

Nefropatía crónica 2022 – ¿Llegó la hora de agregar un tercer pilar a nuestro enfoque del tratamiento?

www.medscape.org/interview/kidney-disease-spanish

Dr. David Cherney, PhD, FRCPC: Hola. Soy David Cherney, científico sénior en Toronto General Hospital Research Institute (Instituto de Investigación del Hospital General de Toronto) y profesor de medicina del Departamento de Medicina en la Universidad de Toronto. También soy científico clínico en la *University Health Network* (Red Universitaria de Salud) en los hospitales Monte Sinaí y dirijo el Laboratorio de Fisiología Renal en Toronto, Canadá. Por ello, me complace darles la bienvenida a todos a este programa sobre nefropatía crónica (NPC) de 2022: Llegó la hora de agregar un tercer pilar a nuestro enfoque del tratamiento. Somos muy afortunados hoy, porque también participará junto a mí, el Dr. Rajiv Agarwal, que es profesor de medicina en Indiana University School of Medicine en Indianápolis, Indiana. Démosle una cálida bienvenida a Rajiv.

Dr. Rajiv Agarwal, MS: Gracias, David. Me alegra estar aquí.

Dr. Cherney: Bueno, este va a ser un programa rápido, tal como sucede en nuestros ocupados consultorios, que solo tenemos uno o dos minutos para responder cada pregunta. Así que vamos a acomodarnos y empezamos. Para comenzar, permítanme guiarlos por los avances en el abordaje de la progresión o el tratamiento de la nefropatía crónica en pacientes con diabetes de tipo 2. Y trataré de hacerlo en menos de dos minutos.

En cuanto a los factores de la progresión de la nefropatía crónica, lo pensamos en términos de 3 factores principales. Uno es el de las anomalías hemodinámicas, como el aumento en la presión intraglomerular, hipertensión, que es impulsada por la activación neurohormonal, al igual que otros factores como la endotelina y los factores profibróticos, como el factor de crecimiento transformante beta, que se activan por esas anomalías hemodinámicas. El segundo grupo principal de factores que provocan la progresión de la NPC incluye la inflamación y la fibrosis, los mecanismos relacionados con el factor de crecimiento transformante, el colágeno, el factor de crecimiento relacionado con el tejido conjuntivo y otras vías. Y luego, el tercer grupo, por supuesto, es el de las anomalías metabólicas: obesidad y control glucémico deficiente, todos los cuales conducen a la activación de la lesión oxidativa y otras vías, y convergen para dar lugar a lesión tubulointerstitial, glomeruloesclerosis que ocasiona fibrosis renal y progresión de la NPC. Tenemos indicios del estudio de cohorte de insuficiencia renal crónica (CRIC) en el que los pacientes con niveles más altos de factores profibróticos, tales como fibrinógeno y el factor de necrosis tumoral alfa, todos tuvieron un aumento del riesgo de progresión de la NPC con el paso del tiempo cuando tenían niveles más altos de factores circulantes relacionados con inflamación y fibrosis. Y hay otros análisis de grupos grandes de datos que también demostraron que los pacientes con indicios clínicos de nefropatía crónica, que incluye niveles elevados de albuminuria, también tienen niveles más altos de factores, como el factor de crecimiento transformador beta vinculado con fibrosis, lo cual muestra esta interacción muy importante entre los factores que conducen a la inflamación y la fibrosis y la evolución de la nefropatía crónica a medida que la función renal es cada vez menor y en función de los niveles peores de albuminuria.

Entonces, voy a detenerme por un segundo y seguiré contigo, Rajiv.

Dr. Agarwal: Eso fue muy impresionante, Dave. Acabas de hacerlo en menos de dos minutos, pero aún continúas en el foco de atención. Mencionaste 3 factores: control glucémico hemodinámico, inflamación y fibrosis. ¿Puedes contarnos un poco más sobre el lugar donde nos encontramos en cuanto al contexto actual de la atención habitual que aborda estos tres factores?

