



REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Publicación oficial de la Federación Argentina de Cardiología

Vol 52. 2023
Suplemento 3

Versión electrónica:

ISSN 1666-5694

www.revistafac.org.ar

Versión impresa:

ISSN 0326-646X

Indizada en

- Free Medical Journals
- IMBIOMED
- Latindex
- Lilacs
- Periódica UNAM
- Scopus



La Revista de la
Federación Argentina
de Cardiología, adhiere
a los principios éticos
del Grupo Heart.

Prefacio

Dr. Eduardo R Perna, Dr. Daniel Piskorz.

**Perfil farmacológico comparativo e impacto cardiovascular
de los antialdosterónicos clásicos y emergentes**

Dr. Felipe Martinez, Dr. Eduardo R Perna, Dr. Daniel Piskorz

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

Dr. Daniela García Brasca, Dr. Sergio Gimenez, Dr. Nicolás Renna, Dr. Marcelo Orias



REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Autoridades de la Revista

Editor Jefe

- Daniel Piskorz
Sanatorio Británico de Rosario

Editor Asociado

- Eduardo R Perna
Instituto de Cardiología J. F. Cabral - Corrientes

Editores Eméritos

- Fernando de la Serna (1970-1975) †
- Horacio Cingolani (1975-1976) †
- Osvaldo Robiolo (1976-1982) †
- Carlos Baudino (1982-1985) †
- Raúl Breglia (1985-2005)
- Luis Guzmán (2005-2010)
- Héctor Lucas Luciardi (2010-2021) †

Editores Asociados por Áreas Temáticas

Cardiopatía Isquémica - Intervenciones Percutáneas

Stella M Macín
Hugo Ramos

Insuficiencia Cardíaca + Hipertensión Pulmonar

Eduardo R Perna
Lilia L. Lobo Márquez

Imágenes Cardíacas

Aldo Prado
Jorge Camilletti

Arritmias y Electrofisiología

José Luis Serra
Francisco Femenia

Cardiopatías Congénitas - Cardiología Pediátrica

Sandra Romero
Sofía Berman

Miocardiopatías

Carlos Dumont
Javier Courtis

Epidemiología – Factores de riesgo – Prevención Cardiovascular

Ricardo López Santi
Gustavo Cerezo

Valvulopatías

Miguel Tibaldi
Jorge Parras

Informática – Tecnología

Roberto Lombardo
Armando Pacher

Comité Editorial Nacional

- | | | |
|--|--|---|
| Luis Aguinaga
<i>UNT-Universidad Nacional de Tucumán</i> | Eduardo Escudero
<i>UNLP-Universidad Nacional de La Plata</i> | Raúl Ortego
<i>UNM- Universidad Nacional de Mendoza</i> |
| Raúl Altman
<i>UNT-Universidad Nacional de Tucumán</i> | Fernando Faccio
<i>UNL-Universidad Nacional del Litoral</i> | Jorge Pasca
<i>UBA-Universidad de Buenos Aires</i> |
| Carlos Becker
<i>UNL-Universidad Nacional del Litoral</i> | Eduardo Farías
<i>UNN-Universidad Nacional del Nordeste</i> | Sergio V. Perrone
<i>UCA-Universidad Católica Argentina</i> |
| Juan Beloscar
<i>UNR-Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe</i> | Gabriela Feldman
<i>UNT-Universidad Nacional de Tucumán</i> | Ricardo Pichel
<i>UF-Universidad Favaloro. Buenos Aires</i> |
| Mario Bendersky
<i>UNC-Universidad Nacional de Córdoba</i> | Arturo Fernández Murga
<i>Instituto de Cardiología. Tucumán</i> | Domingo Pozzer
<i>Instituto de Cardiología JF Cabral. Corrientes</i> |
| Julio Bono
<i>Sanatorio Allende. Córdoba</i> | Jorge Garguichevich
<i>Hospital Privado de Rosario</i> | José Luis Ramos
<i>Hospital Privado de Rosario</i> |
| Edmundo Cabrera Fisher
<i>CONICET-UBA- Universidad Nacional de Buenos Aires</i> | Emilio Kuschnir
<i>Córdoba</i> | Alberto Robredo
<i>Hospital Público Materno Infantil. Salta</i> |
| Eduardo Conci
<i>Instituto Modelo de Cardiología. Córdoba</i> | Hugo Londero
<i>Sanatorio Allende. Córdoba</i> | Ricardo Ronderos
<i>UNLP-Universidad Nacional de La Plata</i> |
| Daniel Corsiglia
<i>UNLP-Universidad Nacional de La Plata</i> | Alberto Lorenzatti
<i>Instituto Médico DAMIC. Córdoba</i> | José Sala
<i>Instituto Modelo de Cardiología. Córdoba</i> |
| Carlos Cuneo
<i>Instituto de Prevención Cardiovascular. Salta</i> | Felipe Martínez
<i>UNC-Universidad Nacional de Córdoba</i> | Alberto Sampaolesi
<i>UCC-Universidad Católica de Córdoba</i> |
| Sergio Chaín
<i>Centro Radiológico Méndez Collado. Tucumán</i> | José Milei
<i>UBA-Universidad Nacional de Buenos Aires</i> | Felipe Somoza
<i>Hospital Materno Neonatal. Córdoba</i> |
| Rafael Díaz
<i>ECLA-Estudios Clínicos de Latinoamérica</i> | Juan Muntaner
<i>UNT-Universidad Nacional de Tucumán</i> | Walter Stoerman
<i>CIMAC-Centro Integral de Medicina de Alta Complejidad</i> |
| Adrián D'Ovidio
<i>UCC-Universidad Católica de Cuyo</i> | Marcelo Orias
<i>Yale University, New Haven, USA</i> | |



