

¿El bicarbonato oral enlentece la progresión de la enfermedad renal crónica estadio 4-5 y mejora el estado nutricional?

De Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(9):2075-84.

Análisis crítico: Yolanda Hernández Hernández, Vicente Barrio Lucía

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid

■ Tipo de diseño y seguimiento

Estudio unicéntrico, prospectivo, controlado, aleatorizado, abierto, de dos grupos paralelos, con seguimiento a 24 meses.

■ Asignación

Aleatoria, estratificada por sexo y presencia de diabetes.

■ Enmascaramiento

Evaluación enmascarada por terceros.

■ Ámbito

Royal London Hospital, White Chapel, Londres, Reino Unido.

■ Pacientes

Se seleccionaron 184 pacientes incidentes mayores de 18 años con aclaramiento de creatinina (Ccr, medida con recogida de orina de 24 h) ajustada para superficie corporal entre 15 y 30 ml/min/1,73 m², con concentraciones sanguíneas de bicarbonato sódico comprendidas entre 16 y 20 mmol/l en dos determinaciones consecutivas y con una situación clínica estable.

■ Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron enfermedad maligna, obesidad mórbida, deterioro cognitivo, sepsis, mal control de la presión arterial (más de 150/90 mmHg) a pesar de estar tomando cuatro fármacos o insuficiencia cardíaca congestiva.

■ Intervenciones

De los 184 pacientes iniciales se excluyeron 50 (20 no firmaron el consentimiento informado y 30 presentaban criterios de exclusión).

Los 134 pacientes restantes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos:

Grupo bicarbonato (n = 67); pacientes que recibieron bicarbonato oral (600 mg/tres veces al día).

Grupo control (n = 67); pacientes que recibieron tratamiento convencional.

Cada 2 meses al grupo de tratamiento se le realizaba una analítica y se ajustaba la dosis de bicarbonato oral para conseguir concentraciones sanguíneas superiores a 23 mmol/l. Se ha excluido el uso de sevelamer y de carbonato cálcico. Como quelante del fósforo, se utilizó acetato cálcico.

Cada 6 meses en ambos grupos se medían el Ccr, bicarbonato en sangre, excreción urinaria de sodio, urea y proteínas en orina de 24 horas, presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), ingesta de proteínas, tasa de catabolismo proteico normalizado (nPNA), albúmina y potasio sérico.

■ Variables de resultado

Variables principales: tasa de descenso de Ccr, número de pacientes con rápido descenso de Ccr (definido por descenso superior a 3 ml/min/1,73 m² por año) y número de pacientes con enfermedad renal crónica que precisa diálisis (ERCD) (definido como Ccr inferior a 10 ml/min/1,73 m²).

Variables secundarias: ingesta proteica (g/kg/día), nPNA calculado mediante la ecuación de Bergstrom (nPNA = 13 + 0,204 x generación de urea [mmol/día] + pérdida proteínas urinarias [g/día]/peso corporal), circunferencia muscular del brazo (calculada con la fórmula de Bishop = perímetro braquial - pliegue tricipital x 0,314) y concentraciones de albúmina.

Las medidas antropométricas fueron realizadas en todos los sujetos por el mismo observador, que desconocía el grupo al que el paciente había sido asignado.

■ Tamaño de la muestra

Se calculó un tamaño de la muestra de 67 pacientes para detectar una diferencia entre ambos grupos del 30% en el número de pacientes con descenso Ccr superior a 3 ml/min/1,73 m², con una potencia estadística del 90% y un error alfa de 0,05, con una falta de cumplimiento al tratamiento esperada del 10%. Del grupo de tratamiento con bicarbonato, 5 pacientes (3,3%) fueron retirados del estudio antes de comenzar el tratamiento (3 pacientes porque cambiaron de hospital y dos por la imposibilidad de recoger la orina de 24 h cada 2 meses). No hubo pérdidas en el seguimiento. Hubo un adecuado cumplimiento del tratamiento. Los pacientes que precisaron diálisis fueron excluidos del análisis del resto de las variables principales (descenso de la tasa de Ccr a los 24 meses y descenso rápido de Ccr), pero sí se incluyeron en el análisis de las variables secundarias.