Dr. Cherney: Claro, por supuesto. Bueno, creo que esta es la parte de lo que hace que la nefrología clínica, especialmente la nefrología ambulatoria, sea tan apasionante en estos momentos, porque tenemos agentes que se orientan a las anomalías hemodinámicas, entre ellos, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2, y los antagonistas de la endotelina serían otros que reducen la presión arterial y, también, reducen la presión intraglomerular. También tenemos agentes que se orientan a las anomalías metabólicas. Estos incluyen inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 y, por supuesto, las terapias hipoglucemiantes anteriores que mostraron que reducen los indicadores sustitutivos del riesgo de nefropatía crónica, como la progresión de la albuminuria. Y entonces, finalmente, del lado de la inflamación y la fibrosis, uno de los tratamientos más específicos que probablemente se dirige a las vías relacionadas con la inflamación y la fibrosis es el de los antagonistas de receptores de mineralocorticoides, al igual que los tratamientos más antiguos, como los antagonistas del sistema renina angiotensina. Y desde luego, los agentes más nuevos, tales como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2, también demostraron, al menos de modo experimental, que suprimen las vías relacionadas con la inflamación y la fibrosis. Y, aunque hay coincidencias, definitivamente hay tratamientos que se dirigen a estas áreas diferentes que se relacionan con la progresión de la nefropatía crónica.

Bueno, creo que ya cumplí mi tiempo en el foco de atención. Ahora es tu turno, Rajiv. Entonces, ¿qué puedes contarnos sobre cómo la inflamación y la fibrosis se relacionan con la sobreactivación del receptor de mineralocorticoides que subyace la lesión renal y cardiovascular? Entonces, ¿es el antagonismo del receptor de mineralocorticoides un tratamiento posible para demorar la progresión de la nefropatía crónica?

Dr. Agarwal: Sí, es una muy buena pregunta, David. Cuando íbamos a la facultad de medicina y pensábamos en el receptor de mineralocorticoides, pensábamos en sal, agua e hipertensión. Y eso es verdad todavía. La activación de mineralocorticoides sí lleva a la retención de agua y sal. Pero en el contexto de la enfermedad renal, especialmente la nefropatía diabética, la expresión del receptor de mineralocorticoides puede llevar a inflamación y fibrosis. Lo hace por medio de la activación de especies reactivas de oxígeno, vías inflamatorias y es omnipresente. Lo hace en el corazón, en los riñones y en el tejido vascular. Entonces, sabemos que estos son los tres factores más importantes de morbilidad en nuestros pacientes. Hemos mostrado esto en varios modelos animales, y animales con infarto de miocardio, animales con enfermedades renales, y vemos que cuando bloqueamos estas vías con los receptores de mineralocorticoides, podemos sumar a la evolución de la enfermedad. Ahora, la pregunta es si podemos hacerlo en seres humanos porque, como se sabe, cuando se bloquea el receptor de mineralocorticoides, se produce hipertensión, insuficiencia renal e hiperpotasemia y los receptores convencionales que se producen son ginecomastia e impotencia. Entonces, la pregunta clave es si podemos desarrollar algo que pueda ayudar a nuestros pacientes cuando el receptor de mineralocorticoides se sobreactiva.

Dr. Cherney: Fantástico. Entonces, ¿qué puedes contarnos sobre esta nueva clase de fármacos, los antagonistas del receptor de mineralocorticoides no esteroideos, y cómo difieren de los antagonistas de receptores de mineralocorticoides esteroideos? En 60 segundos.