REVISTA DE LA
**FEDERACION ARGENTINA
DE CARDIOLOGIA**

Comité Editorial Internacional

Juan Badimon <i>Mount Sinai Hospital. New York, USA</i>	Valentín Fuster <i>School of Medicine at Mount Sinai New York, USA</i>	Alberto Morganti <i>University of Milan, Italia</i>
Adrián Baranchuk <i>Canadá</i>	Mario García <i>Montefiore Medical Center-Albert Einstein College of Medicine, NYC, USA</i>	Manlio Márquez Murillo <i>México</i>
Josep Brugada <i>Hospital Clinic. Barcelona, España</i>	Carlos García Guevara <i>Cardiocentro Pediátrico "William Soler", La Habana, Cuba</i>	Natesa Pandian <i>Tufts Medical Center - Boston, USA</i>
Alain Carpentier <i>Free University of Brussels, ULB Belgium</i>	Mario González <i>Milton S. Hershey Medical Center Penn State Health, USA</i>	Andrés Pérez Riera <i>Fundação do ABC Faculdade de Medicina, São Paulo, Brasil</i>
Juan Chachques <i>Pompidou Hospital, University of Paris Descartes, France</i>	Juan Carlos Kaski <i>Inglaterra</i>	Leonard Reisen <i>Israel</i>
Mario Cazzaniga <i>España</i>	Vicente Lahera <i>Universitat Autònoma de Barcelona, España</i>	Julio Sandoval Zárate <i>Instituto Nacional de Cardiología, México</i>
Costantino Costantini <i>Fundación Costantini Costantini Curitiba, Brasil</i>	Robert Lang <i>University of Chicago hospital. Chicago, USA</i>	Julián Segura <i>Hospital 12 de Octubre, Madrid, España</i>
Alejandro De La Sierra <i>University of Barcelona, España</i>	Marco A. Martínez Ríos <i>México</i>	Gianni Tognoni <i>Instituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italia</i>
Marcelo Di Carli <i>Harvard Medical School, Boston, MA, USA</i>	Carlos Martínez Sánchez <i>Instituto Nacional de Cardiología, México</i>	Héctor Ventura <i>University of Queensland New Orleans, USA</i>
Edgardo Escobar <i>Chile</i>		Raúl Weiss <i>Ohio State University, USA</i>

Autoridades Mesa Directiva 2023-2024

Presidente Gerardo Zapata	Secretario Tomás Vita	Tesorero Pablo Garófalo	Vocales Yamina Urrutia Guillermo Cursack Carolina Chacon Juan Pablo Escalante Alejandro Meirinho
Vicepresidente 1° Beder Gustavo Farez	Pro-Secretario Sergio Vissani	Pro-Tesorero Juan Pablo Albisu	
Vicepresidente 2° Diego Echazarreta			

Cronograma de distribución de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología en su versión online

Vol. 52 de 2023

- > N° 1 · 30 de Marzo
- > N° 2 · 30 de Junio
- > N° 3 · 30 de Setiembre
- > N° 4 · 20 de Diciembre

> Suplemento 1

Complicaciones cardiovasculares y renales en personas con diabetes tipo 2 en Argentina

