

Finerenona: trayectoria de la evidencia hacia el uso estándar en pacientes con diabetes y enfermedad renal

Finerenone: trajectory from the evidence to standard use en patients with diabetes and renal disease

Dra. Daniela García Brasca¹, Dr. Sergio Gimenez², Dr. Nicolás Renna³, Dr. Marcelo Orias⁴

1 Instituto de Cardiología Hospital Italiano de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Argentina. 2 Servicio de Cardiología O.S.E.P., Mendoza, Argentina. 3 Hospital Español de Mendoza. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo-CONICET. Mendoza, Argentina. 4 Yale University, New Haven Connecticut. Nefrología

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 10 de Julio de 2023

Aceptado después de revisión
el 14 de Julio de 2023

www.revistafac.org.ar

El presente Suplemento ha sido financiado a través de una beca sin restricciones de Laboratorio Bayer.

ACRÓNIMOS

ADA: American Diabetes Association

ARTS (Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study)

ARTS-DN: The Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study-Diabetic Nephropathy

ARTS-HF: Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study-Heart Failure

FIDELIO-DKD: Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease

FIGARO-DKD: Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease

FIDELITY: The Finerenone in chronic kidney disease and type 2 diabetes: Combined FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Trial programme analysis .

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL EPIDEMIOLOGÍA Y PERSPECTIVA

Se estima que 537 millones de adultos vivían con diabetes en 2021 y más del 75% habitaban países de ingresos bajos y medios, previendo que para el 2030, este número aumentaría a 643 millones¹. En la República Argentina, según la Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo del año 2018, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es del 12,7%².

Datos internacionales, alertan que la prevalencia de enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes con DMT2 supera el 30%. Estudios observacionales realizados en Argentina revelaron que más del 40% de los mismos presentan ECV, principalmente de tipo aterosclerótica, y enfermedad renal crónica (ERC)³. Por otra parte, la enfermedad renal es una de las más comunes en todo el mundo. Si se incluyen personas con ERC, lesión renal aguda y en terapia de reemplazo renal, superan los 850 millones⁴. Se espera que de ser la 16va causa principal de años de vida perdidos en 2016, pase a ser la 5ta en 2040⁵.

Datos recientes sugieren que el 37% de los pacientes con diabetes de Estados Unidos tienen ERC, de los cuales más

de la mitad (52,5%) se encuentra en estadios moderados a severos de la misma, y que el 38% de los casos de enfermedad renal en etapa terminal son atribuibles a la diabetes^{6,7}. El riesgo de progresión de la enfermedad renal en los sujetos con diabetes es elevado, entre otros motivos, por el hecho que la patogenia de la misma es intrincada, incluyendo además de factores metabólicos y hemodinámicos, inflamación y fibrosis.

La ERC definida como albuminuria, alteración de la tasa de filtrado glomerular (TFG) o ambas es significativamente más frecuente entre los pacientes con diabetes que en aquellos que no la padecen. De acuerdo con las guías de la Asociación Americana de Diabetes, el diagnóstico se basa en los hallazgos de una TFG estimada (TFGe) <60 ml/min/1,73m² y/o una excreción de albúmina urinaria, determinada por un índice de albuminuria-creatinuria (RAC) ≥ 30 mg/g por más de tres meses (Figura 1)⁸. La enfermedad renal diabética (ERD) es una complicación que frecuentemente progresa a la necesidad de diálisis o trasplante renal. Después de la ECV, la ERD es la causa más común de muerte en pacientes con DMT2.

