

# ¿CUÁL ES EL CONSENSO SOBRE LOS NUEVOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE MINERALOCORTICOIDES NO ESTEROIDEOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA CRÓNICA EN PACIENTES CON DIABETES DE TIPO 2?

[www.medscape.org/collection/ckd-type-2-diabetes-spanish](http://www.medscape.org/collection/ckd-type-2-diabetes-spanish)

## CAPÍTULO 1

**Pamela Kushner, MD, FAAFP:** Hola. Soy la Dra. Pamela Kushner, médica de familia con un enfoque preventivo integral para mis pacientes. También soy investigadora clínica y expresidenta del Comité de Medicamentos y Dispositivos de la American Academy of Family Physicians y profesora clínica en el Centro Médico Irvine de la Universidad de California.

En esta presentación, hablaré acerca de la necesidad de monitorear regularmente la función renal mediante la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) y el cociente albúmina-creatinina en orina (UACR) en pacientes con diabetes de tipo 2 para asegurar la detección temprana de la nefropatía crónica. Como saben, la diabetes afecta actualmente a 500 millones de personas en todo el mundo, y 40% de esos pacientes que la padecen presentarán nefropatía crónica. Es la primera causa de nefropatía crónica. La segunda causa es la hipertensión. Pero lo que quiero que recuerden hoy sobre la nefropatía crónica es que es un asesino silencioso. En los estadios 1 a 3 no hay síntomas, y cuando se llega al 4, los síntomas son mínimos; e incluso en el estadio 5, es difícil para un médico clínico diferenciar los síntomas que tiene un paciente en los estadios 4 y 5 de otras dolencias comunes que vemos en la atención primaria. Mediante la detección precoz, podemos reducir la nefropatía en etapa terminal (NPET), la diálisis, las complicaciones cardiovasculares (CV) y la mortalidad. De hecho, 50% de sus pacientes padecerán algún tipo de evento coronario antes de someterse a diálisis.

Como mínimo, se debe realizar una evaluación anual del UACR y la TFGe en todos los pacientes con diabetes de tipo 2, independientemente del tratamiento que reciban. Se ha de monitorear con más frecuencia en pacientes que tienen múltiples enfermedades concomitantes, y sabemos que, en la atención primaria, estamos tratando con una gran mayoría de pacientes con diabetes y múltiples enfermedades concomitantes. Estas últimas aumentan el riesgo de progresión de la nefropatía crónica. Por lo tanto, hay que asegurarse de revisar otros factores de riesgo, incluso cuando se hace

la revisión de fármacos, asegurándose de que los pacientes no estén tomando algunos antiinflamatorios no esteroideos u otros fármacos nefrotóxicos y de que comprendan la importancia de la deshidratación en la nefropatía crónica.

Entonces, ¿qué es una disminución normal de la TFGe? Envejecer implica tener arrugas, canas y también una disminución de la TFGe. Una disminución normal de la TFGe es 0,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y eso es un envejecimiento normal. Pero con la nefropatía crónica, la TFGe que mide la función renal puede tener una pérdida que va de 2 a 5 mililitros por año —2 a 5 mililitros por año— donde lo normal es una disminución de 0,8 mililitros por año. Entonces, el UACR mostrará la albúmina en la orina y es una medida del daño renal. El UACR indica daño renal. La TFGe mide la función renal.

En los pacientes con nefropatía crónica, la hiperfiltración por un número reducido de glomérulos ejerce más presión sobre estos y puede provocar una pérdida más progresiva de la función renal. En particular, si un paciente tiene una TFGe inferior o igual a 45 mililitros, hay que hacerle saber que tiene más riesgo de sufrir una progresión más rápida de la nefropatía crónica.

Los factores de riesgo que pueden agravar la disminución de la TFGe son la hipertensión, la obesidad, el tabaquismo, un control glucémico deficiente y, por supuesto, cualquier cosa que produzca disfunción endotelial. Esta es una diapositiva que quiero que recuerden. Si no están familiarizados con el mapa térmico de KDIGO [Kidney Disease: Improving Global Outcomes], les recomiendo que se aseguren de tenerlo en cada sala de sus consultorios. Esto determinará el pronóstico de la nefropatía crónica según los criterios de TFGe y albuminuria. Observarán que la TFGe es una estimación, por lo que es recomendable tener tanto la TFGe como las categorías de albuminuria para poder ayudar a su paciente a diferenciar si hay un riesgo regular de progresión de la nefropatía crónica. Y el rojo —el rojo representa peligro— y debe simbolizar el peligro para usted y su paciente de que tienen un riesgo muy alto de progresar a una nefropatía crónica.

Siempre me resulta doloroso cuando veo a un paciente que acude, tiene una TFGe y una albúmina en orina elevada en la gráfica, y debo comunicarle que el riesgo de progresar a una nefropatía crónica es tremendamente alto, pero es importante que los pacientes hagan de su parte. De esta manera, pueden hacer cambios en el estilo de vida y tener una responsabilidad compartida con usted para tener un mejor pronóstico y recibir medicamentos de vanguardia que también pueden ayudar.

