de potencia para detectar una diferencia (lumasiran frente a placebo) del -37% de excreción de oxalato en orina de 24 h a un nivel de significación bilateral del 5%, con la hipótesis de una reducción media del 17% en el grupo de placebo y una desviación estándar del 25% en ambos grupos. Para tener en cuenta los posibles abandonos, el tamaño muestral fue estimado finalmente en 30 pacientes.

■ Promoción

Financiado por Alnylam Pharmaceuticals.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los grupos eran homogéneos, con una mediana de edad de 14 años (rango de 6-60 años), con predominio de niños en ambos grupos (67%), con un porcentaje de uso de piridoxina como tratamiento del 50% en el grupo del lumasiran y del 69% en el del placebo, con valores similares de excreción urinaria de oxalato en 24 h ($1,84 \pm 0,6$ mmol/24 h/ $1,73$ m² en el grupo de intervención y $1,79 \pm 0,68$ mmol/24 h/ $1,73$ m² en el grupo placebo), así como de oxalato plasmático ($14,8 \pm 7,6$ μmol/l en el grupo de intervención y $15,5 \pm 7,3$ μmol/l en el grupo placebo) y de filtrado glomerular renal estimado ($83,0 \pm 25,5$ ml/min/ $1,73$ m² en el grupo de tratamiento y $78,9 \pm 26,8$ ml/min/ $1,73$ m² en el grupo placebo). En los 12 meses previos al inicio del seguimiento, presentaron litiasis renal 11 pacientes en el grupo del lumasiran (42%) y 4 en el grupo placebo (31%).

Variable principal

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de cambio en la excreción urinaria de oxalato en 24 h tras 6 meses entre el grupo de tratamiento con lumasiran [-65,4%, (de -71,3 a -59,5)] y el grupo de placebo [-11,8% (de -19,5 a -4,1)].

Variabes secundarias

El porcentaje de cambio en los niveles de oxalato plasmático a los 6 meses fue de -39,8% (de -45,8 a -33,8) en aquellos pacientes tratados con lumasiran, frente a un -0,3% (de -9,1 a 8,5) en las personas pertenecientes al grupo placebo.

El porcentaje de pacientes con excreción de oxalato en orina de 24 h $\leq 1,5$ veces el límite alto del rango normal a los 6 meses de iniciar el estudio fue de un 84% (del 64 al 95%) en el grupo de lumasiran, frente a un 0% (del 0 al 25%) en el grupo de placebo.

El cambio absoluto en los valores de oxalato en orina de 24 horas a los 6 meses fue de -1,24 mmol/24 h/ $1,73$ m² (de -1,37 a -1,12) en el grupo de lumasiran y de -0,27 mmol/24 h/ $1,73$ m² (de -0,44 a -0,1) en el grupo de placebo.

El cambio absoluto en los valores de oxalato plasmático a los 6 meses de iniciar el estudio fue de -7,5 μmol/l (de -9,0 a -5,9) en el grupo de pacientes tratados con lumasiran, frente a 1,3 μmol/l (de -1,0 a 3,5) en el grupo de placebo.

Todos estos datos fueron calculados para un intervalo de confianza del 95% y los resultados fueron estadísticamente significativos, con un valor $p < 0,001$.

Efectos secundarios

El 85% de los pacientes que recibieron lumasiran y el 69% de los que recibieron placebo presentaron efectos adversos, todos ellos de gravedad leve o moderada. No se registró ningún efecto adverso grave o muerte en ninguno de los grupos.

Uno de los pacientes en el grupo del lumasiran abandonó el tratamiento por fatiga y déficit de atención.

El efecto adverso más común en el grupo del lumasiran fue la reacción local leve y transitoria en el lugar de inyección (38%), efecto que no ocurrió en ninguno de los pacientes del grupo placebo.

El resto de los efectos secundarios referidos fueron cefalea (lumasiran [12%] frente a placebo [23%]), rinitis (lumasiran [8%] frente a placebo [15%]) e infección de las vías respiratorias altas (lumasiran [8%] frente a placebo [15%]).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con lumasiran reduce la excreción urinaria de oxalato, que es la causa de la insuficiencia renal progresiva en la hiperoxaluria primaria tipo 1. La mayoría de los pacientes que recibieron lumasiran tenían valores normales o cerca de la normalidad después de 6 meses de tratamiento.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La hiperoxaluria primaria es una enfermedad hereditaria que conduce a una producción endógena excesiva de oxalato. Esta enfermedad, que afecta al metabolismo del glioxilato y del oxalato, es un trastorno autosómico recesivo con una prevalencia de 1 a 3 casos por millón de personas. Se identifican tres formas genéticas, aunque la tipo 1 es la más frecuente (80%) y grave, por lo que está justificado hoy día el trasplante combinado de hígado y riñón.

Lumasiran es un ARN de interferencia (ARNi) que degrada el ARN mensajero que codifica la glicolato oxidasa con lo que se reduce la producción hepática de oxalato y se incrementa la concentración de su precursor, el glicolato, que es fácilmente excretado.

Este ensayo clínico logra demostrar que el tratamiento con lumasiran en pacientes con 6 años o más disminuye de forma importante tanto la excreción urinaria de oxalato como los niveles de oxalato sérico y llega a alcanzar en un alto porcentaje niveles normales o muy cercanos a la normalidad.

Desde el punto de vista metodológico, se trata de un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con un tamaño de muestra adecuado según los cálculos previos y realizado en un grupo homogéneo de personas con hiperoxaluria tipo 1, lo que le dota de validez interna y externa.

Aunque la muestra pueda parecer escasa, no lo es si se tiene en cuenta la prevalencia de la enfermedad y ha sido, además, suficiente para demostrar significación estadística en los resultados.

Cabe destacar como puntos de mejora que no se especifica la forma de aleatorización de la muestra y tampoco se especifican los criterios de exclusión.

El uso de la orina de 24 h tiene el inconveniente de la posibilidad de una recogida inadecuada. Aunque los autores han utilizado el cociente oxalato/creatinina, podrían haber expresado los resultados en forma de índice de excreción o, mejor, como excreción fraccional, ya que disponían de la información necesaria para ello.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Lumasiran disminuye de forma importante la excreción de oxalato en orina de 24 h, así como los niveles de oxalato plasmático a los 6 meses de iniciar el tratamiento. Este fármaco muestra unos resultados prometedores y podría aportar un enlentecimiento en la progresión de la enfermedad renal. Será muy interesante conocer los resultados obtenidos en pacientes que persisten con el tratamiento a medio y largo plazos.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Hiperoxaluria primaria

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Hiperoxaluria primaria. Lumasiran

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

Conflicto de intereses

Teresa Moraleda Mesa, Víctor Manuel García Nieto y María Isabel Luis Yanes declaran no tener conflictos de intereses.