La mortalidad aumenta hasta cuatro veces en presencia de

ERC

Se define por la presencia de daño renal o reducción de la función renal por ≥ 3 meses, independiente de la causa

**Se clasifica en base a: • Causa (C) • GFR (G)
• Albuminuria (A)**

Descripción de las categorías de GFR e intervalo (ml/min/1.73 m ²)	Categorías de albuminuria Descripción e intervalo (mg de albúmina/ g de creatinina)*				
	A1 Normal a ligeramente alta	A2 Moderadamente alta	A3 Muy alta		
	<30	30-299	≥ 300		
G1 Normal o alta	≥ 90	Cribar (1)	Tratar (1)	Tratar y derivar (3)	
G2 Ligeramente baja	60–89	Cribar (1)	Tratar (1)	Tratar y derivar (3)	
G3a Ligeramente–moderadamente baja	45–59	Tratar (1)	Tratar (2)	Tratar y derivar (3)	
G3b Moderada–severamente baja	30–44	Tratar (2)	Tratar y derivar (3)	Tratar y derivar (3)	
G4 Severamente baja	15–29	Tratar y derivar (3)	Tratar y derivar (3)	Tratar y derivar (4+)	
G5 Insuficiencia renal	<15	Tratar y derivar (4+)	Tratar y derivar (4+)	Tratar y derivar (4+)	

● Riesgo bajo
 ● Riesgo moderadamente elevado
 ● Riesgo alto
 ● Riesgo muy alto

FIGURA 1.

Definición y clasificación de la enfermedad renal crónica (ERC)⁸

*Los números entre paréntesis indican la frecuencia de monitoreo sugerida de una a cuatro veces o más al año (es decir, cada 1–3 meses)

albuminuria y función glomerular preservada, unas cinco veces con alteración de la función glomerular sin albuminuria, pero cuando ambas anormalidades se combinan, aumenta aproximadamente diez veces^{9,10}. La mortalidad anual en diálisis es extremadamente elevada, aumentando 500 a 1000 veces¹¹.

Si bien hoy en día se dispone de tratamientos, con una primera línea de ataque el bloqueo del sistema renina angiotensina (SRA) e inhibidores del co-transportador 2 de sodio y glucosa (iSGLT2), la irrupción de un antagonista no esteroideo altamente selectivo del receptor mineralocorticoide como finerenona, podría contribuir a contrarrestar los efectos deletéreos de inflamación y fibrosis antedichos, colaborando en la ralentización de la ERC.

IMPACTO DE LOS RECEPTORES MINERALOCORTICOIDES EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL

El receptor mineralocorticoide (RMC) se encuentra en distintas células renales y por ende participa en los efectos deletéreos en los riñones producidos por aldosterona. La infusión aguda de aldosterona o de un antagonista del receptor mineralocorticoide (ARM) no produce cambios en el flujo renal¹². Pero el bloqueo del RMC que se encuentra en las células del músculo liso vascular podría proteger contra la injuria renal aguda. El bloqueo del receptor a nivel de las células podocitarias es uno de los mecanismos por los cuales los ARM disminuyen la proteinuria. El bloqueo a nivel de las células mesangiales disminuye la proliferación y el estrés oxidativo^{13,14}. La supresión del RMC en macrófagos conlleva efectos protectores contra la inflamación en injuria glomerular, similares a las producidas por eplerenona en ratones con glomerulonefritis¹⁵.

IMPACTO CARDIOVASCULAR DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

La nefropatía integra el espectro del daño microvascular de la diabetes mellitus, debido a la lesión crónica causada por la hiperglucemia en los vasos sanguíneos pequeños. Esta condición se asocia con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y está relacionada con factores de riesgo cardiovascular tanto tradicionales (edad, hipertensión arterial, duración de la enfermedad, hiperuricemia, niveles de hemoglobina glicosilada [HbA1c]), como no tradicionales (anemia, sobrecarga de volumen, proteinuria, estrés oxidativo, inflamación)^{16,17}.