■ Estadística

El análisis comparativo de las variables se realizó mediante análisis de la varianza para las variables cuantitativas y de la ji cuadrado para las variables cualita-

tivas. La probabilidad de alcanzar ERCD se analizó mediante las curvas de Kaplan-Meier y se utilizó ANOVA para medidas repetidas para analizar el efecto del bicarbonato sobre los cambios de Ccr e índices nutricionales. El análisis se realizó por intención de tratar.

■ Promoción y patrocinio

Estudio financiado por *The London Charitable Foundation*. Registrado en el *International Standard Randomized Controlled Trial Number Registry* (ISRCTN-171096689).

■ RESULTADOS

ANÁLISIS BASAL

Ambos grupos al inicio del estudio eran homogéneos en características demográficas (edad media 54,7 años, el 51% hombres, el 48% caucásicos), antropométricas (circunferencia muscular del brazo 24,7 cm [2,5]), etiología de ERC (diabetes 36,5%, hipertensión 27,5%, no filiada 12%, glomerular 11,5%), función renal (Ccr 20 ml/min/1,73 m² (6), proteinuria 1,8 g/24 h (0,5), valores de bicarbonato 19,9 mmol/l (1,8), albúmina 35 g/l (0,6).

Variables principales

Variable principal 1: tasa de descenso de Ccr

	Grupo bicarbonato (n = 67)	Grupo control (n = 67)	p
Tasa de descenso de Ccr (ml/min/1,73 m ²) (IC 95%)	1,88 (0,39 a 4,15)	5,93 (4,19 a 7,76)	0,05

Se produce un menor descenso de la tasa de Ccr en el grupo tratado con bicarbonato con significación estadística a partir de los 12 meses de tratamiento. Entre los meses 6 y 12, 17 pacientes del grupo convencional salieron del estudio por necesidad de diálisis.

En el análisis de la varianza para medidas repetidas: la edad, el sexo y el tratamiento con bicarbonato resultaron ser factores predictores independientes del enlentecimiento del descenso de Ccr y desarrollo de ERCD.

No se encontraron diferencias entre los dos grupos al analizar el descenso de Ccr y las cifras de presión arterial, proteinuria, y concentraciones de calcio y fósforo.

Variable principal 2: progresión rápida de ERC (descenso superior a 3 ml/min/1,73 m²/año)

	Grupo bicarbonato	Grupo control
Descenso de Ccr >3 ml/min/1,73 m ² /año (%)	6/67 (9%)	25/67 (37%)
RR (IC 95%)	0,24 (0,11 a 0,55)	
RRR	76 (45 a 89)	
RAR	28 (15 a 42)	
NNT	4 (3 a 7)	

Variable principal 3: ERC que precisa diálisis (Ccr <10 ml/min/1,73 m²)

	Grupo bicarbonato	Grupo control
Ccr <10 ml/min/1,73 m ²	4/67 (6%)	22/67 (32,8%)
RR (IC 95%)	0,18 (0,07 a 0,50)	
RRR	82 (50 a 93)	
RAR	26,9 (14,3 a 39,5)	
NNT	4 (3 a 8)	

En el análisis por curvas de Kaplan-Meier existía una mayor probabilidad de empezar diálisis en el grupo control frente al tratado con bicarbonato ($p < 0,001$).

Variables secundarias

1. Ingesta proteica: aumento del aporte de proteínas en el grupo bicarbonato ($p < 0,007$).
2. Concentraciones de albúmina: incremento de albúmina en el grupo bicarbonato.
3. Circunferencia muscular del brazo: incremento en el grupo de bicarbonato. De 24,8 (23,7 a 25,8) a 26,3 (25 a 27,5) en el grupo de bicarbonato comparado con grupo control que no varía, 24,6 (23,5 a 25,7) a 24,5 (23,5 a 25,5) ($p < 0,03$).
4. nPNA: disminuye en el grupo con bicarbonato ($p < 0,002$).

En el análisis de la varianza para medidas repetidas se encontró asociación estadística entre el sexo, edad, peso, el tratamiento con bicarbonato y el cambio de masa magra ($p < 0,0001$).

Efectos adversos

Fueron similares en ambos grupos. Aunque el número de pacientes con empeoramiento de las cifras de presión arterial y de edemas fue discretamente superior en el grupo de tratamiento con bicarbonato, no alcanzó significación estadística.

■ CONCLUSIÓN DE LOS AUTORES

El tratamiento con bicarbonato oral en pacientes con ERC estadio 4-5 con valores bajos de bicarbonato en sangre disminuye la tasa de descenso anual del filtrado glomerular, la progresión a insuficiencia renal que precisa diálisis y mejora su estado nutricional.

