

# ¿La administración de bardoxolona mejora el filtrado glomerular en la enfermedad renal crónica moderada-severa en el seno de la diabetes mellitus tipo 2?

Pergola PE, Raskin P, Toto RD, et al., for the BEAM Study Investigators. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;365:327-36.

Análisis crítico: Yolanda Hernández Hernández, Vicente Barrio Lucia

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

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Dec.11269

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Seguimiento durante 52 semanas de tratamiento y 4 semanas postratamiento.

## ■ Ética y registro

Protocolo aprobado por los comités de ética de cada centro participante. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. Registrado en clinical trials.gov NTC 00811889.

## ■ Asignación

- Aleatoria a uno de los 4 grupos en proporción 1:1:1:1, placebo (g-placebo), bardoxolona oral a dosis de 25 mg (g-25), 75 mg (g-75) o 150 mg (g-150), estratificada según filtrado glomerular estimado (FGe) ( $>$  o  $<$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), cociente albúmina/creatinina (ACR) ( $\geq$  o  $<$  300 mg/g) y Hb glicosilada  $<$  o  $\geq$  7%). Método de aleatorización no especificado.

## ■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

## ■ Ámbito

- Realizado en 43 centros de Estados Unidos.

## ■ Pacientes

- Adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad renal crónica (ERC) moderada-severa (FGe calculado mediante fórmula MDRD4 20 a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, media de 2 determinaciones realizadas con 5 días de diferencia en periodo de cribado) en tratamiento estable con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA 2), al menos 8 semanas antes del reclutamiento.

## ■ Criterios de exclusión

No diabéticos, diabetes mellitus tipo 1, Hb glicosilada  $>$  10%, disfunción hepática o evento cardiovascular los 3 meses previos.

## ■ Intervenciones

De los 573 pacientes cribados, 227 se asignaron a uno de los 4 grupos: 57 a g-placebo, g-25 y g-75, y 56 a g-150. Fases del estudio: 3 semanas de reclutamiento, 8 a 20 semanas para ajuste de dosis has-

ta alcanzar la asignada, fase mantenimiento de dosis ajustada hasta la semana 52 y seguimiento de 4 semanas tras la última dosis.

## ■ Variables de resultado

**Principal:** cambio en FGe basal a las 24 semanas de tratamiento con bardoxolona.

**Secundaria:** cambio en FGe basal a las 52 semanas de tratamiento con bardoxolona.

**Exploratorias:** distribución acumulada del cambio del FGe en los pacientes que completaron el tratamiento hasta la semana 52, descenso del FGe igual o  $>$  25%, cambio del FGe 4 semanas después de la última dosis, cambios en ACR, creatinina, urea, fósforo, úrico, Mg, K, HCO<sub>3</sub>, paratohormona y Hb glicosilada comparado con placebo en semanas 24 y 52.

## ■ Tamaño muestral



Se estimó un total de 55 pacientes por grupo para conseguir una diferencia media en el FGe de 4,33  $\pm$  5,77 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> entre los grupos tratados con bardoxolona y placebo con una potencia estadística del 90% y un error tipo 1 de 0,05%, corregido a 0,019 (test Dunnett-Tamhane) por comparaciones múltiples. Se calculó una tasa de abandono del 25%.

## ■ Estadística

Análisis por intención de tratar, con modelo de ANCOVA de medidas repetidas para analizar las variables principal y secundaria. Se determinó cada 4 semanas el FGe y se tomaron como covariables continuas FGe basal, ACR y el nivel de hemoglobina glicosilada. Se usó el método de Kaplan-Meier para estimar el porcentaje de pacientes libres del evento (descenso de filtrado glomerular) en los tiempos marcados. Para comparar los grupos, se usó el test de long-rank no estratificado de 2 colas.

## ■ Promoción

Patrocinado por el Laboratorio Reata Pharmaceuticals. Diseñado por el primer autor y los representantes del patrocinador. No se realiza declaración de conflicto de intereses.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Características clínicas y demográficas

Grupos homogéneos con edad media 67 años, 56% varones, índice de masa corporal (IMC)  $35 \pm 7,7$  kg/m<sup>2</sup>, Hb glicosilada  $7,2 \pm 1\%$ , presión arterial sistólica  $130,2 \pm 12,7$  mmHg, presión arterial diastólica  $68,6 \pm 8,5$  mmHg, 98% en tratamiento con IECA, ARA II o ambos, FGe  $32,4 \pm 6,9$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mediana de ACR 95 mg/g (rango intercuartilico 7 a 678), < 30 mg/g 37%, 30 a 300 mg/g 29% y > 300 mg/g 34%.