La diabetes afecta negativamente la función renal a través de efectos hemodinámicos, especialmente de la hiperfiltración glomerular, que se asocia con un mayor riesgo de ECV y mortalidad en general¹⁸. La nefropatía diabética suele manifestarse clínicamente por la presencia persistente de proteinuria y una disminución gradual en la TFG. Se divide en albuminuria moderada, también conocida como microalbuminuria (RAC 30–299 mg/g) y albuminuria grave o macroalbuminuria (RAC ≥ 300 mg/g) y es un marcador temprano de la nefropatía. La característica progresiva de la ERC, así como la presencia de albuminuria, son fuertes predictores independientes de mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y cardiovascular¹⁹. Se ha observado una asociación entre una TFGe <60 ml/min/1,73 m², y un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y otros eventos cardiovasculares adversos, como accidente cerebrovascular^{20,21}. Un estudio reciente demostró que el deterioro de la función renal, tanto con TFGe <60 ml/min/1,73 m² y ≥ 120 ml/min/1,73 m² (hiperfiltración), se asoció con un peor pronóstico en pacientes con DMT2 que han sufrido un accidente cerebrovascular agudo²².

En resumen, la nefropatía diabética y el deterioro de la función renal están estrechamente relacionados con un mayor riesgo de ECV y mortalidad. Un manejo integral de la diabetes, la detección temprana de la albuminuria (a veces reversible), y la monitorización de la función renal son importantes para mejorar los resultados clínicos.

FINERENONA EN ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA EL CAMINO DE LA EVIDENCIA

La ERD está impulsada por los mecanismos fisiopatológicos ya descritos que promueven cambios estructurales en la nefrona y a menudo se asocian con albuminuria, hipertensión, TFG reducida, aumento de eventos CV y muerte CV. La aldosterona y la sobreactivación del RMC participan activamente en este proceso²³.

En la década de 1960 Conn, describió los primeros 145 casos de aldosteronismo primario y en el 85% de los casos estaba presente la albuminuria, incluso los mineralocorticoides podían causar proteinuria sin hipertensión^{24,25}. En el mismo período, la espironolactona, se introdujo, como diurético ahorrador de potasio, para el tratamiento de la hipertensión arterial y el hiperaldosteronismo; pero se asocia con efectos adversos característicos por su actividad clínica progestacional y antiandrogénica debido a las interacciones con los receptores de andrógenos y progesterona²⁶.

En 1987 se clonó el gen del RMC, lo que proporcionó conocimiento sobre el mecanismo de acción de este receptor, y de cómo su sobreactivación conduce a un aumento de las especies reactivas de oxígeno, inflamación y fibrosis, procesos clave en el desarrollo y la progresión de la ERC y por ende, mayor riesgo cardiovascular²⁷. En ese mismo año se descubre la eplerenona, un bloqueante más selectivo y con menor afinidad.

Más recientemente, estudios clínicos randomizados han demostrado que la adición de ARM a un bloqueante del SRA reduce aún más la proteinuria en pacientes con ERC, de origen diabética o no^{28,29}. Sin embargo, el riesgo de hiperkalemia limita la utilización de eplerenona y la espironolactona²⁹. Esto llevó al desarrollo e investigación de nuevas drogas.

En el año 2012, la finerenona fue identificada como un ARM, no esteroideo, potente, con excelente selectividad frente a todos los demás receptores de hormonas esteroideas³⁰. Finerenona, proporciona protección renal a través de múltiples mecanismos: bloquea la transcripción de genes profibróticos y proinflamatorios en varios tipos de células a nivel renal, como los podocitos, las células mesangiales, los macrófagos y los fibroblastos, así como las células tubulares, lo que se traduce en menor grado de lesiones, inflamación y fibrosis, y en último término, en menor albuminuria y enlentecimiento de la progresión de la ERC³¹. Luego de estudios preclínicos, el programa ARTS probó la seguridad y tolerabilidad de finerenona en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y ERC leve a moderada³². La finerenona en dosis de 2,5 a 10 mg/día redujo la albuminuria y el aumento en la concentración

sérica de potasio fue significativamente menor con todas las dosis, frente a 50 mg diarios de espironolactona.

En ARTS-DN, finerenona administrada en diferentes dosis durante 90 días a pacientes con diabetes y albuminuria > 30 mg/g, bajo tratamiento con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueante del receptor de angiotensina (BRA), redujo significativamente la RAC, sin diferencias en los eventos adversos³³.

