

¿Serán los activadores la guanilato-ciclasa soluble, como el avenciguat, los nuevos fármacos revolucionarios para reducir la albuminuria y el riesgo renal residual?

Heerspink HJL, Cherney D, Gafor AHA, Górriz JL, Pergola PE, Tang SCW, et al. Effect of Avenciguat on Albuminuria in Patients with CKD: Two Randomized Placebo-Controlled Trials. J Am Soc Nephrol. 2024;35:1227-39.

Análisis crítico: Elena Giménez Civera, Francesc Moncho Francés

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA. Valencia

NefroPlus 2024;16(2):30-32

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Análisis agrupado de dos ensayos clínicos fase 2b con diseño idéntico, ambos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Realizados entre mayo de 2021 y marzo de 2023 con un seguimiento de 24 semanas. Los ensayos están registrados en ClinicalTrials.gov (NCT04750577 y NCT04736628).

■ Asignación

- Aleatorización para recibir avenciguat 1 mg, 2 mg o 3 mg, o placebo, tres veces al día (TID), en una proporción de 3:1 para cada dosis frente al placebo.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego

■ Ámbito

- El primer estudio incluyó 78 centros en 16 países. El segundo estudio se realizó en 110 centros de 19 países. Incluyeron ubicaciones en Europa, Asia, América y Australia/Nueva Zelanda.

■ Pacientes

- El primer estudio incluyó a pacientes con enfermedad renal atribuida a diabetes y el segundo reclutó a pacientes con enfermedad renal crónica no atribuida a diabetes.

Criterios de inclusión

- Adultos.
- Enfermedad renal crónica con tasa de filtrado glomerular estimado (FGe) ≥ 20 y < 90 ml/min/1,73 m².
- Relación albúmina-creatinina en orina (UACR) ≥ 200 y < 3.500 mg/g.
- Dosis máxima tolerada de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA-II).

Criterios de exclusión

- Previsión de inicio de terapia de reemplazo renal durante el ensayo.

■ Intervención

Administración oral de avenciguat tres veces al día durante 20 semanas a una dosis diaria de 3, 6 o 9 mg, o un placebo correspondiente. El tratamiento se administró como complemento al tratamiento estándar. El estudio incluyó un periodo de 4 semanas de lavado tras el tratamiento para evaluar los efectos fuera del fármaco.

■ Variables de resultado

Variable principal

Cambio en la UACR a las 20 semanas de tratamiento, medida en una muestra de orina de 10 horas.

Variables secundarias

También fueron evaluadas a las 20 semanas de tratamiento.

- Cambio en la UACR en la primera micción matutina.
- Proporción de pacientes que logran disminución de la UACR de $\geq 20\%$ en muestra de orina de 10 horas y de la primera micción.
- Cambio en el FGe.
- Al evaluar la seguridad, los efectos adversos de interés especial incluyeron hipotensión grave, síncope y elevaciones de las enzimas hepáticas.

■ Tamaño muestral

Un total de 504 pacientes fueron aleatorizados y 500 recibieron tratamiento (placebo, n = 126; avenciguat 1 mg, 2 mg y 3 mg tres veces al día, n = 125, 126 y 127, respectivamente).

Las principales causas de interrupción fueron la aparición de eventos adversos (EA) (n = 33 [6,6%]), decisión del participante (n = 12 [2,4%]), pérdida de seguimiento (n = 5 [1,0%]) y muerte (n = 3 [0,6%]).

Finalmente, un total de 434 pacientes (86,8%) completaron el tratamiento del estudio.

■ Promoción

Boehringer Ingelheim.

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.

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

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Las características basales y el perfil demográfico de los grupos fueron similares. La mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 55 años con el 78% de hombres. Predominantemente está representada la raza blanca (57%), seguida de la asiática (27%). Respecto a las comorbilidades, cabe destacar 258 pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (52%), índice de masa corporal (IMC) medio de 29,7 kg/m², tasa de FGe medio de 44 ml/min/1,73 m² y cifras de tensión arterial media de 135/78 mmHg.