Dr. Agarwal: Bien, David, es una gran pregunta. Cuando pensamos sobre sustancias no esteroideas, pensamos en los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y estos no son antiinflamatorios no esteroideos, estas son estructuras simplemente diferentes. Las moléculas esteroideas, como la espironolactona y eplerenona han existido desde 1960 y son fármacos que se modificaron desde la infusión para el colesterol. Tienen una estructura muy diferente y no bloquean el receptor con tanta eficacia como la finerenona más voluminosa, que lo bloquea más completamente. Además, hay diferencias importantes entre la espironolactona y la finerenona. En concreto, la espironolactona es un fármaco que una vez que se administra, nunca desaparece. Es un profármaco, se metaboliza con otras moléculas que persisten en el cuerpo, a veces durante una semana. Aunque la finerenona no se metaboliza, solo dura 2 horas y, por lo tanto, tiene menos efecto en la tensión arterial y menos hiperpotasemia. Y estas son las diferencias de las cuales hablaremos posteriormente. Finalmente, hay una diferencia en la selectividad. Por ejemplo, la espironolactona puede provocar ginecomastia y dolor de mama e impotencia, mientras que la finerenona carece de estos efectos secundarios.

Dr. Cherney: Gracias. Esa fue una descripción general realmente buena de los diferentes tipos de antagonistas de receptores de mineralocorticoides y el motivo por el que son diferentes. Así que ahora tenemos la suerte de tener datos clínicos sobre los antagonistas de receptores de mineralocorticoides no esteroideos primeros en su clase, la finerenona, y tenemos datos de los ensayos clínicos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD. ¿Podrías guiarnos en cuanto a las diferencias entre los ensayos y cómo estos se complementan para brindarnos una mejor comprensión de cómo actúa y funciona la finerenona?

Dr. Agarwal: Excelente pregunta, David. FIGARO-DKD y FIDELIO-DKD eran ensayos hermanos y, como sabes, se diseñaron para personas con diabetes de tipo 2 y nefropatía crónica, todos ellos recibieron las dosis óptimas de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o bloqueadores de los receptores de la angiotensina II. Hemos excluido los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida porque para ellos se indicó espirolactona. Ahora los aleatorizamos para que reciban 10 mg o 20 mg de finerenona y placebo, y luego les hacemos un seguimiento durante unos 3 años, por lo general. En el ensayo FIDELIO-DKD, queríamos más conocimiento sobre los eventos de insuficiencia renal. Llevamos personas con una tasa de filtración glomerular de entre 25 [ml/min/1,73 m²] y 90 [ml/min/1,73 m²] y 90% de ellos tenían albuminuria de más de 300 mg/g, o sea albuminuria A3. En el ensayo FIGARO-DKD, queríamos saber más de los resultados cardiovasculares. Tomamos una etapa más temprana de la enfermedad renal. Y luego hicimos un seguimiento, descubrimos en el ensayo FIDELIO-DKD que informamos hace unos 2 años, que hubo una reducción de 18% del riesgo relativo para el criterio principal de valoración de insuficiencia renal y que hubo un riesgo cardiovascular importante de 14%. En el ensayo FIGARO-DKD, hubo igualmente una protección cardiovascular de 13%. No alcanzamos el criterio de valoración de insuficiencia renal en el FIGARO-DKD, pero logramos el criterio de valoración secundario por un buen margen, que fue una disminución de 57% en la insuficiencia renal. Así que estos ensayos son complementarios y ambos muestran muy buenos beneficios. Solo tenemos el problema con hiperpotasemia en ambos ensayos, más en FIDELIO-DKD que en FIGARO-DKD.

Dr. Cherney: Excelente, gracias. Ese fue una buena descripción general de cómo se complementan los ensayos unos con otros. ¿Y en cuanto a los análisis combinados de FIDELITY? ¿Cómo puede la finerenona mejorar los resultados renales y cardiovasculares en los pacientes con diabetes de tipo 2 con riesgo de progresión a nefropatía crónica o con esta enfermedad confirmada a partir de estos 2 ensayos?