RESULTADOS RENALES Y CARDIOVASCULARES

Las evidencias iniciales de la reducción eficaz de albuminuria en ERC con finerenona fueron un gran impulso para el desarrollo de la investigación. Sin dudas, FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD han sido los estudios pivotaes que más evidencias han aportado acerca de los beneficios de la finerenona sobre la protección renal^{34,35}.

FIDELIO-DKD incluyó 5734 pacientes con ERC y DMT2, tratados con dosis máxima tolerada de bloqueantes del SRA, que fueron aleatorizados para recibir finerenona o placebo en una proporción de 1:1³⁴. La ERC fue definida en 2 grupos, el primero con albuminuria moderada (RAC 30 a 300 mg/g), TFGe 25 a 60 ml/min/1,73m² y antecedentes de retinopatía diabética; el segundo con albuminuria severa (RAC 300 a 5000 mg/g) y TFGe de 25 a 75 ml/min/1,73m². La dosis de finerenona fue de 10 o 20 mg según TFGe menor o mayor de 60 ml/min /1,73m² al inicio. En este último grupo, la dosis se disminuía a 10 mg en caso de K >4,8 mmol/L) y se recomendaba la suspensión si era >5,5 mmol/L. El resultado primario fue una combinación de insuficiencia renal (TFGe <15ml/min/1,73m², necesidad de diálisis o trasplante renal), descenso ≥40% TFGe y muerte de causa renal. El resultado secundario clave fue una combinación de muerte CV, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal u hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC). En 2,6 años de seguimiento hubo una reducción del 18% (17,8 vs. 21,1%, hazard ratio [HR] 0,82; intervalo de confianza del 95% [IC95%] 0,73-0,93; p=0,001) en el resultado final primario en los que recibieron finerenona comparado con placebo, lo que corresponde a un número necesario a tratar (NNT) de 29 para prevenir un evento. Los efectos de la finerenona fueron consistentemente más bajos tanto en los componentes individuales del resultado renal primario así como en los subgrupos preespecificados³⁴. En un análisis exploratorio secundario, finerenona comparada a placebo redujo 31% la albuminuria a los 4 meses y se mantuvo en el seguimiento³⁴.

En el estudio FIGARO-DKD se incluyeron 7437 pacientes con una definición de ERD más amplia: albuminuria severa (RAC>300 mg/gr) y TFGe >60 ml/min/1,73m², o TFGe de 25-90 ml/min/1,73 m² y albuminuria moderada y persistente (RAC <300 mg/gr)³⁵. A la inversa de FIDELIO-DKD, el resultado final primario fue la combinación de muerte CV, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal u HIC; y el resultado secundario fue el compuesto de insuficiencia renal, disminución sosteni-

da desde el inicio $\geq 40\%$ en la TFGe o muerte por causas renales. El resultado compuesto primario fue significativamente menor en el grupo de finerenona que en el grupo placebo (12,4 vs 14,2%; HR 0,87; IC95% 0,76-0,98; $p=0,03$), con el beneficio impulsado principalmente por una menor incidencia de HIC. No hubo diferencias significativas entre los grupos en la incidencia del resultado compuesto secundario.

En ambos ensayos, los beneficios cardiovasculares observados de la terapia con finerenona fueron clínicamente significativos^{34,35}.

