

¿Es eficaz el tratamiento con atrasentan en la proteinuria residual de pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

Kohan DE, Pritchett Y, Molitch M, et al. Addition of atrasentan to renin-angiotensin system blockade reduces albuminuria in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:763-72.

Análisis crítico: **Rocío Echarri Carrillo, Vicente Barrio Lucia**

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

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Dec.11270

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, con seguimiento a 8 semanas. Estudio exploratorio en fase IIa.

■ Ética y registro

Protocolo aprobado por Comités de Ética independientes, centrales y locales. Se obtuvo consentimiento informado por escrito de todos los pacientes. No consta en la publicación el número de registro.

■ Asignación

- Aleatorización en 4 grupos por un sistema interactivo automático de reconocimiento de voz y estratificada en función de los niveles de cociente microalbuminuria/creatinina (MAU/cr), mayor o menor de 1000 mg/g. Cuatro ramas de tratamiento en proporción 1:1:1:1 (placebo, atrasentan [antagonista selectivo de los receptores A de la endotelina, ET_AR] a dosis de 0,25, 0,75 o 1,75 mg al día).

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Desarrollado en 21 centros de Estados Unidos y Puerto Rico.

■ Pacientes

- Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), con al menos un año de tratamiento antidiabético y con dosis estable en los 2 meses previos de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) y con un Filtrado Glomerular estimado (FGe) según la fórmula MDRD abreviada mayor de 20 ml/min/1,73 m², y un cociente MAU/Cr entre 100 y 3000 mg/g. Las mujeres incluidas no podían tener posibilidad de gestación. Los criterios de exclusión principales incluían tener

historia significativa de edema periférico, insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, uso de furosemida > 60 mg al día o tener enfermedad coronaria reciente.

■ Intervenciones

De los 239 sujetos preseleccionados, 146 fueron excluidos, 4 no llegaron a recibir la medicación del estudio, y finalmente se incluyeron 89 pacientes en la población por intención de tratar, aleatorizados a uno de los 4 grupos: placebo (23), atrasentan a dosis de 0,25 (22), 0,75 (22) o 1,75 (22) mg al día, durante 8 semanas.

Se realizó un examen basal semanal durante la fase de tratamiento y a los 30 días tras su suspensión. Se valoraba la tensión arterial (TA) y el pulso, efectos adversos, medicación concomitante, adherencia a la medicación, y valores de laboratorio (hemoglobina, función renal, MAU/cr, perfil hepático, etc.). Los pacientes recibían su tratamiento habitual para la DM2 y protección cardiovascular, y si presentaban mal control tensional, podía ajustarse la medicación sin modificar los IECA/ARA II. También podían asociarse diuréticos.

■ Variables de resultado

Principal: cambios en el cociente MAU/cr (tras transformación logarítmica) desde el basal hasta la visita de la octava semana, en los 4 grupos.

Secundarias: proporción de pacientes que alcanzan una reducción > 40% del cociente MAU/cr desde el basal hasta la octava semana, comparado con placebo; cambios en la TA y en el FGe, peso y hemoglobina.

■ Tamaño muestral



Se estimó un tamaño muestral de 20 pacientes por grupo para alcanzar una potencia de al menos el 85% para detectar una diferencia de -0,42 en el cambio medio, desde la visita basal hasta el final de la observación, en el cociente MAU/cr entre el grupo placebo y los grupos de atrasentan.

■ Estadística

Análisis por intención de tratar. El análisis de eficacia primaria fue un efecto mixto, de máxima probabilidad, de medidas repetidas del cambio desde los niveles basales hasta cada determinación posbasal del logaritmo del cociente MAU/Cr. El análisis de eficacia secundaria para el logaritmo del cociente MAU/Cr se realizó mediante el análisis de la covarianza del cambio desde el inicio del estudio hasta el final de éste. Las diferencias entre los grupos de tratamiento de variables binarias, como la proporción de sujetos que lograron al menos un 40% de reducción del cociente MAU/Cr y la incidencia de efectos adversos por el tratamiento, se evaluaron empleando el test exacto de Fisher. Se realizó un *path analysis* para determinar si atrasentan 0,75 o 1,75 mg tenía un

efecto directo en la reducción del cociente MAU/cr tras controlar por sus efectos sobre la reducción de la presión arterial sistólica. Para ello, se emplearon 2 modelos de regresión en el *path analysis*.