Dr. Agarwal: Excelente pregunta, David. Bien, como dije, estos son ensayos complementarios. Más de 13.000 pacientes con diabetes de tipo 2 y nefropatía crónica. Y les hacemos un seguimiento durante 3 años generalmente. Ahora bien, es importante recordar que estas son personas que no tienen insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y 40% de estas personas no se identificarían si no les medimos la albuminuria. En otras palabras, tuvieron una tasa de filtración glomerular estimada de más de 60 [ml/min/1,73 m²]. Normalmente, no analizamos la enfermedad renal si la tasa de filtración glomerular es más de 60 [ml/min/1,73 m²], por lo que es realmente importante que reconozcamos que la albuminuria es un objetivo importante para la identificación de estos pacientes. La variable compuesta renal fue una disminución de 57% en la tasa de filtración glomerular estimada, que duplica apenas la creatinina sérica. Y eso se redujo 23%, y el valor de *p* es bastante significativo. Ahora cuando examinamos los resultados cardíacos, y eso también era importante. Si se examinan los componentes individuales, el componente más importante es la utilización de diálisis. Eso se reduce 20%, el resultado cardiovascular se reduce 22%, no tanto ictus e infarto de miocardio, pero sí insuficiencia cardíaca y muerte por causas cardiovasculares. Es algo que es realmente importante reconocer, que si usamos finerenona además de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, podemos reducir el riesgo tanto de los resultados de insuficiencia renal como los de insuficiencia cardíaca. Y podemos hacerlo además de los tratamientos existentes, como el de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2, agonistas del péptido similar al glucagón de tipo 1, cualquier grado de albuminuria o cualquier grado de tasa de filtración glomerular estimada que estudiamos aquí. Para resumir, 14% de reducción de riesgo relativo para resultado cardiovascular, 23% de reducción de riesgo relativo para resultado de insuficiencia renal. Es importante saber que tenemos pequeñas reducciones en la presión arterial, cambios muy controlables en la hiperpotasemia, sin efectos secundarios sexuales. Y precisamos controlar a nuestros pacientes en cuanto, sobre todo, a la tensión arterial, la creatinina, el potasio y el sodio.

Por lo que, David, parece que el riesgo de hiperpotasemia es menor que el informado para los antagonistas de receptores de mineralocorticoides esteroideos, especialmente la espironolactona. ¿Qué consejo puedes dar a nuestro público para mitigar el riesgo de hiperpotasemia? ¿O cómo debemos tratarla, en caso de que ocurra? Se nos está acabando el tiempo, así que tienes 60 segundos.

Dr. Cherney: Claro. Bien, brevemente, algunos de los aspectos importantes para tener en cuenta es que los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un alto riesgo de presentar hiperpotasemia debido al uso subyacente de inhibidores del sistema de renina-angiotensina, y también cuando se agrega un antagonista de receptores de mineralocorticoides probablemente aumenta aún más el riesgo de hiperpotasemia, como lo hemos analizado. Entonces, hay algunas estrategias generales que se pueden utilizar para reducir el riesgo de hiperpotasemia. Lo primero es revisar las listas de medicamentos de los pacientes y quitar e interrumpir o reducir los medicamentos que pueden provocar hiperpotasemia. Los antiinflamatorios no esteroideos son un ejemplo. También aconsejar a los pacientes en cuanto a los alimentos con alto contenido de potasio y cómo evitar o sustituir esos alimentos. Tercero es controlar regularmente los niveles de potasio sérico y establecer los tratamientos, por ejemplo, los diuréticos, o controlar los niveles de hiperglucemia, todos los cuales pueden mitigar posiblemente el riesgo de hiperpotasemia también. Y luego, como cuarta opción, consideren los quelantes de potasio, que son formas eficaces y seguras de reducir los niveles de potasio en suero. Y, algunas veces, debemos realmente desistir de los medicamentos que bloquean el sistema renina-angiotensina aldosterona, según las guías que están disponibles para implementar estos tratamientos.

Bien este fue un gran análisis. Solo que antes de finalizar, quisiera conocer sus pensamientos sobre algunas otras cosas, que incluye lo que podría significar agregar un tercer pilar de tratamiento que tenga como objetivo reducir la inflamación y la fibrosis en pacientes con diabetes de tipo 2 con alto riesgo de evolución de la nefropatía crónica. Así que, Rajiv, tú empiezas y luego, continuaré con tus ideas.

