

¿Mejora el veverimer el estado de bienestar de los pacientes con enfermedad renal crónica mediante la mejora del bicarbonato sérico en la acidosis metabólica? ¿Disminuye el progresivo deterioro de la función renal?

Wesson DE, Mathur V, Tangri N, Stasiv Y, Parsell D, Li E, et al. Long-term safety and efficacy of veverimer in patients with metabolic acidosis in chronic kidney disease: A multicentre, randomised, blinded, placebo-controlled, 40-week extension. *Lancet*. 2019;394:396-406.

Análisis crítico: **Luis M. Ortega, Khaled Nashar***

Division of Nephrology and Hypertension. Allegheny General Hospital. Pittsburgh. Estados Unidos

NefroPlus 2020;12(1):35-38

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y a doble ciego (excepto en la preparación del compuesto por el Servicio de Farmacia) de 40 semanas de extensión sobre ensayo aleatorio, multicéntrico y a doble ciego anterior de 12 semanas de duración. Se realiza estudio entre diciembre de 2017 y mayo de 2018 con evaluación de pacientes desde el momento inicial hasta 14, 16, 20, 24, 28, 34, 40, 46 y 52 semanas con seguimiento posterior de 2 semanas una vez concluido el estudio.

■ Asignación

 Aleatorización 4:3 mediante sistema informatizado que estratificaba a los pacientes dependiendo de los valores de bicarbonato sérico comprendidos entre ≤ 18 y > 18 mmol/l.

■ Enmascaramiento

 Doble ciego.

■ Ámbito

 De los 217 pacientes del ensayo original se aleatoriza a 196 después de comprobar que cumplen los criterios de inclusión y se excluye a 12 pacientes.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

 Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos con enfermedad renal crónica establecida (96% hipertensos y sin requerimiento de terapia renal sustitutiva).

■ Requisitos que se deben cumplir

Valores de bicarbonato sérico al menos de 12 mmol/l. Se utilizan 3 valores de bicarbonato sérico con un valor promedio entre 12 y 20 mmol/l.

Dos valores de filtrado glomerular estimado (FGe) de no menos del 20% y en el intervalo de 20-40 ml/min/1,73 m².

■ Criterios de exclusión

Niveles de bicarbonato sérico que requieren intervención terapéutica o evaluación clínica, necesidad de terapia renal sustitutiva en 6 meses debido a insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la función renal inicial. Diagnóstico de cáncer, complicaciones diabéticas, cirugía bariátrica, obstrucción intestinal, patologías de deglución u otras patologías intestinales y calcio sérico de 2 mmol/l o menos.

■ Intervención

De los 217 pacientes seleccionados en el ensayo anterior, 184 cumplieron los criterios de inclusión. De los 217 pacientes aleatorizados en el estudio anterior de 12 semanas, 196 continúan en el estudio de extensión de 40 semanas entre el 20 de diciembre y el 4 de mayo de 2018: 114 con veverimer y 82 con placebo. 111 de los 114 en el grupo del veverimer comparado con 74 de los 82 pacientes en el grupo placebo finalizan el estudio en el periodo de 40 semanas. Ningún paciente abandonó el veverimer por efectos secundarios.

■ Dosis y administración

Se administró a los individuos analizados 0-9 g/día de veverimer o placebo (en suspensión en polvo), dependiendo de un valor diana de bicarbonato sérico entre 22 y 29 mmol/l. La medicación o el placebo se administran mediante un sistema informatizado basado en algoritmos. La dosis de inicio del ensayo de seguimiento es similar a la de finalización del estudio anterior. No se utiliza ningún tratamiento medicamentoso añadido

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

para tratar la acidosis excepto en los pacientes que se incluyeron en la semana 12 y que recibían tratamientos alcalinos alternativos. En esos casos y si los niveles de bicarbonato sérico no eran óptimos, se reiniciaban si los niveles séricos no se controlaban con veverimer.

■ Mediciones de otras variables

Un cuestionario KDQoL-PFD (*Kidney disease and quality of life short form-36*) y una prueba de levantarse y sentarse en una silla se aplican a los individuos al inicio y a las semanas 12, 40 y 52 con motivo de determinar la capacidad motriz del paciente en las extremidades inferiores en un tiempo determinado.

Se aplicaron dietas estándar para la enfermedad renal crónica.

■ Variables de resultado

Variable principal

Evaluación de la seguridad a largo plazo del compuesto basada en reacciones adversas, reacciones adversas graves y que causaran la finalización del ensayo.

Variable secundaria

Determinar la diferencia en cuanto al efecto de veverimer, comparado con el agente placebo, en la proporción de pacientes que mostraron, al menos, un aumento de 4 mmol/l del valor inicial del bicarbonato sérico (22-29 mmol/l).

Variables terciarias

Se realiza el KDQoL-PFD y la prueba de evaluación de la capacidad motriz de las extremidades inferiores en un tiempo determinado.

Fallecimiento o necesidad de terapia renal sustitutiva o disminución del FGe al menos del 50%.

■ Estadística

Se realiza análisis por intención de tratar para evaluar la eficacia y unas variables determinadas. Para evitar errores a la hora de comparar variables múltiples, se aplicó la corrección de Bonferroni. Se utiliza la prueba de Fisher para analizar los valores de bicarbonato sérico. Se realiza análisis de covarianza (ANCOVA) en los resultados obtenidos del cuestionario KDQoL-PFD desde el inicio del estudio hasta la semana 52. También se realizan análisis de sensibilidad y modelos de imputación para corregir la falta de valores de bicarbonato sérico que pudieran influir en los resultados del efecto de veverimer en el ensayo clínico. Se compara el cuestionario KDQoL-PFD con los valores de bicarbonato sérico (≤ 18 o ≥ 18) y de FGe, a su vez, utilizando la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (la variable de la disminución del FGe al menos del 50% se determina analizando 2 valores separados por 28 días). Se utiliza la prueba de rango logarítmico para comparar la distribución de falta de efectos secundarios en los grupos que se comparan.

■ Promoción

Donald E. Wesson recibe honorarios de Tricida y financiación a través del Instituto Nacional de la Salud por su participación en los ensayos clínicos. Los otros autores presentan conflicto de intereses a su vez. Estudio financiado por Tricida, empresa que elabora el producto.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se encuentran mínimas diferencias entre los 2 grupos. Hay una proporción similar de mayores de 65 años. Hay una mayor proporción de varones de raza predominantemente blanca y minoría negra. Diagnóstico prevalente de enfermedad hipertensiva de igual distribución en ambos grupos. La media de filtrado glomerular fue 27-29 ml/min/1,73m² y la del cociente de albúmina/creatinina sérica, entre 23,5 y 34,5 mg/mmol. De los 2 grupos con veverimer y placebo, el 9 y el 6% tomaban bicarbonato sódico y el 65 y el 80% recibían bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, respectivamente.

Variable principal

Efectos adversos graves aparecieron en el 2% de los pacientes que tomaban veverimer.

Molestias gastrointestinales ocurrieron en el 21% de los pacientes con veverimer y en el 26% en el grupo con placebo.

La proporción de pacientes con potasio sérico de más de 6,0 mmol/l fue el 4 y el 2% con veverimer y placebo, respectivamente.

El grupo de pacientes con veverimer mostró una probabilidad de fallecimiento, terapia renal sustitutiva o disminución del filtrado glomerular al menos del 50% del 4% en comparación con el 12% en el grupo placebo (fig. 1).

Variables secundaria y terciaria

Veverimer mostró mayor incremento de los niveles de bicarbonato sérico, al menos de 4,7 mmol/l en comparación con un incremento de 2,7 mmol/l en el grupo con placebo. Esta diferencia desapareció a las 2 semanas de la suspensión del fármaco. El cues-

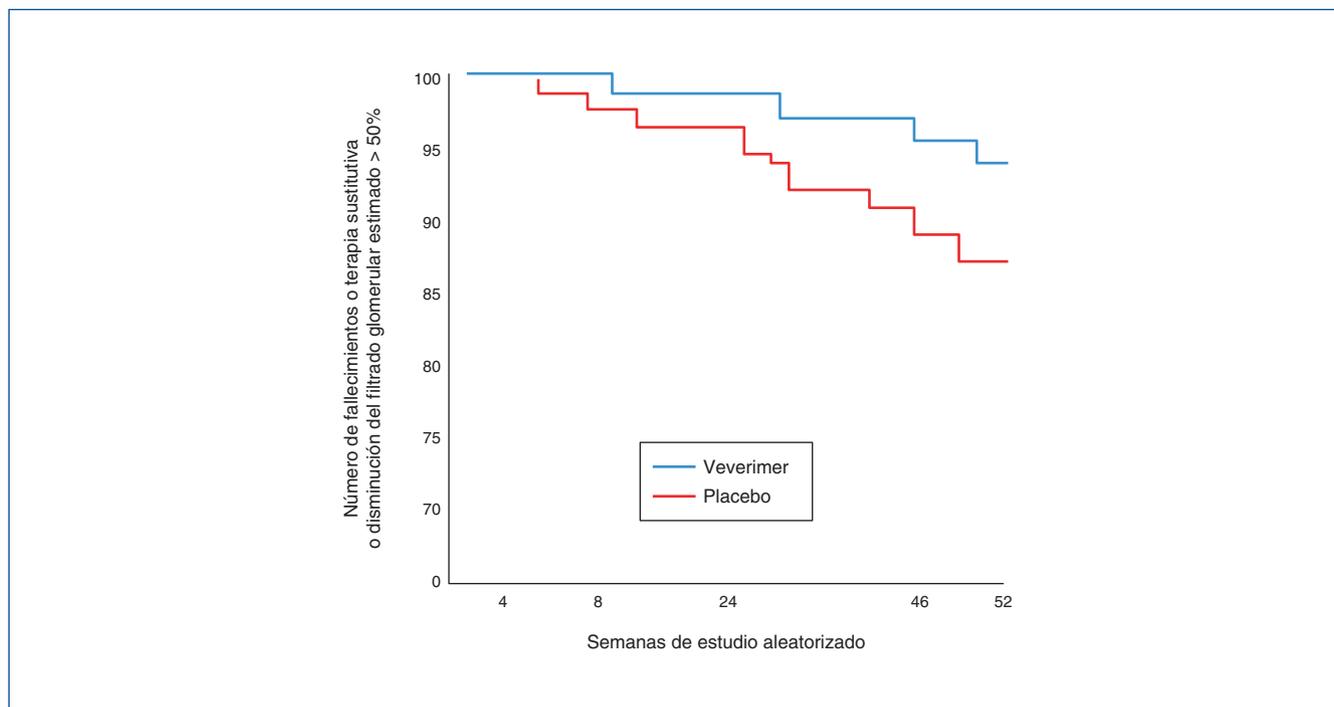


Figura 1. Curva Kaplan-Meier de estimación de probabilidad de fallecimientos, diálisis y disminución del filtrado glomerular.

tionario KDQoL-PFD, que determina el grado de limitación física de las actividades cotidianas, como subir escaleras o caminar, fue más favorable para los pacientes que recibieron veverimer. Las mejoras en la actividad física se mantienen por igual en grupos de menos o más de 65 años y sin diferencia de sexo.

Efectos secundarios

Se incluyen en los parámetros de valoración principal.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Veverimer es efectivo y sin efectos secundarios para el tratamiento de la acidosis metabólica en los pacientes que padecen enfermedad renal crónica y no están en diálisis, y aparentemente influye en su bienestar y estado físico. Se necesitan estudios de más larga duración para determinar sus efectos en la progresión de la enfermedad renal crónica y su influencia en las tasas de mortalidad.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La acidosis metabólica es una de las consecuencias de la enfermedad renal crónica que puede afectar a los tejidos musculares y óseos, entre otros, y se manifiesta con síntomas de debilidad muscular y falta de crecimiento en la población infantil, lo que influye, a su vez, en el deterioro de la función renal y en la tasa de mortalidad. Las guías de práctica clínica de KDIGO y ERA recomiendan el uso de compuestos, como el bicarbonato sódico, el citrato sódico o potásico, o dietas ricas en frutas y verduras con reducción, a su vez, de la ingesta de productos que estimulan la producción endógena de ácidos no volátiles, como los productos cárnicos^{1,2}.

Veverimer es un polímero alcalino que se asocia y elimina el ácido hidroclórico en el aparato gastrointestinal, y que, mediante esta acción, aparentemente corrige la acidosis metabólica en la enfermedad renal crónica. El estudio, que era una extensión de un estudio anterior, mostró un aumento, al menos, de 4 mmol/l del bicarbonato sérico al final de 4 semanas. También se mostró un aumento similar en el grupo placebo (6% en bicarbonato sérico oral y 63% en diuréticos), pero nunca con total normalización del bicarbonato sérico. Se incluyeron pacientes con hipertensión arterial (96%) e insuficiencia cardíaca (30%). Esta población se omitió en otros estudios y, a su vez, presentaban una acidosis más intensa (bicarbonato sérico, 17 ± 2 mmol/l). Los valores de albuminuria también son diferentes en los grupos con veverimer y placebo (23,5 y 34,5 mg/mmol, respectivamente).

Estudios recientes, como el BASE Pilot Trial^{3,4}, muestran un aumento modesto, pero estadísticamente significativo, de la albuminuria con el uso de dosis altas de bicarbonato sódico (0,8 mEq/kg), aunque puede estar relacionado con valores elevados de hipertensión arterial sistólica. Hubiera sido interesante obtener valores de amonio urinario para determinar su influencia en el deterioro del FGe, basándonos en la hipótesis de la activación de la vía del complemento alternativa y su conexión con la producción de fibrosis tubular intersticial. Los autores no evaluaron la posible asociación de corrección de la acidosis metabólica con el aumento de calcificaciones vasculares. Debe tenerse en cuenta que el bicarbonato sódico previene o corrige la hiperpotasemia en esta población en detrimento del veverimer^{5,6}.

Se demostró por primera vez, en un estudio de estas características, una mejora con veverimer del estado físico en más de 11 puntos del cuestionario KDQol-PFD.

Las limitaciones que deben tenerse en cuenta son que los individuos del estudio eran predominantemente blancos con ausencia de población pediátrica, su corta duración y la falta de un grupo comparativo con dosis estándar de compuestos de bicarbonato oral. Las recomendaciones de las guías terapéuticas, para el uso de bicarbonato oral, son de clase 2B y solo incluyen pacientes con un FGe de 20-40 ml/min/1,73 m².

Estudios posteriores deberían incluir a pacientes con enfermedad renal más avanzada, comparar con grupos que reciban bicarbonato sérico, citrato sódico o potásico, o con dietas alcalinas, como se menciona anteriormente.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El uso de veverimer mejora los índices de bicarbonato sérico en pacientes con enfermedad renal crónica sin terapia sustitutiva y sin aumentar la incidencia de efectos secundarios en una población con riesgo de complicaciones cardiovasculares. Muestra una mejoría de los estados físico y motor. Son necesarios más estudios comparativos de larga duración con distintos tipos de agentes alcalinos que incluyan a pacientes con insuficiencia renal crónica incipiente y avanzada, y, al mismo tiempo, con distintas morbilidades, y tal vez insuficiencia cardíaca avanzada.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Fármaco de tratamiento para acidosis metabólica renal

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tipo de artículo: Ensayo clínico aleatorizado

Palabras clave: Polímero alcalino. Enfermedad renal crónica. Acidosis metabólica. Condición física

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b

GRADO DE RECOMENDACIÓN: C

Conflicto de intereses

Luis M. Ortega y Khaled Nashar declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abramowitz MK, Melamed ML, Bauer C, Raff AC, Hostetter TH. Effects of oral sodium bicarbonate in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:714-20.
2. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis of CKD; an update. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:307-17.
3. Raphael KL. Metabolic acidosis and subclinical metabolic acidosis in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:376-82.
4. Raphael KL, Isakova T, Ix JH, Raj DS, Wolf M, Fried LF, et al. A randomized trial comparing the safety, adherence, and pharmacodynamics profiles of two doses of sodium bicarbonate in CKD: the BASE pilot trial. *JASN*. 2020;31:161-74.
5. Wesson DE, Mathur V, Tangri N, Stasiv Y, Parsell D, Li E, et al. Long-term safety and efficacy of veverimer in patients with metabolic acidosis in chronic kidney disease: A multicentre, randomised, blinded, placebo-controlled, 40-week extension. *Lancet*. 2019;394:396-406.
6. Wesson DE, Mathur V, Tangri N, Stasiv Y, Parsell D, Li E, et al. Veverimer versus placebo in patients with metabolic acidosis associated with chronic kidney disease: A multicentre, randomised, double-blind, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:1417-27.