■ COMENTARIOS

Ensayo clínico aleatorizado, controlado, con un diseño y tamaño de muestra adecuados y un tiempo de seguimiento considerable, realizado en un grupo heterogéneo de población con variables homogéneas en ambos grupos, lo que confiere al estudio tanto validez interna como externa.

Como inconvenientes del estudio, debe destacarse que está realizado en un único centro y no es doble ciego, aunque está enmascarado para el investigador que analiza los datos y para el que realiza las medidas antropométricas.

Como limitaciones en este estudio encontramos cierta incongruencia en el análisis de las variables principales, ya que aunque se asegura que el análisis se ha realizado por intención de tratar en el denominador del grupo de bicarbonato no se contabilizan los 5 pacientes aleatorizados que se retiran antes de iniciar el tratamiento. Sin embargo, como se muestra en el análisis realizado por los revisores que incluye a todos los pacientes aleatorizados, los resultados finales no ven alterados significativamente y se mantiene una importante diferencia entre el grupo de intervención (grupo bicarbonato) frente al control.

La acidosis metabólica es una complicación muy frecuente de la ERC con Ccr inferior a 30 ml/min. Aumenta el catabolismo proteico, la oxidación de aminoácidos esenciales y reduce la síntesis de albúmina. Existen numerosos trabajos, fundamentalmente en población de diálisis, en los que se demuestra que la corrección de la acidosis mejora el estado nutricional, aumenta las concentraciones de albúmina y reduce la tasa de catabolismo proteico. Hasta el momento, no existen evidencias de que la acidosis metabólica contribuya a la progresión de la insuficiencia renal. Los estudios experimentales en ratas presentan resultados contradictorios. En algunos trabajos la acidosis tiene un efecto negativo. Mitch et al.¹ postulan que la acidosis metabólica activa la vía ubiquitina-proteasoma, lo que aumenta la degradación de aminoácidos y produce un incremento de excreción de amonio. Nath et al.² demuestran que el amonio tiene un efecto nocivo túbulo-intersticial activando el complemento y causando inflamación, lesión y fibrosis. En cambio, Jara et al.³ en ratas con dieta rica en fósforo observaron que la acidosis metabólica era beneficiosa, ya que prevenía el depósito de fosfato cálcico en el riñón.

En humanos se han realizado pocos estudios. En un estudio observacional⁴ de tamaño de muestra reducido en población con ERC moderada, la administración de bicarbonato disminuía el catabolismo tisular, los valores de amonio y la lesión tubular.

Éste es un ensayo clínico de gran relevancia, ya que se trata del primer ensayo controlado en pacientes con ERC prediálisis en el que se demuestra que el bicarbonato oral aporta beneficios de importante magnitud, produciendo un enlentecimiento de

la progresión de la insuficiencia renal. Es una intervención económica, de la que se dispone en cualquier medio y sin importantes efectos secundarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mitch WE. Influence of metabolic acidosis on nutrition. *Am J Kidney Dis* 1997;29:16-8.
2. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 1985;76:667-75.
3. Jara A, Chacón C, Ibaceta M, Valdivieso A, Felsenfeld AJ. Effect of ammonium chloride and dietary phosphorous in the azotemic rat: Part II-Kidney hypertrophy and calcium deposition. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1993-8.
4. Rustom R, Grime JS, Costigan M, et al. Oral sodium bicarbonate reduces proximal renal tubular peptide catabolism, ammoniogenesis, and tubular damage in renal patients. *Ren Fail* 1998;20:371-82.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los resultados de este estudio demuestran que la administración de bicarbonato a pacientes con ERC en estadios 4-5 tiene un efecto beneficioso sobre la progresión de la insuficiencia renal. Este estudio debería confirmarse con otros estudios, para incluir a la acidosis como un factor de progresión de ERC junto con la hipertensión o la proteinuria y el uso de bicarbonato como medida terapéutica nefroprotectora, al igual que el empleo de IECA o ARA II, o el control glucémico en la nefropatía diabética.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefrología clínica.

Subtema: Progresión de enfermedad renal crónica en estadio 4.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Bicarbonato sódico. Enfermedad renal crónica. Insuficiencia renal. Ensayo controlado y aleatorizado.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte.

Sistema GRADE (www.gradeworkinggroup.org).