Dr. Agarwal: Gracias, David. Creo que el tercer pilar que evaluamos es el bloqueo de la inflamación y la fibrosis. Creo que me preocupa un poco menos cómo lo hace, pero me impacta más la magnitud de la mejora que este fármaco produce: 20% de reducción para diálisis; 23% de reducción para insuficiencia cardíaca. Y para mí, si tengo un paciente con diabetes de tipo 2 y nefropatía crónica que podría recibir otros tratamientos eficaces como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, e igualmente podría reducir el riesgo de insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal. Básicamente, debemos mirarlo con otra óptica ahora. Es decir, “controlemos el potasio, controlemos el sodio y la tensión arterial”. Y no necesitamos hacerlo una semana después. Cuatro semanas es suficiente después de iniciar el fármaco y, posteriormente, lo hacemos 3 meses en cada consulta y es suficiente. Si hacemos esto y reducimos el riesgo, creo que estaremos brindando un gran servicio a los pacientes que tienen diabetes de tipo 2 y nefropatía. Finalmente, no creo que vayamos a olvidar el seguimiento de estos pacientes. Si no examinamos la microalbuminuria/albuminuria, no vamos a reconocer a 40% de los pacientes que participaron en el análisis de FIDELITY porque tenían una tasa de filtración glomerular de más de 60 ml/min/1,73 m². Entonces, si realmente queremos marcar una diferencia en las vidas de las personas con nefropatía crónica y diabetes de tipo 2, debemos tomar en serio la medición de la albuminuria. Analicemos la orina. Creo que esa es la gran enseñanza de este ensayo.

Dr. Cherney: Absolutamente. Porque si no analizamos la orina ni medimos la albuminuria, no sabremos qué pacientes identificar que necesiten un tratamiento adicional. Y eso me lleva a mi pensamiento final, que es que analizamos los ensayos en cuanto al uso de finerenona y los beneficios que vimos en los criterios de valoración cardiorrenales. También tenemos datos de otros ensayos y otros tratamientos, tales como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 y se están realizando ensayos con los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1. Así que tenemos muchos datos, muchos beneficios demostrados con un tratamiento nuevo y ensayos en curso, como el de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1. Y, definitivamente, será apasionante ver cómo combinar estos tratamientos con el fin de reducir el riesgo cardiorrenal de modo seguro y eficaz cuando usemos estos tratamientos junto con otros de manera conjunta de modo seguro.

Entonces, con eso, creo que finalizaremos aquí y, Rajiv, gracias por este excelente análisis. Muchas gracias, también, al público por participar en esta actividad. Y, por favor, a continuación respondan a las preguntas que siguen y completen la evaluación. Gracias por acompañarnos.

Esta es una transcripción literal y no ha sido editada.

Exención de responsabilidad

Este documento es para fines educativos únicamente. No se otorgarán créditos de Formación médica continua (Continuing Medical Education, CME) por leer el contenido del presente documento. Para participar en esta actividad, visite www.medscape.org/viewarticle/971123

Para preguntas relacionadas con el contenido de la presente actividad, comuníquese con el proveedor de esta actividad educativa a CME@medscape.net.

Para obtener asistencia técnica, comuníquese con CME@medscape.net

La actividad educativa presentada anteriormente puede involucrar situaciones simuladas basadas en casos. Los pacientes que aparecen en estas situaciones son ficticios y no se pretende ni debe inferirse ninguna asociación con ningún paciente real.

El material presentado aquí no necesariamente refleja los puntos de vista de Medscape, LLC ni de las compañías que apoyan programas educativos en medscape.org. Estos materiales pueden analizar productos terapéuticos que no han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. y usos no aprobados de productos aprobados. Se debe consultar a un profesional de atención médica calificado antes de utilizar cualquier producto terapéutico analizado. Los lectores deben verificar toda la información y los datos antes de brindar tratamiento a pacientes o emplear cualquier medicamento descrito en esta actividad educativa.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC