

¿Ofrecen los antagonistas selectivos de la endotelina A algún beneficio añadido a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o a los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en el tratamiento de la enfermedad renal crónica?

Heerspink HJL, Kiyosue A, Wheeler DC, Lin M, Wijkmark E, Carlson G, et al. Zibotentan in combination with dapagliflozin compared with dapagliflozin in patients with chronic kidney disease (ZENITH-CKD): a multicentre, randomised, active-controlled, phase 2b, clinical trial. *Lancet*. 2023;402:2004-17. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02230-4.

Análisis crítico: Patricia Muñoz Ramos¹, Antonio de Santos Wilhelmi², Ana Sánchez Horrillo³, Alicia Cabrera Cárdenas⁴, Yohana Gil Giraldo⁵

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

³Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

⁴Servicio de Nefrología. Centro de diálisis Los Llanos II. Getafe. Madrid

⁵Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

NefroPlus 2024;16(1):38-41

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico en fase 2b aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con una mediana de seguimiento de 14 semanas, de las cuales 12 semanas fueron de tratamiento activo y 2 semanas posteriores de lavado.

■ Asignación

- Aleatorizada 2:1:2 a zibotentán 1,5 mg + dapagliflozina 10 mg o zibotentán 0,25 mg + dapagliflozina 10 mg o placebo + dapagliflozina 10 mg y estratificada según diabetes (sí/no) y filtrado glomerular (≤ 45 frente a > 45 ml/min/1,73 m²).

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- En el estudio ZENITH-CKD se incluyó a pacientes de 170 centros de 18 países pertenecientes a los cinco continentes.

■ Pacientes

Se incluyó a 449 pacientes.



■ Criterios de inclusión

- Adultos de ambos sexos.
- Enfermedad renal crónica con filtrado glomerular estimado de hasta 20 ml/min/1,73 m²
- Ratio albúmina/creatinina entre 150 y 5.000 mg/g.
- Si había tratamiento previo con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), no se modificaba la dosis en las 4 semanas previas (no es criterio de inclusión estricto el tratamiento con IECA/ARA-II; de hecho hay un 14% aproximadamente de pacientes en cada grupo sin dicho tratamiento).
- Sin tratamiento previo con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en el mes previo.

■ Criterios de exclusión

- Diabetes mellitus tipo 1.
- Poliquistosis renal autosómica dominante o recesiva.
- Síndrome coronario agudo en los últimos 3 meses.
- Insuficiencia cardíaca aguda con necesidad de hospitalización.

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.
Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

- Péptido natriurético cerebral (BNP) basal ≥ 200 pg/ml o propéptido natriurético cerebral aminoterminal (NT-proBNP) basal ≥ 600 pg/ml.
- BNP ≥ 400 pg/ml o NT-proBNP ≥ 1.200 pg/ml si tenían fibrilación auricular.

■ Intervención

La intervención fue añadir zibotentán o placebo al tratamiento indicado para la enfermedad renal crónica de cualquier causa (IECA/ARA-II e iSGLT2). La distribución por grupos fue:

- **Grupo 1:** zibotentán a dosis de 1,5 mg + dapagliflozina 10 mg.
- **Grupo 2:** zibotentán a dosis de 0,25 mg + dapagliflozina 10 mg.
- **Grupo 3:** placebo + dapagliflozina 10 mg.

El análisis se ha realizado por protocolo.

■ Variables de resultado

El objetivo primario fue evaluar el efecto del zibotentán 1,5 mg + dapagliflozina 10 mg frente a placebo + dapagliflozina 10 mg sobre el cambio en el cociente albúmina/creatinina en orina (UACR) tras 12 semanas de tratamiento. Otros objetivos secundarios fueron: la

diferencia de presión arterial tras 12 semanas de tratamiento, el cambio en el filtrado glomerular en las semanas 1, 12 y 14, y la comparación entre el grupo de zibotentán 0,25 mg + dapagliflozina y dapagliflozina + placebo en el cambio en el UACR tras 12 semanas de tratamiento.

■ Tamaño muestral



Se estableció un tamaño muestral de 150 pacientes en el grupo de zibotentán 1,5 mg + dapagliflozina 10 mg y 150 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg + placebo para alcanzar una potencia del 80% para detectar una reducción del UACR de al menos el 25% con un error de tipo I de 1 cola del 5%, suponiendo una tasa de abandono del 10%.