Para proporcionar estimaciones más sólidas de la eficacia y la seguridad de la finerenona en todo el espectro de la ERC y DMT2, se realizó un análisis en el estudio FIDELITY, combinando ambos ensayos de fase III (FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD)³⁶. Así, se incluyeron 13.026 pacientes, con una mediana de seguimiento de 3 años, y los principales resultados de eficacia fueron tiempo al evento combinado de muerte CV, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal u HIC, y por otro lado, de insuficiencia renal, disminución sostenida $\geq 57\%$ en la TFGe durante ≥ 4 semanas, o muerte renal. La finerenona se asoció significativamente con reducción del desenlace primario cardiovascular (12,7 vs. 14,4%; HR 0,86; IC95% 0,78-0,95; $p=0,0018$), con un NNT de 46 y del desenlace renal, con 23% de reducción del riesgo de descenso de TFGe $\geq 57\%$ (5,5 vs. 7,1 %, HR 0,77; IC95% 0,67-0,88; $p=0,0002$), y con un NNT de 60, sin reducción de la mortalidad de causa renal³⁶. Además, se observó que la RAC fue 32% más baja con finerenona que con placebo a los 4 meses desde el inicio, y se mantuvo durante todo el ensayo³⁵. Si bien una baja proporción de pacientes recibieron iSGLT2 (6,7%) y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1, 7,2%), los beneficios cardiovasculares y renales de finerenona se mantuvieron, posiblemente por un efecto aditivo, relacionado a diferente mecanismo de acción. La finerenona fue bien tolerada, con un perfil de seguridad similar al placebo. La incidencia de eventos adversos relacionados con hiperpotasemia con impacto clínico fue baja, con una interrupción permanente del tratamiento de sólo 1,7 % con finerenona, frente al 0,6 % con placebo, durante una mediana de seguimiento de 3,0 años³⁵.

La evidencia complementaria de FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD y FIDELITY demuestra que finerenona reduce el riesgo de eventos cardiovasculares clínicos y progresión de la enfermedad renal en una amplia gama de pacientes con ERC y DMT2³⁷.

ABORDAJE INTEGRAL DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL

Padecer DM, con cualquier tipo de daño renal, incluso en estadios relativamente tempranos, confiere un riesgo mayor de complicaciones CV comparados con población sin diabetes, sufran o no otras nefropatías.

El paciente con ERC y DMT2 tiene un riesgo aumentado tanto de complicaciones agudas (hipoglucemia y cetoaci-

dosis) como crónicas, así como la posibilidad inherente de evolución hacia estadios avanzados de la enfermedad renal que pueden requerir diálisis o trasplante. Por ello, la combinación de estas condiciones hace más complejo el manejo que el que da cada una de ellas por separado, y debe ser multidisciplinario.

La detección temprana de ERD en pacientes con DMT2 es fundamental para poder tomar medidas preventivas o retrasar la progresión. Para ello debe incluir el control glucémico periódico, la determinación de la RAC y la estimación de la TFG, mediante la determinación de creatinina sérica y la aplicación de la fórmula CKD-EPI, con una periodicidad que depende del estadio de la ERC (*Figura 1*)³⁸.

Los factores de riesgo de ERD se pueden clasificar en no modificables (genéticos, sexo masculino, edad avanzada, diagnóstico de diabetes en edades tempranas, antecedentes familiares de DMT2 o ERD, resistencia a la insulina y origen étnico específico), y modificables, entre los que se incluyen estilo de vida sedentario, consumo elevado de sal, obesidad, síndrome metabólico, control glucémico deficiente, hipertensión arterial, tabaquismo y dislipidemia³⁹.

Gracias a los nuevos desarrollos farmacológicos en los últimos años, han mejorado las opciones de control de la glucemia, a la vez que se ha jerarquizado la gestión del riesgo cardiovascular en los pacientes con DM y, de esta forma, prevenir el desarrollo o al menos retrasar la progresión de la ERD. Sin embargo, es fundamental que todas las medidas farmacológicas se acompañen siempre de la implementación de medidas de mejora del estilo de vida y hábitos de vida saludable.

Por ello, la selección del esquema farmacológico individualizado deberá tener en cuenta: tipo de DM, objetivos terapéuticos específicos, edad y todos los factores de riesgo identificados.

RECOMENDACIONES ACTUALES EN GUÍAS NACIONALES E INTERNACIONALES

La Guía de Práctica Clínica sobre Prevención y Detección Precoz de la Enfermedad Renal Crónica en Adultos en el Primer Nivel de Atención del año 2010, entre otros, enuncia con distintos grados de recomendación que los sujetos con DM que presentan 2 o más factores de riesgo CV, o los que han sufrido un evento CV, deben tener niveles estables de presión arterial $<130/80$ mmHg⁴⁰. Además se debe buscar ERC anualmente, con medición de RAC en una muestra única de orina. La RAC positiva en dos muestras de orina es el marcador más importante y precoz de daño renal, por lo que su búsqueda debe hacerse independientemente de la función renal.

La Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 advierte que la nefropatía diabética es la primera causa de ERC terminal y de ingreso a diálisis y trasplante en la República Argentina⁴¹. Agrega, con un nivel de certeza alta, que metas de HbA1c cercanas a 6,5% reducen la nefropatía comparado con metas en torno a 7%, y que la

incorporación a un programa de estilo de vida saludable reduce las complicaciones microvasculares⁴¹. Se menciona que los iSGLT2 pueden reducir los eventos renales, con un nivel moderado de certeza, aunque esto fue previo a la publicación de los resultados en enfermedad renal, similar a liraglutida y dulaglutida⁴¹.

A su vez, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan el uso de iSGLT2 en pacientes con TFGe entre 30-90 ml/min/1,73m², ya que estos fármacos, en adición a su efecto hipoglucemiante moderado, se asocian a protección CV y a un menor riesgo de progresión de enfermedad renal⁴².

El consenso de la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de Diabetes recomienda un abordaje integral centrado en el paciente para elegir el tratamiento farmacológico adecuado. Este enfoque hace hincapié en el control de los factores de riesgo CV, comorbilidades importantes como enfermedad CV aterosclerótica, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida o preservada y ERC, sugiriendo el uso de iSGLT2 y/o de AR-GLP-1 (con beneficio CV probado) en adición a metformina en pacientes con ECV establecida, IC o ERD con TFGe entre 30-60 ml/min/1,73m²⁴³.

El paciente con ERD requiere de múltiples intervenciones. Las últimas guías conjuntas de la ADA y KDIGO sobre pacientes con nefropatía diabética sugieren que todos los pacientes con nefropatía diabética sean tratados por un equipo de profesionales, y en acuerdo con el paciente para optimizar pérdida de peso, discontinuación de tabaquismo, ejercicio y nutrición para obtener metas de presión arterial, glucemia y lípidos³⁸. Las recomendaciones incluyen:

- IECA o BRA para pacientes con hipertensión y albuminuria y deben ser utilizados a la máxima dosis posible como antihipertensivo, o limitado por efectos adversos³⁸.
- Estatina de moderada intensidad para prevención primaria de enfermedad CV aterosclerótica, o alta intensidad en aquellos con enfermedad CV aterosclerótica conocida y para algunos con múltiples factores de riesgo CV.
- Metformina está recomendada con TFGe > 30 ml/min/1,73m². La dosis debe reducirse a 1000 mg diarios con TFGe de 30-44 ml/min/1,73m² y en algunos casos con valores entre 45 y 59 ml/min que tienen alto riesgo de acidosis láctica.
- Inhibidor SGLT2 en individuos con TFGe > 20 ml/min/1,73m². Una vez iniciadas, estas drogas pueden ser continuadas a un filtrado menor.
- Finerenona está indicado en pacientes con diagnóstico de DM2 y ERD con fenotipo albuminúrico de alto o muy alto riesgo CV. Es necesario que mantengan su función renal estable, con TFGe >25 ml/min/1,73m², albuminuria >de 30 mg/g y potasio sérico ≤ a 5 mEq/l.

CONCLUSIONES

La combinación de diabetes mellitus y ERC implica un alto riesgo residual de progresión de la nefropatía y de enfermedad cardiovascular a pesar del tratamiento dispo-

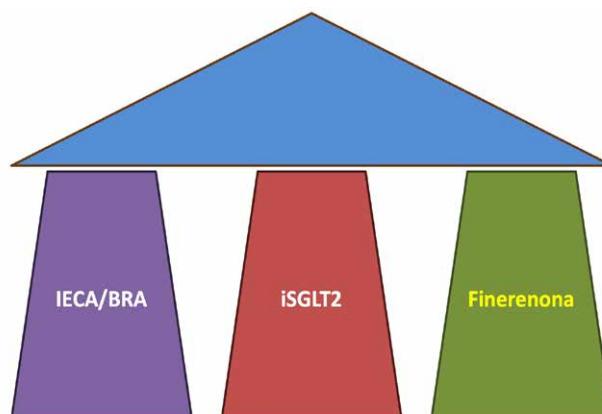


FIGURA 2.

Los pilares de tratamiento para disminuir la progresión de la nefropatía y el riesgo de insuficiencia cardíaca en la enfermedad renal crónica y diabetes mellitus

IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; **BRA:** Bloqueante del receptor de angiotensina; **iSGLT2:** inhibidor del co-transportador 2 de sodio y glucosa.

nible con IECA/BRA e iSGLT2. (Figura 2) La finerenona, adicionada al esquema previo, se posiciona como el tercer pilar para mitigar el riesgo cardio-reno-metabólico.

BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org>. Acceso 13 de Julio de 2023.
2. Instituto Nacional de Estadística y Censos - I.N.D.E.C. 4º Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional de Estadística y Censos - INDEC; Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Secretaria de Gobierno de Salud de la Nación, 2019. Disponible en: https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf. Acceso 13 de Julio de 2023.
3. Dieuzeide G, Waitman J, Pugnali Rodríguez N, et al. Estudio CAPTURE: resultados argentinos sobre prevalencia de enfermedad cardiovascular en Diabetes Mellitus tipo 2. Medicina (B Aires) 2022; 82: 398 - 407.
4. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. Kidney Int 2019; 96: 1048 - 1050.
5. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. Lancet 2018; 392: 2052 - 2090.
6. US Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>. Acceso 03 de Julio de 2023.
7. US Centers for Disease Control and Prevention. Chronic kidney disease in the United States, 2019. Disponible en https://www.cdc.gov/kidneydisease/pdf/2019_National-Chronic-Kidney-Disease-Fact-Sheet.pdf. Acceso 03 de Julio de 2023.
8. de Boer IH, Khunti K, Sadosky T, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Diabetes Care 2022; 45: 3075 - 3090.

9. Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis* **2019**; 62: 298 - 302.
10. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* **2013**; 24: 302 - 308.
11. Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options. *Circulation* **2021**; 143: 1157 - 1172.
12. Rafiq K, Hitomi H, Nakano D, Nishiyama A. Pathophysiological roles of aldosterone and mineralocorticoid receptor in the kidney. *J Pharmacol Sci* **2011**; 115: 1 - 7.
13. Nishiyama A, Yao L, Fan Y, et al. Involvement of aldosterone and mineralocorticoid receptors in rat mesangial cell proliferation and deformability. *Hypertension* **2005**; 45: 710 - 716.
14. Miyata K, Rahman M, Shokoji T, et al. Aldosterone stimulates reactive oxygen species production through activation of NADPH oxidase in rat mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* **2005**; 16: 2906 - 2912.
15. Huang LL, Nikolic-Paterson DJ, Han Y, et al. Myeloid mineralocorticoid receptor activation contributes to progressive kidney disease. *J Am Soc Nephrol* **2014**; 25: 2231 - 2240.
16. Hu F, Zhang T. Study on Risk Factors of Diabetic Nephropathy in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Gen Med* **2020**; 13: 351 - 360.
17. Piko N, Bevc S, Ekart R, et al. Diabetic patients with chronic kidney disease: Non-invasive assessment of cardiovascular risk. *World J Diabetes* **2021**; 12: 975 - 996.
18. Kanbay M, Ertuglu LA, Afsar B, et al. Renal hyperfiltration defined by high estimated glomerular filtration rate: A risk factor for cardiovascular disease and mortality. *Diabetes Obes Metab* **2019**; 21: 2368 - 2383.
19. Sarnak MJ, Astor BC. Implications of proteinuria: CKD progression and cardiovascular outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis* **2011**; 18: 258 - 266.
20. Deo R, Fyr CL, Fried LF, et al. Kidney dysfunction and fatal cardiovascular disease--an association independent of atherosclerotic events: results from the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study. *Am Heart J* **2008**; 155: 62 - 68.
21. Lee M, Saver JL, Chang KH, et al. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* **2010**; 341: c4249.
22. Luo Y, Wang X, Wang Y, et al. Association of glomerular filtration rate with outcomes of acute stroke in type 2 diabetic patients: results from the China National Stroke Registry. *Diabetes Care* **2014**; 37: 173 - 179.
23. Chaudhuri A, Ghanim H, Arora P. Improving the residual risk of renal and cardiovascular outcomes in diabetic kidney disease: A review of pathophysiology, mechanisms, and evidence from recent trials. *Diabetes Obes Metab* **2022**; 24: 365 - 376.
24. Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surg* **1964**; 107: 159 - 172.
25. Conn JW. PLASMA RENIN ACTIVITY IN PRIMARY ALDOSTERONISM. IMPORTANCE IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND IN RESEARCH OF ESSENTIAL HYPERTENSION. *JAMA* **1964**; 190: 222 - 225.
26. Huffman DH, Kampmann JP, Hignite CE, et al. Ginecomastia inducida en varones normales por espironolactona. *Farmacología clínica y terapéutica* **1978**; 24: 465 - 473.
27. Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* **1987**; 237: 268 - 275.
28. Bomback AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, et al. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD. *Am J Kidney Dis* **2008**; 51: 199 - 211.
29. Bolognani D, Palmer SC, Navaneethan SD, et al. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**; 4: CD007004.
30. Bärfacker L, Kuhl A, Hillisch A, et al. Discovery of BAY 94-8862: a non-steroidal antagonist of the mineralocorticoid receptor for the treatment of cardiorenal diseases. *Chem Med Chem* **2012**; 7: 1385 - 403.
31. Górriz JL, González-Juanatey J, Facila L, et al. Finerenona: completando el abordaje del paciente con enfermedad renal y diabetes. *Nefrología* **2023**; 4: 386 - 398.
32. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* **2013**; 34: 2453 - 2463.
33. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC. Effect of Finerenone on Albuminuria in patients with Diabetic Nephropathy. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2015**; 314: 884 - 894.
34. Bakris GL, Agarwal R, Anker S, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **2020**; 383: 2219 - 2229.
35. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **2021**; 385: 2252 - 2263.
36. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* **2022**; 43: 474 - 484.
37. Adanson C, Jhund PS. Bringing FIDELITY to the estimate of treatment effects of finerenone in chronic kidney disease due to type 2 diabetes. *Eur Heart J* **2022**; 43: 485 - 487.
38. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* **2022**; 102: S1 - S127.
39. Hoogeveen EK. The Epidemiology of Diabetic Kidney Disease. *Kidney and Dialysis* **2022**; 2: 433 - 442.
40. Guía de Práctica Clínica sobre Prevención y Detección Precoz de la Enfermedad Renal Crónica en Adultos en el Primer Nivel de Atención. Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica. Dirección de Calidad de los Servicios de Salud. Ministerio de Salud de la Nación. 2010. Disponible en <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guia-de-practica-clinica-sobre-prevencion-y-deteccion-precoz-de-la-enfermedad-renal-cronica>. Acceso 03 de Julio de 2023.
41. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles. Ministerio de Salud de la Nación. 2019. Disponible en https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-09/guia-nacional-practica-clinica-diabetes-mellitustipo2_2019.pdf. Acceso 03 de Julio de 2023.
42. Consentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* **2020**; 41: 255 - 323.
43. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* **2022**; 45: 2753 - 2786.