Respecto a la medición de albuminuria, la mediana de la UACR de la primera orina de la mañana fue de 615,9 mg/g (intervalo intercuartílico [IIC]: 328,8-1.131,6), y en los grupos de placebo, avenciguat 1 mg, 2 mg y 3 mg fue de 621,3, 628,4, 689,7 y 563,2 mg/g, respectivamente.

Asimismo, la mediana de la UACR de orina de 10 horas fue de 719,0 mg/g (IIC: 379,0-1.285,3) y en los grupo de placebo, avenciguat 1 mg, 2 mg y 3 mg fue de 708,5, 725,7, 865 y 643 mg/g, respectivamente.

En relación con la medicación concomitante, todos los pacientes recibían algún tipo de medicación antihipertensiva (n = 500), principalmente inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), n = 496 (99%); seguidos de bloqueadores beta, n = 63 (33%); diuréticos tiazídicos, n = 184 (20%), y diuréticos del asa, n = 100 (16%). Respecto al tratamiento diabético, el 28% de la muestra (n = 138) recibía insulino terapia, el 29% (n = 144), inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y el 9% (n = 9), agonistas del receptor del péptido glucagonoide de tipo 1 o GLP-1 (arGLP-1).

Variable principal

La UACR de 10 horas en la semana 20 de tratamiento se mantuvo estable en el grupo de placebo (el cambio porcentual de la media geométrica desde el inicio fue del 2,4%). En los grupos de tratamiento con avenciguat 1 mg, 2 mg y 3 mg (TID), los cambios en la UACR expresados en porcentaje y corregidos por placebo fueron del -15,5% (intervalo de confianza del 95% [IC95%], de -26,4 a -3,0), el -13,2% (de -24,6 a -0,1) y el -21,5% (de -31,7 a -9,8), respectivamente.

Cuatro semanas después de la suspensión de avenciguat, los valores de la UACR regresaron en la dirección de los valores iniciales.

Al analizar los dos ensayos por separado, el ensayo de enfermedad renal diabética, los cambios en la UACR de 10 horas en los grupos avenciguat 1 mg, 2 mg y 3 mg en la semana 20 fueron del -9,8% (IC95%, de -26,6 a 10,7; p = 0,32), el -6,1% (de -24,0 a 16,2; p = 0,56) y el -22,2% (de -36,8 a -4,2; p = 0,02), respectivamente. En el ensayo de enfermedad renal no diabética, los cambios correspondientes fueron del -20,4% (IC95%, de -34,1 a -3,9; p = 0,02), el -18,9% (de -32,8 a -2,0; p = 0,03) y el -20,9% (de -34,6 a -4,5; p = 0,02).

Así pues, aunque todas las dosis de avenciguat redujeron la UACR en comparación con el placebo, la dosis más alta (3 mg tres veces al día) produjo la mayor reducción tanto en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) diabética como en ERC no diabética.

Variables secundarias

- El cambio porcentual en la UACR de la primera micción matutina en los grupos de avenciguat de 1, 2 y 3 mg TID fueron del -19,4% (IC95%, de -30,0 a -7,3), el -15,5% (de -26,9 a -2,5) y el -23,4% (de -33,5 a -11,8), respectivamente.
- La reducción del $\geq 20\%$ en la UACR de 10 horas en los grupo placebo y avenciguat en dosis de 1, 2 o 3 mg TID fue de 27 (22,9%), 48 (39,7%), 43 (37,7%) y 57 (48,3%) pacientes, respectivamente. Proporciones similares se lograron basándose en las muestras de orina de la primera micción matutina.
- Los efectos del tratamiento fueron coherentes, independientemente del uso de iSGLT2 al inicio del estudio.
- Los cambios en la presión arterial fueron modestos. En la semana 20, la diferencia media en la presión arterial sistólica entre placebo y los grupos de avenciguat de 1, 2 y 3 mg TID fue de -5,4 (IC95%: de -9,4 a -1,3), -3,0 (IC95%: de -7,4 a 1,4) y -0,4 (de -4,6 a 3,8) mmHg, respectivamente.
- Se observó una reducción modesta y aguda en el FGe en los grupos de tratamiento con avenciguat de 2 y 3 mg TID. A las 20 semanas, los cambios fueron de -0,6 (de -2,1 a 1,0) y -0,7 ml/min/1,73 m² (de -2,3 a 0,9), respectivamente, si bien no fueron estadísticamente significativos.

Efectos secundarios

Los efectos adversos más comunes fueron hipotensión, COVID-19, edema periférico y diarrea. La frecuencia de estos efectos no varió notablemente entre los grupos de avenciguat y placebo. Aunque la hipotensión fue un poco más frecuente con avenciguat, no fue una diferencia significativa y pocos pacientes ajustaron su medicación antihipertensiva a lo largo del ensayo.

Los análisis de sodio, potasio y pruebas de función hepática no mostraron diferencias.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento de 20 semanas con avenciguat 3 mg tres veces al día, en combinación con el tratamiento máximo tolerado de inhibidores de la ECA o ARA-II, mostró una reducción sólida y estadísticamente significativa de la albuminuria, con un perfil de seguridad aceptable en comparación con el placebo.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

En este artículo, la integración de los resultados de dos ensayos clínicos con diseños idénticos ha permitido aumentar el tamaño de la muestra y, con ello, obtener conclusiones más sólidas. En el contexto actual, ante la necesidad urgente de nuevas terapias para reducir la albuminuria y el daño renal residual, el avenciguat se perfila como un fármaco prometedor y seguro, y abre nuevas perspectivas para la investigación en esta área.

No obstante, es crucial tener en cuenta ciertas limitaciones de estos estudios. La primera se refiere a la medicación concomitante. Aunque los pacientes estaban bajo tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA), el porcentaje de aquellos que recibían iSGLT2, agonistas del receptor GLP-1 o antagonistas del receptor mineralocorticoide no esteroideo (como la finerenona) fue notablemente bajo, a pesar de que estas terapias ya están recomendadas por las principales guías clínicas actuales. Es probable que esta subutilización se deba al hecho de que el diseño de los estudios precede al reciente aumento en la adopción de estos tratamientos. Por tanto, sería valioso llevar a cabo futuros ensayos clínicos a gran escala que evalúen el posible efecto complementario de los activadores de la guanilato-ciclasa soluble (sGC) en combinación con estas terapias.

La segunda limitación radica en el periodo relativamente corto de seguimiento, lo que restringe la evaluación de la eficacia y seguridad a largo plazo. Aunque la disminución en la tasa de FGe observada no fue significativa, resulta esencial investigar la estabilidad y el impacto del avenciguat a largo plazo.

Finalmente, la formulación actual de avenciguat, que requiere una dosificación de tres veces al día, podría representar un desafío para la adherencia al tratamiento. Dado que la dosis de 3 mg TID mostró una mayor reducción en la albuminuria, en futuros ensayos sería conveniente considerar esta dosis y explorar alternativas de formulación que faciliten la administración.

Cabe destacar que, otros compuestos dentro de esta clase terapéutica, como el runcaciguat¹, han mostrado también resultados prometedores en la reducción de la albuminuria y continúan siendo objeto de investigación. Además, moléculas con mecanismos de acción similares, como el vericiguat para la insuficiencia cardíaca y el riociguat para la hipertensión pulmonar, han demostrado eficacia y buena tolerabilidad en sus respectivas indicaciones.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los ensayos clínicos iniciales con avenciguat han mostrado resultados prometedores en la disminución de la albuminuria, aunque es necesario realizar más estudios para confirmar estos hallazgos. A pesar de ello, esta línea de investigación tiene un gran potencial y, en el futuro podría convertirse en una herramienta valiosa para disminuir el riesgo renal residual.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Enfermedad renal crónica

Tema: Nuevos tratamientos

Tipo de artículo: Ensayo clínico

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Activadores de la guanilato-ciclasa soluble. Avenciguat. Albuminuria

NIVEL DE EVIDENCIA: 1

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gansevoort RT. The sGC activator runcaciguat is associated with a strong reduction in albuminuria and good tolerability in CKD patients with or without an SGLT2 inhibitor: Results of the CONCORD study. Presented at: 60th ERA Congress; June 15–18, 2023; Milan, Italy.