Para los modelos de dosis y respuesta, se estimó un tamaño de muestra de 150 participantes en los grupos de zibotentán 1,5 mg + dapagliflozina 10 mg y placebo + dapagliflozina 10 mg, y 77 participantes evaluables en el grupo de zibotentán 0,25 mg + dapagliflozina 10 mg para alcanzar una potencia del 78%.

■ Promoción

El ensayo clínico fue financiado por Astra Zeneca.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se trata de grupos de características comparables, aunque cabe destacar un discreto mayor porcentaje de pacientes de raza negra y blanca (frente a asiáticos y otras) en el grupo de dapagliflozina + placebo y un leve incremento del UACR basal en este grupo. Además, el grupo de dapagliflozina + placebo tiene el 10% de insuficiencia cardíaca (IC) mientras que los grupos tratados con zibotentán tienen menos, el 3% los de 0,25 mg y el 6% los de 1,5 mg.

Resultados de la variable principal

Los pacientes tratados en el grupo de zibotentán 1,5 mg + dapagliflozina 10 mg presentaron una reducción del cociente albúmina/creatinina del 52,5% (intervalo de confianza del 90% [IC90%] del -59 al -44,9%), mientras que los pacientes tratados en el grupo de placebo + dapagliflozina 10 mg presentaron una reducción del 28,3% (IC90% del -37,8 al -17,4%) tras 12 semanas de tratamiento, lo que suponía una reducción del UACR del 33,7% (IC90% del -42,5 al -23,5%; $p < 0,0001$) entre ambos grupos.

Resultados de las variables secundarias

La reducción de la presión arterial fue mayor en los pacientes de los grupos tratados con zibotentán tras 12 semanas de tratamiento, la caída del filtrado glomerular estimado (FGe) se produjo en los tres grupos tras la primera semana de tratamiento aunque fue mayor en el grupo tratado con zibotentán 1,5 mg + dapagliflozina 10 mg (-0,8 ml/min/1,73 m² respecto a dapagliflozina 10 mg + placebo en la semana 1 y -1,1 ml/min/1,73 m² en la semana 12). En la semana 14, tras el periodo de lavado, los pacientes que recibieron tratamiento con zibotentán 0,25 mg + dapagliflozina 10 mg y aquellos que recibieron placebo + dapagliflozina 10 mg recuperaron valores basales de FGe, mientras que en los pacientes que recibieron zibotentán 1,5 mg + dapagliflozina 10 mg el FGe se mantuvo estable respecto a la semana 12. Por último, se produjo una reducción del 27% (IC90% del -38,5 al -13,6%; $p = 0,0022$) del UACR en el grupo tratado con zibotentán a dosis de 0,25 mg + dapagliflozina 10 mg frente al grupo tratado con placebo + dapagliflozina 10 mg.

Efectos secundarios

La notificación del efecto adverso preespecificado de retención hídrica fue más frecuente en el grupo tratado con dosis más elevadas de zibotentán + dapagliflozina (18%), seguido del grupo tratado con dosis menores de zibotentán + dapagliflozina (9%) y en últi-

mo lugar de aquellos que recibieron placebo + dapagliflozina (8%). Solo se comunicaron seis casos de descompensación de IC, cuatro en el grupo de zibotentán 1,5 mg + dapagliflozina y dos en el grupo de zibotentán 0,25 mg + dapagliflozina.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que el tratamiento combinado con dosis bajas de zibotentán 0,25 mg y dapagliflozina 10 mg es eficaz en la reducción de la albuminuria en pacientes con enfermedad renal crónica con un aceptable perfil de seguridad.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El estudio ZENITH-CKD nos vuelve a confirmar la eficacia de los antagonistas de los receptores de la endotelina en la reducción de la albuminuria¹ y, además, aporta dos aspectos novedosos: se utiliza un antagonista selectivo y se ha realizado en pacientes en tratamiento con IECA/ARA-II e iSGLT2. Entre las fortalezas del estudio nos encontramos que se trata de un ensayo clínico aleatorizado a grupo activo-grupo control y con una muestra con buena representación de los diferentes estadios de enfermedad renal, tanto de filtrado glomerular como de albuminuria, así como una distribución homogénea de las diferentes comorbilidades de los pacientes con enfermedad renal.

Entre los efectos positivos que encontramos del zibotentán, vemos que consigue reducciones de albuminuria del 50% aproximadamente y que este efecto es independiente del descenso de la presión arterial, que es otro de los efectos positivos de este fármaco. Al igual que los iSGLT2, al iniciar el tratamiento, se produce un descenso del filtrado glomerular, pero sin diferencias significativas respecto a los pacientes que sólo están en tratamiento con dapagliflozina.

Uno de los aspectos más importantes del estudio es la presencia de efectos adversos, en concreto la denominada «retención de líquidos». Este hecho se dio con tanta frecuencia que fue necesario detener el estudio durante la fase de selección y modificar el protocolo para eliminar el grupo que estaba recibiendo tratamiento con zibotentán 5 mg, tanto en monoterapia como en combinación con dapagliflozina.

El estudio tuvo el reclutamiento previsto para obtener conclusiones clínicamente relevantes. Sin embargo, sólo el 85% de los participantes completaron el estudio, lo que supuso una tasa del abandono del 15%, frente al 10% estipulado para calcular el tamaño de la muestra. Además, sólo el 74% completaron el tratamiento y la principal causa de interrupción fue la aparición de efectos adversos, lo cual puede constituir un sesgo de selección y puede influir en el hecho de que el estudio no cuente con la potencia estadística suficiente como para detectar diferencias en episodios de retención hídrica e insuficiencia cardiaca.

En cuanto a la representatividad de la muestra, debido a los criterios de exclusión planteados en el protocolo, la población de pacientes con mayor riesgo de retención hídrica y desarrollo de descompensación de IC no están incluidos en el estudio, lo cual puede sobreestimar la seguridad del zibotentán. Uno de los aspectos más llamativos es que el grupo tratado con dapagliflozina + placebo presentaba una mayor prevalencia de IC respecto a los grupos tratados con zibotentán, lo cual les confería una predisposición más favorable a presentar episodios de retención hidrosalina y a pesar de ello fueron los grupos tratados con zibotentán los que presentaron más episodios de este efecto adverso. Si bien es cierto que los pacientes tratados con zibotentán 1,5 mg presentaban menor proporción de tratamiento con diuréticos (el 34 frente al 40% del grupo tratado con zibotentán 0,25 mg y el 42% del grupo tratado con dapagliflozina + placebo).

Asimismo, como exponen los autores, el tiempo de seguimiento de 12 semanas puede resultar escaso cuando se trata de evaluar la reducción de la proteinuria y la progresión de enfermedad renal crónica y no se pueden extraer conclusiones sobre el efecto del zibotentán sobre objetivos renales a largo plazo.

Otra de las limitaciones del estudio fue que en la semana 12, el 33% de los pacientes incluidos no contaban con determinación del UACR cuyo descenso constituía el objetivo primario del presente trabajo. Además, el objetivo primario de seguridad de dosis de zibotentán más elevadas no se cumplió debido a un aumento de riesgo de la retención hídrica a pesar del mayor beneficio sobre la reducción de la proteinuria.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El tratamiento con dosis bajas de zibotentán es eficaz en la reducción de la proteinuria en pacientes con tratamiento optimizado según las guías de práctica clínica, si bien es cierto que no lo vemos indicado en pacientes con antecedentes de IC debido al elevado riesgo de retención hídrica. Se necesitan estudios en fase III para confirmar los resultados obtenidos.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Enfermedad renal crónica

Tema: Proteinuria y progresión de la ERC

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Proteinuria. Progresión de la ERC. Retención hídrica. Insuficiencia cardiaca. Zibotentán

NIVEL DE EVIDENCIA: Elevado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses en relación con el artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heerspink HJL, Xie D, Bakris G, Correa-Rotter R, Hou FF, Kitzman DW, et al.; on behalf on the SONAR Investigators. Early Response in Albuminuria and Long-Term Kidney Protection during Treatment with an Endothelin Receptor Antagonist: A Prespecified Analysis from the SONAR Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32:2900-11. doi: 10.1681/ASN.2021030391. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34551995; PMCID: PMC8806086.