■ Promoción y conflicto de intereses

Estudio financiado por Abbott, que estuvo implicado en su diseño, la recolección y el análisis de datos y en la publicación del artículo. Todos los autores tuvieron acceso a los resultados del estudio y el autor principal respondió por la veracidad de los datos. El estudio fue supervisado por un comité de revisión de datos. Los autores de la publicación del estudio reconocen ser consultores de Abbot o de otras compañías farmacéuticas y varios de ellos son accionistas de Abbot.

■ RESULTADOS PRINCIPALES**Análisis basal de los grupos**

Las características basales eran similares entre los 4 grupos. Basalmente, el 27% de los sujetos tenían un cociente MAU/Cr entre 30-200 mg/g y el 72% > 200 mg/g. El 26% tenían un FGe > 60 ml/min/1,73 m². La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (87%), y la edad media era de 64 años (tabla 1).

Tabla 1. Variable principal y variables secundarias

Variable principal	Placebo	Atrasentan 0,25 mg	Atrasentan 0,75 mg	Atrasentan 1,75 mg
Delta MAU/Cr (%) desde basal hasta semana 8	-10	-20 p = 0,150	-51 p = 0,001	-45 p = 0,011
Variables secundarias				
Reducción >40% de MAU/Cr (%) desde basal hasta semana 8	17	30 p = 0,473	50 p = 0,029	38 p = 0,179
Cambios TAS (mmHg)	0,7	-0,3 p = 0,834	-8,8 p = 0,049	-7,6 p = 0,086
Cambios TAD (mmHg)	-1,4	-0,5 p = 0,753	-5,8 p = 0,132	-7,4 p = 0,042
Cambios FGe	-2 a 2 ml/min/1,73m ² para los 3 grupos			
Cambios peso	-1,0 a 1,1 kg para los 3 grupos			
Cambios Hb (g/dl)	0,1	-0,7 p < 0,001	-0,4 p = 0,015	-0,9 p < 0,001

FGe: filtrado glomerular estimado; MAU/Cr: cociente microalbuminuria/creatinina; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica.

Complicaciones y efectos adversos

Hubo una significativamente mayor proporción de efectos adversos en el grupo de 1,75 mg (59 vs. 22% en el placebo, p = 0,016). Un paciente del grupo de 0,75 mg y otro de 1,75 mg tuvieron que discontinuar el tratamiento por efectos adversos: en el del grupo de 0,75 mg se produjo insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad coronaria arterial, y en el de 1,75 mg, se produjo hipotensión, angioedema, cefalea y edema periférico.

El efecto secundario más frecuente fue el edema periférico, que estuvo relacionado con la dosis del fármaco: 9% en el grupo de placebo; 14% en el grupo de 0,25 mg; 18% en el de 0,75; 46% en el grupo de 1,75 mg (p = 0,007 para placebo vs. 1,75 mg).

Se observaron efectos secundarios serios en un 0% del grupo placebo, 5% en el de 0,25 mg, 14% en el de 0,75 y 5% en el de 1,75 mg, pero sólo un efecto secundario serio fue considerado como posiblemente relacionado con la medicación, y se produjo en un paciente del grupo de 0,75 mg de atrasentan, que desarrolló hipertensión acelerada y fallo cardíaco diastólico 3 semanas después de empezar el tratamiento, y que se resolvió rápidamente con control de TA y diuréticos. Posteriormente se enmendó el protocolo para excluir a los pacientes que tenían un péptido natriurético cerebral N terminal (NT-proBNP) mayor de 500 pg/ml. En el grupo de 0,75 mg de atrasentan, hubo 2 pacientes que desarrollaron un fracaso renal agudo, interpretado como efectos adversos no serios. No hubo cambios significativos en el sodio plasmático, enzimas hepáticas o en la bilirrubina.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Atrasentan puede ofrecer un beneficio terapéutico adicional al tratamiento estándar actual con los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) para reducir la albuminuria en los pacientes con DM2. Se necesitan más estudios con ensayos clínicos que valoren variables como la eficacia y seguridad a largo plazo y su prevención de la insuficiencia renal terminal.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La nefropatía diabética es la causa más común de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), a pesar del mejor control de la glucemia y la TA de estos pacientes. En los últimos 10 años, los fármacos inhibidores del SRAA han sido los únicos que han demostrado reducir la albuminuria y retrasar el desarrollo de IRCT, pero, a pesar de su combinación, existe una proteinuria residual, de difícil control.

El sistema de la endotelina está crónicamente activado en los pacientes con DM, y la activación del ET_AR, pero no del receptor B de endotelina (ET_BR), promueve la disfunción mesangial y del podocito, provocando glomeruloesclerosis y proteinuria.

En los últimos años se conoce la eficacia de los antagonistas de los receptores de la endotelina para el tratamiento de la hipertensión arterial (bosentán, no selectivo, pero con alta tasa de efectos secundarios¹; darusentán, selectivo, con un buen perfil de seguridad salvo por la expansión de volumen extracelular (VEC) hasta en un 25% de los pacientes). En este estudio², se demostró que el tratamiento con darusentán podía reducir la microalbuminuria en un 60% de media, en pacientes ya con tratamiento con IECA o ARA II.

Posteriormente se llevó a cabo otro ensayo clínico con otro antagonista selectivo de los receptores A de endotelina (ET_AR), el avosentán, dirigido a los cambios en la función renal como variable primaria y a los cambios en la MAU y la aparición de eventos cardiovasculares como variables secundarias. Aunque tuvo un potente efecto antiproteinúrico en la nefropatía diabética con enfermedad renal crónica estadios en 3 y 4, hubo de suspenderse precozmente debido a un perfil de seguridad adverso, por inducir sobrecarga de volumen e insuficiencia cardíaca congestiva en un alto porcentaje de pacientes³.

En el estudio actual, el tratamiento con atrasentan también ha demostrado reducir la albuminuria en los pacientes con DM2, con una tasa de efectos secundarios aceptables, a la dosis de 0,75 mg, y excluyendo a los pacientes con historia previa de insuficiencia cardíaca, ya que se realizó una enmienda al protocolo para excluir a los pacientes que tuvieran un NT-proBNP mayor de 500 pg/ml. La albuminuria también se redujo en el grupo de 1,75 mg, pero con una tasa mayor de efectos secundarios, mientras que en el grupo de 0,25 la diferencia con placebo no fue estadísticamente significativa.

No se produjeron cambios en el FGe durante el estudio, lo que sugiere que, en contra de lo que ocurre con los fármacos que bloquean el SRAA, la vasoconstricción de la arteriola eferente no es el mecanismo principal para conseguir el descenso de la albuminuria. Los antagonistas selectivos de los ET_AR pueden atenuar directamente la disfunción del podocito, a través de la disminución del transforming growth factor beta (TGFB) y la inhibición de la infiltración de los macrófagos, lo cual puede reducir la albuminuria y hacer que regrese la glomeruloesclerosis⁴.

Tampoco hubo cambios en el peso en los diferentes grupos y sí en la Hb, por un efecto de vasodilatación y hemodilucional. Los cambios que se produjeron en las cifras de TA sólo representaron un 21% del efecto antiproteinúrico del atrasentan, tras realizar un modelo de regresión lineal.

Aunque este estudio se diseñó sólo para ver los cambios en la albuminuria, cabe esperar que, al igual que se ha demostrado con los fármacos que bloquean el SRAA, estos cambios en la albuminuria se acompañen de efectos positivos respecto a la función renal y las variables cardiovasculares, pero para ello hacen falta nuevos ensayos clínicos, aleatorizados y controlados, y con un alto número de pacientes que lo demuestre.

La limitación de este estudio es la pequeña muestra de pacientes y su corta duración, y la ausencia de mediciones más fiables de TA como puede ser la monitorización ambulatoria de la presión arterial, o de medidas cuantitativas de la hemodinámica renal como la fracción de filtración o las resistencias renales.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefrología clínica.

Subtema: Nefropatía diabética.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Atrasentan. Antagonistas de receptores de endotelina. Diabetes mellitus. Nefropatía diabética. Microalbuminuria. Insuficiencia cardíaca.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte.

Sistema GRADE (www.gradeworkinggroup.org).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, Budde M, Charlon V. The effects of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:784-90.
2. Weber MA, Black H, Bakris G, Krum H, Linas S, Weiss R, et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1423-31.
3. Mann JF, Green D, Jamerson K, Ruilope LM, Kuranoff SJ, Littke T, et al. Advosentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:527-35.
4. Sasser JM, Sullivan JC, Hobbs JL, Yamamoto T, Pollock DM, Carmines PK, et al. Endothelin A receptor blockade reduces diabetic renal injury via an anti-inflammatory mechanism. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:143-54.