No finalizaron el estudio (pérdida de seguimiento, efectos adversos, inicio de diálisis, retirada de consentimiento) 51 pacientes (22,4%). Recibieron la dosis asignada según la aleatorización en la semana 52: 81% del g-25, 42% del g-75 y 25% del g-150. La variable principal se recoge en la tabla 1, y la variable secundaria, en la tabla 2.

**Tabla 1. Variable principal**

Media (DE)	Grupo placebo (n = 57)	Grupo 25 (n = 57)	Grupo 75 (n = 57)	Grupo 150 (n = 56)
Cambio en FGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) en semana 24	No diferencias	+ 8,2 ± 1,5	+ 11,4 ± 1,5	+ 10,4 ± 1,5
p		< 0,001		

DE: desviación estándar; FGe: filtrado glomerular estimado.

Entre g-25 y g-75 la diferencia en el cambio fue significativa ( $p = 0,04$ ), pero no entre g-75 y g-150 ( $p = 0,54$ ).

**Tabla 2. Variable secundaria**

Media (DE)	Grupo placebo (n = 57)	Grupo 25 (n = 57)	Grupo 75 (n = 57)	Grupo 150 (n = 56)
Cambio en FGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) en semana 52	No diferencias	+ 5,8 ± 1,8	+ 10,5 ± 1,8	+ 9,3 ± 1,9 ml
p		0,002	< 0,001	< 0,001

DE: desviación estándar; FGe: filtrado glomerular estimado.

### Resultados del análisis de las variables exploratorias

- El análisis de distribución acumulada del cambio del FGe en aquellos que completaron el tratamiento a las 52 semanas mostró una disminución del FGe en el 54% del g-placebo frente a 20, 21 y 27% en los g-25, g-75 y g-150, respectivamente.
- Descenso FGe  $\geq 25\%$  (intervalo de confianza 95%) a las 24 semanas en 13% (6 a 25) en g-placebo frente al 2% (1 a 6) en g-25, g-75 y g-150, sin diferencias significativas comparado con placebo.
- En la semana 56, el FGe se mantuvo por encima del basal en los que recibieron bardoxolona,  $0,7 \pm 1,6$  en g-25,  $2,5 \pm 1,6$  en g-75, y  $2,3 \pm 1,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en g-150, mientras que el g-placebo presentó una ligera disminución de  $0,6 \pm 1,1$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- En el análisis de sensibilidad *post hoc* basado en la dosis de bardoxolona que estaban recibiendo en la semana 52 en lugar de dosis asignada, el ascenso de FGe se mantuvo en g-75 y g-150, pero no en g-25.
- Los niveles de urea, fósforo, úrico y Mg descendieron significativamente en los grupos tratados e inversamente a los cambios del FGe en semana 24, manteniéndose en la semana 52.
- Se produjo un ligero incremento significativo de ACR en los grupos g-75 y g-150 a las 24 y 52 semanas, normalizándose al nivel de referencia a las 56 semanas (tabla 3).

**Tabla 3. Incremento de cociente albúmina/creatinina**

<b>ACR Semana 24 (mg/g)</b>	<b>Placebo</b>	<b>25 mg</b>	<b>75 mg</b>	<b>150 mg</b>	<b>Total</b>
Media geométrica basal	62,4	85,5	74,6	72,4	77,4
Ratio media geométrica	1,4	1,4	2,5	2,6	2,1
p no ajustada vs. placebo	-	0,92	0,004	0,002	0,01
Correlación con FGe					0,47
<b>ACR Semana 52 (mg/g)</b>					
Ratio media geométrica	1,4	1,5	2,4	2,3	2,0
p no ajustada vs. placebo	-	0,76	0,09	0,01	0,03
Correlación con FGe			0,34		

ACR: cociente albúmina/creatinina; FGe: filtrado glomerular estimado.

### Efectos adversos

Superiores en el tratado, la mayoría leves o moderados. El más frecuente, espasmos musculares: g-25 (42%), g-75 (61%), g-150 (59%) vs. 18% en g-placebo. Aumento discreto de transaminasas (71% del grupo de tratamiento). En la mayoría ambos efectos se resolvieron sin tener que retirar el fármaco. Hipomagnesemia (21 a 32 vs. 5%), disminución del apetito (14 a 16 vs. 4%) y náuseas (18 a 26 vs. 9%). Interrumpieron el tratamiento 16 pacientes, 7 por espasmos musculares (4%), 4 por náuseas y vómitos (2%), 3 por pérdida de peso (2%) y 2 por pérdida de apetito (1%). Tuvieron más de un efecto adverso 9 pacientes. Ocurrió una muerte en g-75 tras cirugía de *bypass*.

Se observó una importante reducción de peso en todos los grupos del estudio, más pronunciado en aquellos con mayor IMC al inicio (tabla 4). No se relacionó con el cambio en el FGe.

**Tabla 4. Reducción de peso en todos los grupos**

<b>IMC basal (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>n</b>	<b>Δ medio de peso en semana 52 (kg)</b>	<b>IC 95%</b>
18,5 a < 25	6	-2,9	-11,6 a 5,8
25 a < 30	25	-6,5	-8,3 a -4,8
30 a < 35	37	-8,8	-10,8 a -6,8
35 a < 40	36	-10,7	-13,1 a -8,3
≥ 40	37	-10,1	-12,9 a -7,2

IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con bardoxolona se asoció con una mejoría del FGe en ERC 3b-4 y DM2 a las 24 semanas. La mejoría persistió a las 52 semanas, lo que sugiere que bardoxolona podría ser un fármaco prometedor para el tratamiento de la ERC. Es preciso realizar estudios con un mayor tamaño muestral y un tiempo de seguimiento mayor para confirmar estos hallazgos.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La ERC en diabetes mellitus se asocia con inflamación crónica y estrés oxidativo, produciendo a nivel glomerular disfunción endotelial, daño mesangial y fibrosis, lo que se traducirá en disminución progresiva del filtrado glomerular. La bardoxolona es un antioxidante y modulador de la inflamación que activa la vía del Keap1-Nrf2 e induce la transcripción de genes reduciendo el estrés oxidativo y suprimiendo la acción de mediadores inflamatorios<sup>1,2</sup>.

En este artículo se presentan los resultados del estudio BEAM, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en DM2 y ERC 3b-4, que muestra que el tratamiento con bardoxolona mejora el FGe de manera sustancial ( $8,2 \pm 1,5$  a  $11,4 \pm 1,5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vs. placebo ( $0,1 \pm 1,1$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en la semana 24 de tratamiento, incremento que se mantenía en la semana 52 ( $5,8 \pm 1,8$  a  $10,5 \pm 1,8$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sin cambios en g-placebo. En el 73% de los tratados el

FGe aumentó al menos un 10% y un 25% incrementó más del 50% frente a placebo (tan sólo en un paciente 2%). El efecto fue rápido en las primeras 12 semanas y se mantuvo hasta la semana 56, efecto más marcado con dosis de 75 mg.

Estudio adecuado en diseño, tamaño muestral, con validez interna y externa pero con ciertas consideraciones: en el cálculo de función renal, el FGe debería haber sido validado midiendo la tasa de filtrado glomerular. El diseño de ajuste de dosis hasta alcanzar la dosis de aleatorización y el análisis por intención de tratar impidió una evaluación completa sobre la eficacia de las dosis administradas, ya que muchos pacientes no alcanzaron la dosis objetivo y esto puede haber generado un efecto del tratamiento inferior al que habría ocurrido con un cumplimiento completo.

De los resultados llama la atención el aumento de ACR que revierte al retirar el fármaco. Los autores lo justifican por la hiperfiltración glomerular y el descenso de reabsorción proteica en el túbulo proximal, efecto positivo si consideramos que la reabsorción tubular proteica está relacionada con inflamación intersticial y fibrosis.

Es importante destacar la llamativa pérdida de peso, no relacionada con el incremento del FGe, aproximadamente 1 kg/mes en las primeras 24 semanas, mayor cuanto mayor es el IMC basal. En modelos animales con obesidad la badoxolona aumenta la betaoxidación y la lipólisis de las reservas grasas.

### ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

### ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Nefrología clínica.

**Subtema:** Progresión de enfermedad renal crónica.

**Tipo de artículo:** Tratamiento.

**Palabras clave:** Enfermedad renal crónica. Diabetes mellitus tipo 2. Progresión. Bardoxolona. Ensayo clínico controlado.

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Alto.

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Fuerte.

**Sistema GRADE** ([www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)).

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dinkova-Kostova AT, Liby KT, Stephenson KK, Holtzclaw WD, Gao X, Suh N, et al. Extremely potent triterpenoid inducers of the phase 2 response: correlations of protection against oxidant and inflammatory stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(12):4584-9.
2. Thomas MC. Bardoxolone: augmenting the yin in chronic kidney disease. *Diab Vasc Dis Res* 2011;8:303-4.