También quiero que se familiaricen con el cálculo del riesgo de insuficiencia renal. Esta ecuación de riesgo de insuficiencia renal se desarrolló en Canadá y fue validada en más de 700.000 individuos y en más de 30 países en todo el mundo. Hay 2 ecuaciones. Informan en forma de porcentaje del riesgo que tiene su paciente de desarrollar una nefropatía crónica de modo que su paciente pueda familiarizarse bien con la probabilidad de que en 2 a 5 años desarrollará insuficiencia renal tratada, es decir diálisis o trasplante. Esto es realmente bueno para un paciente potencial que tiene una nefropatía crónica, con estadio 3 a 5. Y pueden acceder a esta ecuación ingresando al sitio web que figura en la parte inferior de esta diapositiva, para que puedan remitir a los pacientes aquí o utilizarlo ustedes mismos. Hay que tener en cuenta que hay 1 que tiene 4 variables y 1 que tiene 8 variables. Algunas de estas pueden cambiar con el tiempo, por supuesto; la edad y el sexo son inmodificables, pero pueden darles una idea en cuanto al porcentaje de la progresión de su paciente.

Entonces, ¿con qué frecuencia se debe determinar la TFGe y el UACR en su paciente con diabetes de tipo 2? Una vez más, KDIGO puede ayudarles porque en realidad les ofrece una tabla con la frecuencia de monitoreo que se recomienda por año en función de la categoría en la que se encuentre el paciente. Esto puede servirles de guía para la frecuencia de monitoreo tanto en la diabetes de tipo 1 como en la de tipo 2, pero puede variar desde 3 veces al año hasta una vez al año dependiendo del riesgo de ese paciente. Y si están en la categoría verde, una vez al año puede ser suficiente. Si sus enfermedades concomitantes cambian, es posible que necesiten hacerlo 3 veces al año si cambia esa categoría de albúmina o TFGe.

Existe un informe de consenso conjunto de ADA [American Diabetes Association]-KDIGO en el que se analiza el examen de detección y el diagnóstico de NPC [nefropatía crónica] para las personas que padecen diabetes. A los 5 años después del diagnóstico de diabetes de tipo 1, hay que determinar una TFGe y un UACR de forma anual. Pero en la diabetes de tipo 2, debido a que la diagnosticamos tan tarde, conviene empezar a hacerla en el momento del diagnóstico y como mínimo una vez al año, y les agradecerá saber que esto es reembolsado.

Entonces, ¿cómo se hace el examen de detección? Muy sencillo. Se determina un UACR en una muestra de orina al azar. Es muy importante. Se obtiene un UACR. Solo escriben UACR en la prescripción. Se reembolsa para todos los pacientes con hipertensión, NPC, obesidad, etc.

La TFGe por lo general viene con su panel de química, y probablemente la reciban como parte de su informe normal, pero recuerden que la creatinina puede variar con muchos factores diferentes, con la dieta, con la hidratación. El UACR es menos variable, y lo ideal es poder solicitar ese UACR a primera hora de la mañana, pero no es algo excluyente. Solo tienen que entregar esa orden, y cada vez que ese paciente entre y lo haga, está bien porque entonces se cuenta con 3 meses de datos sistemáticos sobre ese UACR y TFGe, 3 meses de 3 resultados positivos, y entonces se sabrá de qué se está hablando. Pueden hacer un diagnóstico de nefropatía crónica o saber que el paciente todavía está bien.

Es posible que deseen considerar el uso de una cistatina C debido a la variabilidad que se asocia con una TFGe, y eso es algo que también está disponible y en los próximos años será obligatorio al calcular la TFGe. Es recomendable que sean capaces de implementar e iniciar tratamientos basados en la evidencia. Los tratamientos basados en la evidencia pueden dar a su paciente un intervalo de oportunidad más amplio para que no acabe con una nefropatía en fase terminal.

¿Y qué definirá ese diagnóstico de nefropatía crónica? Tal como se ha mencionado anteriormente, un UACR mayor o igual a 30 mg/g; aunque muchos dicen que cualquier albúmina presente en la orina es un tremendo motivo de preocupación. Disminución persistente de la TFGe inferior o igual a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Y no olviden que dije “persistente”, y por supuesto, otras manifestaciones de nefropatía crónica, para lo que la ecografía o la biopsia podrían ser útiles.

Bien, espero que hayan disfrutado de mi presentación y que hayan adquirido nuevos conocimientos sobre la necesidad de un monitoreo regular de la función renal en sus pacientes con diabetes de tipo 2 para detectar de forma temprana la NPC. ¿No sería estupendo llegar a un día, un futuro sin diálisis?

## CAPÍTULO 2

**Peter Rossing, MD:** Hola. Soy Peter Rossing. Soy investigador clínico y desarrollador de guías clínicas. También soy profesor clínico de endocrinología en el Centro de Diabetes Steno de la Universidad de Copenhague en Dinamarca. En esta presentación, voy a analizar la necesidad urgente de una mayor protección renal y cardiovascular en las personas con diabetes de tipo 2 en riesgo de padecer esta clase de enfermedades concomitantes.

Ahora bien, ¿qué es la nefropatía crónica, en primer lugar? Bien, eso se define como una función renal deteriorada... es decir, una TFG estimada por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un aumento de la relación albúmina-creatinina en orina o proteinuria. Y hay ciertas coincidencias entre estas afecciones, de modo que algunas personas presentan tanto una función renal deteriorada como un aumento de la albuminuria. Pero también, algunas presentan una función renal disminuida, y otras solo tienen un aumento de la albuminuria. Por lo tanto, tenemos que medir ambas cosas para reflejar la nefropatía crónica en su totalidad.

En la diabetes, la nefropatía es muy importante porque aproximadamente 50% de los pacientes corren el riesgo de presentar nefropatía. Y además del riesgo de insuficiencia renal, eso se suma al riesgo de complicaciones cardiovasculares. La enfermedad cardiovascular isquémica tiene una mayor prevalencia en pacientes con diabetes y nefropatía, lo mismo que la insuficiencia cardiaca. Las complicaciones cardiovasculares aumentan con la diabetes en sí, pero la combinación de diabetes y nefropatía aumenta aún más estos riesgos. También es importante considerar que, en la forma de funcionar, hay una interacción o interrelación entre el medio metabólico, digamos, el hígado, el medio cardiovascular, el corazón y también el riñón. Y cuando estos órganos fallan o 1 de ellos falla, afecta a los demás. Pero, además, si se puede mejorar el resultado de 1, eso también puede beneficiar a los demás órganos. Debemos considerar que todos estos órganos son muy importantes y están conectados. Así que lo tenemos en cuenta cuando proporcionamos tratamiento a personas con diabetes, enfermedades renales y complicaciones cardiovasculares.

Acabamos de recibir una nueva guía clínica de KDIGO y también un documento de consenso de ADA y KDIGO sobre el manejo clínico de la diabetes de tipo 2 y la nefropatía. Y la base es la intervención en el estilo de vida con una dieta saludable, evitar el tabaco y aumentar el ejercicio. Y luego, en cuanto a la farmacoterapia, el tratamiento de primera línea es el bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA), que ha sido de primera línea desde hace décadas. Asimismo, la metformina para controlar la glucosa y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2) han demostrado recientemente su eficacia en condiciones reales. Y, además, estatinas para controlar el riesgo cardiovascular. Pero después de eso, se recomiendan los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) para disminuir la glucosa, con el beneficio cardiovascular que aportan estos agonistas de los receptores del GLP-1. Y para la protección renal y cardiovascular, se recomiendan los antagonistas de mineralocorticoides no esteroideos con beneficios comprobados para aquellos pacientes que, a pesar de los otros medicamentos, aún tienen albuminuria residual por encima de 30 mg/g.

Pero comencemos con los bloqueadores de SRA. ¿Por qué son el estándar de atención? Bien, se convirtieron en el estándar de atención; primero vimos estudios con inhibidores de la ECA [enzima de conversión de la angiotensina], pero los estudios fundamentales en la diabetes de tipo 2 fueron los ensayos IDNT y RENAAL hace más de 20 años, que demostraron que reducían la progresión de la

nefropatía, aunque en realidad el efecto sobre la mortalidad era limitado y el riesgo residual era considerable. Así que realmente necesitábamos herramientas adicionales para abordar la nefropatía en personas con diabetes y nefropatía. Ahora, más recientemente, obtuvimos datos sobre los inhibidores del SGLT2, primero en los ensayos de resultados cardiovasculares como EMPA-REG, y luego en los ensayos de resultados renales específicos —primero CREDENCE, y luego DAPA-CKD. Y estos ensayos muestran no solo una menor progresión de la nefropatía, menos enfermedad cardiovascular, sino también, al menos en DAPA-CKD, una reducción de la mortalidad.

Por lo tanto, son un importante complemento del tratamiento con bloqueo del sistema renina-angiotensina, que sigue siendo la base. Pero eso deja una necesidad no cubierta o insatisfecha. Y hay, tal como he mencionado, un riesgo residual, todavía, incluso con el bloqueo del SRA y los inhibidores del SGLT2. Y aquí se podría decir: “Bueno, el tratamiento actual aborda las vías metabólicas, las vías hemodinámicas, mientras que no se están abordando realmente la inflamación y la fibrosis”. Y la inflamación y la fibrosis podrían abordarse potencialmente como una forma de reducir la progresión de la enfermedad cardiovascular y renal en personas con diabetes y nefropatía, y aquí es donde entran en juego los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides. Y la idea es que los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides no esteroideos, reducirán la inflamación al prevenir la sobreactivación de los receptores de mineralocorticoides. Y en los estudios experimentales, se ha demostrado que reducen la inflamación y la fibrosis. Y los estudios clínicos han demostrado, en el programa de fase 2 del estudio ARTS-DN, que la finerenona reduce la albuminuria. Y, curiosamente, con menos hipocalcemia y menos impacto en la función renal que lo observado con los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) esteroideos tradicionales, la espironolactona y la eplerenona.

Y si se quiere comparar más estos medicamentos, se podría decir que los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides esteroideos tradicionales tienen efectos secundarios con el potasio. Tienen, en el caso de la espironolactona, ciertos metabolitos que hacen que el efecto del fármaco sea más duradero, pero también produce efectos secundarios sexuales. Por el contrario, el antagonista de los receptores de mineralocorticoides no esteroideo, la finerenona, produce menos hipocalcemia, un bloqueo altamente selectivo de la activación de los receptores de mineralocorticoides y, de hecho, en entornos experimentales al menos, activa diferentes cofactores. Y se están describiendo diferentes genes que indican que hay un modo de acción diferente, un efecto diferente, con la finerenona en comparación con los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides tradicionales. Y, en función de los datos, los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides no esteroideos han ingresado en las guías clínicas.

Entonces, comenzamos con una base de estilo de vida, añadimos la metformina, el bloqueo del SRA y los inhibidores del SGLT2, y luego añadimos ahora, para la albuminuria residual, los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides no esteroideos. También se controla la presión arterial, la glucosa y los lípidos, y se puede dar ácido acetil salicílico para reducir el riesgo cardiovascular. Pero también hay que tener en cuenta que hay un aumento del riesgo de hemorragia en las personas con nefropatía.

Espero que hayan disfrutado de esta breve presentación y que hayan comprendido mejor la necesidad de aumentar la protección cardiorrenal en las personas con diabetes de tipo 2 que tienen un alto riesgo de padecer tanto enfermedades renales como cardiovasculares y que, por ende, necesitan intervenciones adicionales. Muchas gracias.

## CAPÍTULO 3

**George Bakris, MD:** Hola. Soy George Bakris, profesor de medicina y director del American Heart Association Comprehensive Hypertension Center, también investigador clínico y redactor de guías clínicas. En esta presentación, haré un repaso de los datos de los principales ensayos de resultados sobre los beneficios clínicos de las nuevas opciones de tratamiento para la NPC en pacientes con diabetes de tipo 2.

Quiero comenzar presentando un análisis “tour de force”, el análisis combinado de FIDELITY, porque comprende 2 estudios prospectivos a gran escala, aleatorizados y con enmascaramiento, que se centran en la progresión de la nefropatía diabética y el riesgo cardiovascular en personas con nefropatía de alto riesgo, pacientes diabéticos. Pueden ver aquí que en conjunto son más de 13.000 pacientes los que fueron estudiados. El motivo por el que pudimos combinar el análisis de los pacientes individuales para esto es porque el protocolo era el mismo en ambos ensayos. La diferencia fueron los criterios de inclusión. Y en FIGARO, que era un ensayo cardiovascular, el criterio principal de valoración era un evento cardiovascular adverso mayor con hospitalización por insuficiencia cardíaca. Y el criterio secundario de valoración fue un criterio de valoración renal superior al 40% de disminución del cambio en la TFG, así como resultados renales, diálisis y muerte por causas renales. Y en el ensayo FIDELIO, fue exactamente lo contrario. El criterio de valoración cardiovascular fue secundario. Es el mismo criterio cardiovascular que acabo de delinear. Y el criterio de valoración renal fue el principal, como acabo de delinear. Y la potencia estadística fue adecuada en ambos.

La clave es que todos los participantes en ambos ensayos debían tomar dosis máximas escalonadas de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA). Ni 5 mg de lisinopril, ni 2,5 mg de enalapril. Dosis reales, 40 mg de lisinopril, 10 mg dos veces al día de enalapril, etc. El tratamiento que están a punto de ver con finerenona aleatorizada ya sea a 10 mg si la TFG era inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o a 20 mg si era superior a 60, es realmente el resultado de las dosis de fondo máximas escalonadas de los inhibidores de la ECA.

Eso es importante cuando se trata de eventos adversos, etc., y llegaremos a eso. En el análisis de FIDELITY, finalmente, el compuesto cardiovascular fue realmente el criterio principal de valoración aquí. De nuevo, lo mismo que en los ensayos. Básicamente, un criterio de valoración de eventos cardiovasculares adversos mayores con hospitalización por insuficiencia cardíaca y con un resultado renal de duplicación de la creatinina como criterio principal de valoración. Un poco diferente, más estricto, pero nefropatía en etapa terminal, también.

Se puede ver aquí los resultados renales de la duplicación de la creatinina, la NPET o la muerte por causas renales. Y se puede ver una reducción muy significativa del 23% del riesgo. Y, por lo tanto, creo que es importante aquí, cuando al evaluar los criterios principales y secundarios de valoración, se midió el tiempo de los resultados hasta que se produjo el evento y se informaron los datos durante 42 meses. Informamos el riesgo relativo a los 36 meses. ¿Por qué hicimos eso? Porque había muchos más pacientes a los 36 meses que a los 42 meses. En realidad, es una evaluación estadísticamente más significativa.

Si observamos el análisis combinado de los resultados de eficacia en condiciones reales, se puede ver muy claramente en todos los casos, sin importar lo que se esté mirando, que, en el caso de los

resultados renales, todos fueron positivos a favor del uso de finerenona. Cuando se observan los resultados cardiovasculares, la hospitalización por insuficiencia cardíaca destaca realmente como un beneficio. Y aunque hubo una tendencia para los resultados cardiovasculares, no alcanzó la significación estadística.

Si analizamos esto, ¿hubo limitaciones? Y ciertamente hubo limitaciones en las personas del ensayo FIDELIO que fueron excluidas porque no tenían albuminuria. Creo que es una limitación importante. Estas son personas con una nefropatía muy avanzada. Y el número de afroamericanos era relativamente bajo, solo un poco menos del 5%.

En cuanto a los efectos secundarios, lo principal fue: que se observó hipercalemia, como era de esperar. Sin embargo, ¿interfirió esto en que las personas completaran el estudio? La respuesta es “no”. De hecho, cuando se observan los datos, el 1,7% en el grupo aleatorizado de finerenona, el 1,7% de los pacientes de los más de 6.500 suspendieron el fármaco. Y aproximadamente la mitad en el grupo que recibió placebo. Todavía se observaba hipercalemia en el grupo con placebo. Y en última instancia, estadísticamente no afectó los resultados. Creo que eso es muy importante.

Existe una estrategia para tratar el potasio y mantener el nivel en 5 mmol/l (5 mEq/l). Por cierto, deben saber que pueden comenzar con este fármaco hasta un potasio de 5 según las pautas de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Pero creo que, realmente, la estrategia de mitigación es monitorear el potasio. Lo determinábamos en el primer mes del estudio. Y si era menor que 5, continuábamos con el fármaco. Si era mayor que 5, suspendíamos el fármaco de forma temporal. Y básicamente, nuestra estrategia era indicar una intervención dietética y usar diuréticos adecuados o iniciar diuréticos si las personas no estaban tomando diuréticos.

Espero que hayan disfrutado de mi presentación y que hayan adquirido una mayor comprensión de los datos de los principales ensayos de resultados sobre los beneficios clínicos de las nuevas opciones terapéuticas para la NPC en pacientes con diabetes de tipo 2. Gracias.

## CAPÍTULO 4

**Dr. Bakris:** Hola de nuevo. Soy George Bakris, y junto con mi colega, Pam Kushner, en esta presentación, analizaremos las consideraciones de seguridad para el uso de nuevos fármacos con propiedades de protección renal en pacientes con diabetes de tipo 2. Hay una necesidad insatisfecha que es muy importante, y lo principal es que tenemos fármacos que son hemodinámicamente activos. Ustedes los conocen bien. Los conocen como bloqueadores del sistema renina-angiotensina, ECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA). Contamos con fármacos que afectan los parámetros metabólicos: Los conocen como inhibidores del SGLT2. Pero realmente no tenemos fármacos importantes que se centren en la reducción de la inflamación y la fibrosis. Si bien los SGLT2 hacen esto, no se centran en eso.

Así que, realmente, tenemos que buscar otra clase de medicamento. Me refiero a los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides no esteroideos, y estos fármacos son claramente diferentes a los medicamentos esteroideos. Sus primos lejanos, la espironolactona y la eplerenona, interactúan con un receptor de forma diferente. Tienen efectos diferentes y se toleran mejor. Hablaremos de esto en un segundo. ¿En qué se diferencia la finerenona de otros ARM?

Antes de pedirle a Pam que opine sobre esto, quisiera señalar que tienen una serie de propiedades diferentes. En primer lugar, sus estructuras son muy diferentes. Por eso son no esteroideos. No tienen... la finerenona específicamente no tiene metabolitos activos. La semivida es de 2 a 3 horas. No llega al cerebro. Y así, claramente, es altamente selectiva para el receptor. Por lo tanto, se obtienen respuestas muy diferentes y diferentes activaciones de genes debido a las diferentes estructuras. Ahora, Pam, ¿cuál es su opinión al respecto?

**Dra. Kushner:** Creo que lo ha dicho muy claramente, George. Pero creo que una de las diferencias que queremos destacar es el hecho de que la hipercalemia es mucho más común con los otros medicamentos en comparación con la finerenona. Y como médica de atención primaria, definitivamente veo más efectos colaterales sexuales con los otros medicamentos. Eso es algo importante. Cuando los hombres vienen y se quejan porque desarrollan senos, eso es un problema.

**Dr. Bakris:** Eso es un problema enorme. Muchas gracias por mencionar ese tema. No hay absolutamente ningún efecto sexual porque no hay metabolitos activos con la finerenona. Así que, otro punto importante.

**Dra. Kushner:** Pero tengo una pregunta para usted, George. ¿Qué sucede si mi paciente desarrolla hipercalemia de forma aguda? Y enfatizo al decir “de forma aguda”. ¿Cómo se debe proceder, aparte de interrumpir temporalmente los medicamentos que posiblemente estén contribuyendo a ello? Por favor, aclare cuáles son los medicamentos que contribuyen a ello.

**Dr. Bakris:** Sí, está muy bien. La reacción de los pacientes es que interrumpen inmediatamente los bloqueadores del sistema renina-angiotensina, los ECA y los ARA. Interrumpen inmediatamente los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides no esteroideos o esteroideos. Lo que no hacen muchas veces es cuestionarse si están tomando el diurético adecuado. Hay personas con una TFG de 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> que están tomando 12,5 mg de hidroclorotiazida. Eso no va a hacer nada. Por lo tanto, también es necesario utilizar un diurético adecuado. Estos efectos son temporales. El paciente necesita instrucción sobre una dieta baja en potasio. Y luego, después de unos 5 días, 1 semana, se reanudan los tratamientos para preservar el riñón, para preservar la vida con los bloqueadores del sistema renina-angiotensina. La bibliografía está repleta de historias de pacientes como este, donde el medicamento no se reanudó, y murieron más rápidamente que las personas que ya lo estaban recibiendo.

**Dra. Kushner:** Voy a subrayar lo que acaba de decir, George. Reanudar el RAS. Es decir, el inhibidor de RAS. Es realmente importante. Muchos colegas no lo hacen.

**Dr. Bakris:** Es correcto. Es correcto. Ahora, hay estrategias que utilizamos en los estudios de finerenona para mitigar el problema de la hipercalemia. Es realmente muy sencillo porque se puede usar el fármaco hasta un potasio de 5 mmol/l (5 mEq/l). Eso es según las pautas de la FDA. Muchos médicos tendrán temor de hacerlo, pero se puede hacer. Revisamos el potasio al cabo de 1 mes. Sabíamos gracias a los estudios de fase 2 que no se iba a tener mucha hipercalemia en las primeras semanas, así que no nos importó. Insisto, esa es una mentalidad que se debe abandonar. Y creo que es importante saber que si el potasio subió a 5,5 mmol/l (5,5 mEq/l) o lo que sea, entonces se debe interrumpir el fármaco, y se aconseja al paciente, y se revisa y se asegura de que se esté utilizando el diurético apropiado. Otro punto, ¿lo reanuda? La respuesta es “sí”. Una vez que el potasio baja a un rango más seguro. Este es un punto importante, y creo que también es

importante que la audiencia sepa que los datos son muy claros. La hipocalemia es mucho más peligrosa que la hipercalemia.

**Dra. Kushner:** Ese es un punto muy importante. Gracias por recalcarlo. El único otro punto que quiero mencionar es que muchos médicos clínicos no reconocen que hay otras formas de reducir el potasio aparte de decirles a los pacientes que no consuman frutas y verduras, que es lo que nos gusta que consuman las personas. Deben leer las etiquetas de los alimentos, escurrir y enjuagar todo alimento enlatado, etc., informarse sobre los productos de origen animal. Esto puede permitir a sus pacientes consumir más verduras y no preocuparse por ello.

Pero tengo otra pregunta para usted porque es oportuna: Si un paciente tiene una TFGe superior a 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> que posteriormente disminuye a menos de o igual a 25, ¿debe continuar con esa finerenona?

**Dr. Bakris:** Absolutamente. Sí, debe continuar.

**Dra. Kushner:** Coincido con usted. Sí. Porque si puedo ganar para mi paciente una semana sin diálisis, sí, lo hago. Pero si un paciente desarrolla hipercalemia, ¿consideraría un aglutinante de potasio?

**Dr. Bakris:** Creo que la respuesta corta es “sí”, lo consideraría. Sin embargo, de nuevo, se debe interrumpir el fármaco. Se tiene que pasar por el ejercicio del diurético adecuado, hay que aconsejarles sobre la dieta, etc., etc. Si se los vuelve a exponer y lo desarrollan de nuevo, dado que se trata de un tratamiento para preservar la vida, el tratamiento protector del riñón, absolutamente, consideraría un aglutinante. Ahora, existen diferentes tipos de aglutinantes...

**Dra. Kushner:** Le seré franca. Quiero decir, creo que ambos son muy buenos aglutinantes. Ambos son muy seguros, con efectos secundarios mínimos. Pero el punto que quiero resaltar para nuestra audiencia —y hay una diapositiva que muestra los intercambiadores de cationes gastrointestinales que se pueden ver en esta presentación— pero quiero advertirles, no usen poliestireno sulfonato de sodio (PSS). El PSS es cosa del pasado. No se usa más. Es peligroso y ya no se recomienda. Volviendo a George, ¿se pueden utilizar los inhibidores del SGLT2 en combinación con un ARM no esteroideo?

**Dr. Bakris:** No es solo algo que sí se puede hacer, sino que además es algo que yo hago todo el tiempo. Es muy recomendable, y es nuevo. Hemos entrado en esta nueva era de la nefrología, de los pilares del tratamiento. Ahora estamos empleando los conocimientos del cardiólogo en cuanto a insuficiencia cardíaca.

**Dra. Kushner:** Me encanta esto.

**Dr. Bakris:** Así que, incorporamos los bloqueadores RAS, hemos añadido el inhibidor del SGLT2, y ahora, añadimos la finerenona. Eso es protección renal máxima y protección contra la insuficiencia cardíaca. No se puede hacer nada mejor por ahora.

**Dra. Kushner:** Es sorprendente. ¿Podría repasar algunos de los otros fármacos que podrían estar en el mercado?

**Dr. Bakris:** Hay 5 ARM no esteroideos. Solo 1 está indicado para la protección del riñón y la reducción de la insuficiencia cardiaca. Hay otros que son... Bueno, 1 está en el mercado en Japón, la esaxerenona, que es para bajar la presión arterial. Hay otro que se llama ocedurenona que no está aprobado todavía, y no se comercializa, pero que también va dirigido a la hipertensión.

**Dra. Kushner:** La hipertensión, no la nefropatía.

**Dr. Bakris:** No la nefropatía. Se va a estudiar la hipertensión en la nefropatía, pero no se está enfocando en los resultados de la nefropatía.

**Dra. Kushner:** Eso es importante. ¿Qué hay de la guía clínica de KDIGO? Es decir, de forma individual. Sé que hay una pirámide.

**Dr. Bakris:** Cada nivel de esta pirámide no debe verse como algo que funcione de manera individual. Es una pirámide a propósito, igual que se construye una pirámide, y se construye sobre estos tratamientos. Como he dicho, la base de esta pirámide es el estilo de vida. A partir de ese estilo de vida, se llega a tratamientos farmacológicos establecidos e irrefutables, y luego se construye sobre eso. En última instancia, en la pirámide está el bloqueo del SRA por encima del estilo de vida, el SGLT2 por encima del estilo de vida, la finerenona por encima del estilo de vida. Y esa es realmente la intención de esto. Por supuesto, no olvidamos el corazón. El manejo clínico del colesterol y todo eso también está ahí. Pero creo que es importante que el médico clínico entienda que este no es un tratamiento miope.

**Dra. Kushner:** Me alegra que haya mencionado eso, George, porque creo que los médicos clínicos están tan ocupados hoy en día que les resulta muy difícil pasar a la siguiente etapa. Usted mencionó que esto es una pirámide fluida. Hay que mirar los pilares, asegurarse de que realmente se esté tratando el problema desde múltiples vías y no solo esperar, “Oh, fallan en esto”. Ahora, pasan 6 meses o más, esa TFGe está bajando más. Ese UACR está subiendo más”. Buen punto.

**Dr. Bakris:** Solo para insistir en este punto, hay otra figura en esa guía clínica que tiene un abordaje de arriba hacia abajo. Se empieza con el estilo de vida, y luego se van añadiendo estos tratamientos a medida que se va bajando. Están diciendo lo mismo. Son solo diferentes imágenes de la misma representación.

**Dra. Kushner:** Está bien. Bien. ¿Qué hay de las guías clínicas? Siempre es recomendable escuchar lo que dicen las guías clínicas.

**Dr. Bakris:** La guía clínica de consenso, y yo fui uno de los autores de la guía clínica de consenso.

**Dra. Kushner:** No me sorprende.

**Dr. Bakris:** Con total transparencia, pero creo que es importante entender que la American Diabetes Association, junto con los nefrólogos y el KDIGO —y, por cierto, el American College of Cardiology, que también revisó los aspectos cardiovasculares— todos coinciden. Es un esfuerzo de reconciliación armónica para todos que nadie está en desacuerdo con este enfoque. Es el enfoque que recomiendan 3 prestigiosos organismos.

En nombre de mi copresentadora, la Dra. Kushner, nos gustaría agradecerles su participación en esta actividad. Espero que hayan disfrutado de nuestra presentación y que hayan obtenido una mayor comprensión sobre los efectos secundarios que hay que considerar para el uso de nuevos fármacos y las propiedades de protección renal de estos medicamentos en pacientes con diabetes de tipo 2.

## CAPÍTULO 5

**Dr. Bakris:** Hola. Soy George Bakris, y junto con mi estimado colega, Peter Rossing, analizaremos las últimas recomendaciones de la guía clínica de consenso para el uso de los nuevos ARM no esteroideos en la práctica clínica. Peter, esta es la guía clínica de KDIGO: Usted es esencial en presidir o copresidir esto. ¿Por qué no nos habla un poco de la pirámide cardiaca y renal?

**Dr. Rossing:** Sí, la pirámide es, en pocas palabras, algo así como el tratamiento de la diabetes y la nefropatía. Se trata de una base de estilo de vida. Luego, se añade lo que se recomienda desde hace tiempo, el bloqueo del SRA, las estatinas para la enfermedad cardiovascular y la metformina para el control de la glucosa si la TFG lo permite. Después, recientemente, hemos añadido los inhibidores del SGLT2 por su profundo efecto en la protección del riñón y el corazón. Y luego, como novedad, los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides no esteroideos con beneficio comprobado, que es la finerenona, se añaden ahora a quienes tienen una albuminuria residual por encima de 30 mg/g. Y también se recomiendan los agonistas del receptor de GLP-1 para el control de la glucosa porque, además de reducirla, proporcionan protección cardiovascular. Y luego, por supuesto, además de esto, también se tienen que controlar los factores de riesgo habituales: la glucosa, los lípidos y la presión arterial.

En cierto modo, hablamos de tratar la diabetes y la nefropatía, ya sea que se tenga diabetes de tipo 1 o de tipo 2, pero, por supuesto, los agonistas del receptor de GLP-1, los inhibidores del SGLT2 y la finerenona solo se han demostrado en la población con diabetes de tipo 2. También se puede organizar esto en un diagrama de flujo o mapa de ruta, que se hizo y en el que se empieza con el estilo de vida, y luego se dice: “Bien, metformina, SGLT2 en la diabetes de tipo 2, se tiene el bloqueo del RAS, y se tiene el tratamiento con estatinas”.

Luego, con la albuminuria residual, se añade un antagonista de los receptores de mineralocorticoides no esteroideos con beneficio comprobado. Y si la glucosa está elevada, se añade el agonista del receptor de GLP-1 si se tiene diabetes de tipo 2 y así sucesivamente para controlar también el resto de los factores de riesgo.

**Dr. Bakris:** Sé que usted es endocrinólogo, pero voy a hacerle esta pregunta de todos modos: ¿Cómo debemos tratar a los pacientes con NPC que no tienen diabetes?

**Dr. Rossing:** Sí, le agradezco que me haga esa pregunta. Creo que lo que ha sido sorprendente y lo que se demostró primero en DAPA-CKD, y luego en EMPA-Kidney es que hay nuevos datos que... y también los ensayos de insuficiencia cardiaca demostraron con los inhibidores del SGLT2, que desempeñan un papel en la protección del riñón en la NPC no diabética además del bloqueo del sistema SRA, que ha sido también en la nefropatía no diabética una piedra angular. Y luego, por supuesto, hay enfermedades renales que usted conocerá con más profundidad, en las que se utilizan medicamentos inmunodepresores, entre otros. Pero olvidando eso, podemos decir:

“Tenemos estos datos sobre los inhibidores del SGLT2 como lo nuevo”. Y luego, además de eso, podríamos decir: “Bien, tal vez la finerenona o los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides no esteroideos tengan cabida, pero aún no contamos con datos sobre eso”.

**Dr. Bakris:** Una de las cosas que estaba en las guía clínica de KDIGO, y que también pusimos en la guía clínica de ADA-KDIGO, son una serie de factores que representan un obstáculo para el manejo clínico. Sabemos lo que hay que hacer, pero hay muchos obstáculos en cuanto a la complejidad de la atención, los múltiples fármacos que deben tomar los pacientes, el cumplimiento terapéutico de los protocolos en relación con la frecuencia con la que deben tomarlos, los efectos secundarios. Y entonces, ¿cómo se enfrenta a eso en su centro de Copenhague?

**Dr. Rossing:** Bien, gracias. Creo que es un punto importante porque con todas estas novedades, bueno, también surge la necesidad de recibir educación y actualizaciones con respecto a las guías clínicas. Y eso es confuso para algunos, sobre todo si no solo se está especializado en esta área.

Pero lo que intentamos hacer es brindar una atención en la que nefrólogos y endocrinólogos, en colaboración, se ocupen de las personas con nefropatía y diabetes y se ayuden mutuamente para aplicar estas guías clínicas. También contamos con nutricionistas, personal de enfermería especialmente centrado en las personas con enfermedades renales y diabetes, para tratar de superar todas estas complejidades y desafíos con el fin de aplicar las nuevas guías clínicas tanto sobre el estilo de vida como sobre la farmacoterapia.

**Dr. Bakris:** No se puede superar esto de forma individual. Se necesita un enfoque de equipo, y las guías clínicas abordan en gran medida este aspecto y proporcionan una forma de hacerlo.

**Dr. Rossing:** Sí, y podría añadir que otra cuestión es también, debería decir la organización de la atención a nivel hospitalario, pero también a un nivel mayor, donde se supervisa la implementación de la atención y se puede decir, tenemos métricas de calidad que miden si realmente estamos implementando estas cosas.

**Dr. Bakris:** Absolutamente. Y esto es muy importante. Este modelo ha sido adaptado en partes de este país en términos de interacciones cardiorrenales, interacciones cardiometabólicas, y se está ampliando. Este es el futuro. Ahora, voy a hacerle una pregunta que sé que es algo muy importante para usted. Las interacciones entre medicamentos que pueden causar hipercalemia, especialmente si se está usando finerenona, seguramente el CYP3A4 [citocromo P450 3A4], muchos médicos están familiarizados con estos inhibidores de CYP3A4 y definitivamente se deben tener en cuenta en las personas que toman finerenona. Personalmente, me encanta el jugo de toronja, pero también hay otras cosas que se deben evitar y con las que se debe tener cuidado.

**Dr. Rossing:** Sí, los fármacos que tal vez no se utilizan tan a menudo, pero hay un antidepresivo, como la imipramina. También está el ketoconazol, la eritromicina, y creo que son los que más prevalentes, y en los que hay que pensar si hay posibilidad de interacción. Creo que en los ensayos clínicos esto no fue un gran problema, pero tal como usted lo mencionó, el jugo de toronja puede ser un problema que se debe recordar porque también produce una interacción.

**Dr. Bakris:** Sí, creo que es importante. Una de las cuestiones que ha surgido con el jugo de toronja es, si realmente es un sí o un no o es una cuestión de cuándo se ingiere. Si se toman los fármacos

por la mañana y se desea tomar jugo de toronja en la cena, no hay problema. El problema es que todo el mundo lo quiere tomar en el desayuno. Ahí radica el problema.

**Dr. Rossing:** Tiene razón.

**Dr. Bakris:** De todos modos, creo que es importante. Quisiera terminar, pero antes de concluir, quisiera preguntarle: ¿Qué opina de este nuevo concepto que existe ahora sobre los pilares de tratamiento que estoy presentando en términos de riñón, pero que ha existido durante años en el ámbito de la insuficiencia cardíaca?

**Dr. Rossing:** Bueno, creo que ha existido en la insuficiencia cardíaca, ha existido en la hipertensión y ha existido en el manejo clínico de la glucosa en la diabetes. Por supuesto, también deberíamos adaptar eso para la nefropatía en lugar de decir: “Oh, ahora tenemos que elegir entre 1 medicamento u otro”. No; creo que tenemos que aceptar esto. Los desafíos, por supuesto, para las personas con diabetes y enfermedades renales, la carga de píldoras podría ser bastante alta. Necesitamos, por supuesto, averiguar si realmente ayuda, pero creo que tenemos buenos indicios de que es un camino a seguir.

**Dr. Bakris:** Muchas gracias por eso. En nombre de mi copresentador, el Dr. Rossing, me gustaría agradecerles su participación en esta actividad. Espero que hayan disfrutado de nuestra presentación y que hayan adquirido una mayor comprensión de las últimas recomendaciones de la guía clínica de consenso para el uso de los nuevos ARM no esteroideos en la práctica clínica. Muchas gracias.

*Esta transcripción no ha sido editada y corregida.*

### **Exención de responsabilidad**

Este documento es para fines educativos únicamente. No se otorgarán créditos de Formación médica continuada (Continuing Medical Education, CME) por leer el contenido del presente documento. Para participar en esta actividad, visite [www.medscape.org/viewarticle/984733](http://www.medscape.org/viewarticle/984733)

Si tiene preguntas relacionadas con el contenido de esta actividad educativa, comuníquese con el proveedor de la misma escribiendo a [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

Para obtener asistencia técnica, comuníquese con [CME@medscape.net](mailto: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](http://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