> Suplemento 2

Guía 2023 de diagnóstico y tratamiento sobre la fibrilación auricular

> Suplemento 3

Antagonistas mineralocorticoideos en el continuo cardio-nefro-metabólico: rol emergente de la finerenona

Publicación OFICIAL de la Federación Argentina de Cardiología

Propiedad intelectual N° 157282

Gerencia Editorial: Bulnes 1004, 1176 Buenos Aires, Argentina. Tel/Fax: (011) 4866 5910 / (011) 4862 0935 / revista.fac.org@gmail.com

Editorial FAC: edifac@fac.org.ar / Editor: daniel.piskorz@hotmail.com / www.revistafac.org.ar / Diseño: Malí Bernachea / malibernachea@gmail.com

Prohibida la reproducción total o parcial salvo autorización expresa de la Dirección de la Revista.

Prefacio

Preface

Dr. Eduardo R Perna¹, Dr. Daniel Piskorz²

1 División Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Instituto de Cardiología J. F. Cabral, Corrientes. 2 Instituto de Cardiología del Sanatorio Británico, Rosario, Santa Fe.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 10 de Julio de 2023

Aceptado después de revisión

el 13 de Julio de 2023

www.revistafac.org.ar

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

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la enfermedad renal crónica (ERC) y la insuficiencia cardíaca (IC) tienen una elevada prevalencia, afectando a 537, 621, 850 y 64 millones de personas a nivel mundial, respectivamente^{1,2,3,4}. Cada una de ellas comparte como característica adicional, la alta incidencia de las otras condiciones, lo que implica una elevada morbilidad y una interacción significativa, donde a mayor número de afecciones, peor es el pronóstico^{5,6,7}. Este continuo cardio-nefro-metabólico implica un desafío para su tratamiento, y la intervención multidisciplinaria es el paradigma del manejo. En este contexto, cada especialista que participa necesitará indefectiblemente capacitarse para el manejo de las otras enfermedades coexistentes.

En línea con este concepto, el tratamiento farmacológico se dirige hoy a drogas que tengan impacto favorable en todo el continuo, independiente de la enfermedad en sí misma y con foco en la reducción global del riesgo. De tal manera, las drogas que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona reducen la carga de la enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca, y además tienen efecto protector del deterioro renal y metabólico. En el caso de los inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (iSGLT2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1), son drogas útiles para el tratamiento de la DMT2, con impacto significativo en retrasar la progresión de la ERC y reducir la incidencia de IC.

La finerenona, un nuevo antagonista del receptor mineralocorticoideo (ARM) no esteroideo, ha acumulado evidencia suficiente para posicionarse como una terapéutica fundamental para estas condiciones.

Este suplemento está dirigido a analizar la evidencia actual que soporta el papel de la aldosterona y el antagonismo de los receptores mineralocorticoideos en el continuo cardio-nefro-metabólico, y brindar las bases que sustentan el rol emergente de la finerenona.

En el primer artículo, se revisa el perfil farmacológico comparativo y los beneficios cardiovasculares de los anti-aldosterónicos clásicos y emergentes, particularmente en hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca. En la segunda parte se discute la trayectoria de la finerenona, desde el surgimiento de la evidencia hasta constituirse como terapia estándar en el abordaje integral de pacientes con diabetes y enfermedad renal.

La información científica crece aceleradamente a una velocidad mayor que las posibilidades de un cardiólogo clínico de acceder a ella. El objetivo de este nuevo Suplemento de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología es brindar una visión actualizada de un tema muy novedoso y de alto impacto en el cuidado de una población muy importante de pacientes, con la perspectiva crítica de especialistas.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Disponible en <https://www.diabetesatlas.org>. Acceso 2 de Julio de 2023.
2. Lindstrom M, DeCleene N, Dorsey H, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration, 1990-2021. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80: 2372 - 2425.
3. Bello A, Okpechi I, Levin A, et al. ISN-Global Kidney Health Atlas: A report by the International Society of Nephrology: An Assessment of Global Kidney Health Care Status focussing on Capacity, Availability, Accessibility, Affordability and Outcomes of Kidney Disease. International Society of Nephrology, Brussels, Belgium. Disponible en https://www.theisn.org/wp-content/uploads/media/ISN%20Atlas_2023%20Digital.pdf. Acceso 2 de Julio de 2023.
4. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* 2023; 118: 3272 - 3287.
5. 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.
6. Kadowaki T, Komuro I, Morita N, et al. Manifestation of Heart Failure and Chronic Kidney Disease are Associated with Increased Mortality Risk in Early Stages of Type 2 Diabetes Mellitus: Analysis of a Japanese Real-World Hospital Claims Database. *Diabetes Therapy* 2022; 13: 275 - 286.
7. Ostrominski JW, Thierer J, Claggett BL, et al. Cardio-Renal-Metabolic Overlap, Outcomes, and Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2023; S2213-1779(23)00251-2. doi: 10.1016/j.jchf.2023.05.015.

Perfil farmacológico comparativo e impacto cardiovascular de los antialdosterónicos clásicos y emergentes

Comparative pharmacological profile and cardiovascular impact of classic and emergent mineralocorticoid antagonist receptors

Dr. Felipe Martínez¹, Dr. Eduardo R Perna², Dr. Daniel Piskorz³

1 Universidad Nacional de Córdoba, Instituto DAMIC - Fundación Ruscalleda. Córdoba. Argentina. 2 División Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Instituto de Cardiología J. F. Cabral, Corrientes. 3 Instituto de Cardiología del Sanatorio Británico, Rosario, Santa Fe.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 10 de Julio de 2023

Aceptado después de revisión

el 13 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

ACHIEVE: Aldosterone blockade for Health Improvement Evaluation in End-stage Renal Disease

ALCHEMIST; Aldosterone Antagonist Chronic Hemodialysis Interventional Survival Trial

Aldo-DHF: Effects of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

AMBER: Spironolactone with Patiromer in the Treatment of Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease

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

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

ATHENA-HF: Efficacy and safety of spironolactone in acute HF

CLARION-CKD: Efficacy and Safety of KBP-5074 in Uncontrolled Hypertension and Moderate or Severe CKD

ESAX-DN: Esaxerenone (CS-3150) in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria

COFFEE-IT trial: Canrenone Effects on Cardiovascular Mortality in Patients with Congestive Heart Failure

EARLIER: Efficacy and Safety of Early Initiation of Eplerenone Treatment in patients with acute heart failure

EMPHASIS -HF: Eplerenone in Mild patients hospitalization on Survival Study in Heart Failure

EPHESUS: Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study

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

FIND-CKD: A Trial to Learn How Well Finerenone Works and How Safe it is in Adult Participants with Non-diabetic Chronic Kidney Disease

MINIMIZE STEMI: Mineralocorticoid receptor antagonist pretreatment and early post-treatment to minimize reperfusion injury after ST-elevation myocardial infarction.

PARADIGM-HF: Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure.

PATHWAY-2: Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy, number 2

RALES: Randomized Aldactone Evaluation Study

REMINDER: Impact Of Eplerenone On Cardiovascular Outcomes In Patients Post Myocardial Infarction

STRUCTURE: Spironolactone in Myocardial Dysfunction with Reduced Exercise Capacity

TOPCAT: Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist

Los receptores mineralocorticoideos (RMC) son un componente clave del sistema renina-angiotensina-aldosterona y se localizan en diferentes tejidos y células, incluyendo el corazón y riñón. La aldosterona constituye el principal activador de estos receptores, y sus efectos más importantes ocurren sobre la regulación hidro-electrolítica, presión arterial, inflamación y fibrosis^{1,2}. Por ello, los RMC están involucrados en el desarrollo y progresión de la enfermedad cardiorrenal y metabólica³.

Este artículo revisa el rol de la aldosterona, el RMC, y su bloqueo por medio de los antagonistas de los receptores mineralocorticoideos (ARM) clásicos, como espironolactona y eplerenona, y los emergentes, como la finerenona, en el manejo de la hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca (IC).

ALDOSTERONA EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EL DAÑO EN ÓRGANO BLANCO

Clásicamente, la aldosterona ha sido considerada como una hormona esteroidea producida en la zona glomerulosa de la corteza adrenal, que juega un rol fundamental en la homeostasis de fluidos y electrolitos, y por lo tanto, del control de la presión arterial, siendo su "target" las células epiteliales del colon y los tubos colectores renales, estimulando la reabsorción de sodio y la secreción de potasio.

El avance de la investigación básica y clínica ha permitido comprender en forma más acabada la fisiología y fisiopatología de esta hormona⁴. En este contexto, se reconocían las acciones genómicas de la aldosterona sobre las células epiteliales dependientes del tiempo en el aumento de la reabsorción de sodio, divididas en una etapa de latencia, una temprana, y finalmente otra tardía. La fase de latencia se caracteriza por su duración más prolongada, con cambios en la expresión genética, que se reflejan en sus efectos sobre la actividad celular. En la fase temprana, la aldosterona aumenta la actividad o la cantidad de proteínas transportadoras, lo que se incrementa aún más en la fase tardía. Más recientemente, se han identificado los efectos no genómicos de la aldosterona, fundamentalmente sobre las células no epiteliales, tan tempranamente como dentro de los 15 minutos de su secreción, independientes de sus acciones genómicas, que resultan de la interacción con receptores de membrana distintos del esteroideo clásico⁵.

Se han descrito sistemas secretores tisulares de aldosterona y blancos no epiteliales de la hormona^{4,6}. Estos efectos no genómicos se han observado en leucocitosis, eritrocitos, neuronas, tejido adiposo, músculo liso, fibroblastos, mioцитos y endotelio. Por lo expuesto, concentraciones plasmáticas elevadas de aldosterona podrían generar cambios maladaptativos a nivel del sistema nervioso central, renal y cardiovascular, promoviendo el desarrollo de injuria vascular, aumentando la síntesis de colágeno y fibrosis, lo que incrementa la rigidez arterial, disfunción endotelial, pérdida de podocitos a nivel glomerular, aumento de la reabsorción tubular de sodio, e inflamación y elevación del estrés oxidativo intersticial. Muchas de estas acciones, como se

mencionó, no son mediadas por el clásico receptor mineralocorticoide tipo 1 en las células epiteliales, debidos a los efectos no genómicos de la aldosterona⁷.

En enfermedades cardiovasculares y renales existe una sobreactivación de la vía de los RMC a través de múltiples mecanismos, que conllevan a la expresión de mediadores proinflamatorios y profibróticos. Los mecanismos de este aumento en los RMC incluyen efectos dependiente del ligando por la aldosterona y el cortisol, así como efectos independientes, relacionado a la vía del estrés oxidativo, y por un aumento en la expresión de los receptores^{8,9,10}. La inflamación y fibrosis son reconocidas como factores promotores del daño cardíaco (favoreciendo hipertrofia, remodelado y fibrosis ventricular, reducción del flujo coronario), vascular (remodelación vascular, disfunción endotelial y aumento de la rigidez) y renal (daño túbulo-intersticial, glomeruloesclerosis, expansión mesangial e hipertrofia glomerular)^{11,12,13}.

PERFIL FARMACOLÓGICO DE LOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDEO

Como ya se discutió previamente, el rol del RMC ha adquirido gran protagonismo en la fisiología y fisiopatología humana, y no sólo cardiovascular y renal. Es por ello que la intervención farmacológica en dicho receptor también tiene un interés creciente en la terapéutica, particularmente en varias de las enfermedades cardiovasculares y renales^{14,15}. En condiciones fisiopatológicas, la hiperactivación del RMC interviene en la vasoconstricción, en la regulación hidroelectrolítica y en mecanismos oxidativos, inflamatorios y proliferativos. Pero además, también ejerce influencia en la activación simpática y en las células beta del páncreas^{4,16}. Por eso, la intervención farmacológica en ese receptor tiene impacto en muchos mecanismos patológicos presentes en la disfunción cardíaca y renal, como así también en trastornos cardiometabólicos como la diabetes.

Actualmente se consideran dos grupos de drogas que son antagonistas del receptor mineralocorticoide. Las primeras, denominadas "esteroideas" y representadas por la espironolactona y eplerenona, han demostrado sobrada eficacia en la disminución de eventos en hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y renal, como es explicado detalladamente más adelante en este artículo. Más recientemente, se han desarrollado varios compuestos denominados "no esteroideos", integrado por un número de fármacos que en su mayoría están aún en fases II y III de investigación clínica (*Tabla 1*)¹⁷. Dentro de esta lista, la droga más avanzada es finerenona, que ya ha demostrado eficacia en la disminución de eventos cardiovasculares en disfunción renal^{18,19,20}.

En la *Tabla 1* se presentan las características farmacodinámicas comparativas de los ARM. La finerenona, posee mayor especificidad por el RMC, reduciendo no sólo la captación de aldosterona sino también de cofactores, y con distribución equivalente en corazón y riñón^{21,22}. La combinación de un antagonismo muy específico, con las propiedades fisicoquímicas de finerenona, la convierten en un potente

TABLA 1.

Tipos de antagonistas de los receptores mineralocorticoides y características farmacodinámicas

Farmacodinamia	ARM esteroideos		ARM no esteroideos	
	Espironolactona	Eplerenona	Finerenona	Otros
Propiedades estructurales	Plana	Plana	Voluminosa	Apararenone
Metabolito activo	Si	No	No	Canarenone
Vida media	≥24 hs	4-6 hs	2,8 hs	Esaxerenona
Potencia hacia el RMC	Alta	Baja	Alta	AZD9977
Selectividad para el RMC	Baja	Moderada	Alta	KBP5074
Penetración del SNC	Si	Si	No	LY2633091
Efectos secundarios sexuales	Si (ginecomastia)	Menor que espironolactona	No	
Efecto sobre proteinuria y daño renal	Moderado	Moderado	Alto	
Hiperpotasemia	Si	Si	Moderado aumento	
Distribución tisular riñón:corazón	Riñón > corazón (≤6:1)	Riñón > corazón (~3:1)	Equilibrada (1:1)	

ARM con gran eficacia antifibrótica. Además hay evidencia de otros beneficios en población con disfunción cardiorenal, tales como el menor efecto adverso en los niveles de potasio, menor albuminuria e inhibición de la disfunción endotelial^{19,21,23}. Otro aspecto interesante de la finerenona, es que en combinación con inhibidores del receptor SGLT2 (cotransportador 2 de sodio y glucosa) y agonistas del receptor GLP1 (péptido similar al glucagón tipo 1), es bien tolerada e incluso podría potenciar los beneficios de cada uno de esos grupos farmacológicos. Si bien esto hasta ahora tiene evidencia en estudios a pequeña escala, los resultados son consistentes^{24,25}. Están en marcha mega estudios que permitirán analizar más evidencia sobre este tema²⁶. También hay trabajos en curso para investigar el rol de los ARM en ERC sin DMT2 y ERC terminal^{27,28,29,30}.

IMPACTO DE LOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDEO EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La aldosterona es un potente modulador del tono vascular, y por tanto, de la presión arterial. Entre los potenciales mecanismos involucrados en los fenómenos que llevan a la hipertensión arterial se consideran el aumento de los efectos vasoconstrictores de las catecolaminas por inhibición de la recaptación tisular de las mismas, el deterioro de la capacidad vasodilatadora en respuesta a acetilcolina, la "regulación ascendente" de receptores beta adrenérgicos y de angiotensina II, y los efectos directos de aldosterona, posiblemente no genómicos. Al mismo tiempo, aldosterona es un potente estímulo para la hipertrofia de las células musculares lisas de la pared vascular debido al mayor influxo de sodio vía estimulación directa del receptor mineralocorticoide, aumento del engrosamiento neointimal vascular, estimulación de la síntesis de factor transformador del crecimiento β -1, e incremento del remodelado vascular a nivel cerebral por mayor actividad del receptor vascular del factor de crecimiento epidérmico (EGF).

No menos relevantes son los efectos de aldosterona sobre el sistema nervioso central en la regulación de la presión arterial. El cerebro tiene capacidad de producir aldosterona, se ha demostrado presencia de aldosterona sintasa en hipotálamo, hipocampo, amígdalas, cerebro y cerebelo. La aldosterona actúa directamente sobre el sistema nervioso central elevando la presión arterial, este efecto está separado de sus actividades sistémicas asociados a cambios en el balance de fluidos y electrolitos, el apetito por la sal o la reactividad vascular. Así mismo, los RMC en el hipotálamo y los órganos circunventriculares están envueltos en la regulación de la presión arterial y la homeostasis del sodio^{31,32,33}.

Con estos antecedentes, el desarrollo de nuevos fármacos que bloqueen al receptor mineralocorticoide parece una alternativa prometedora para un adecuado control de la presión arterial y el daño en órgano blanco mediado por hipertensión arterial.

ANTECEDENTES DE LOS BLOQUEADORES DEL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDEO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El RMC es un factor de transcripción activado por su ligando, que media los efectos biológicos de la aldosterona, y al mismo tiempo, puede actuar como un receptor de glucocorticoides de alta afinidad. El principal elemento que regula el acceso del ligando al receptor es la enzima 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β HSD2), que cataliza la conversión de glucocorticoides en metabolitos biológicamente inactivos. La co-expresión de 11 β HSD2 con el RMC determinará, por tanto, la principal hormona que activará el receptor. Por lo expuesto, los ARM esteroideos de primera generación, tienen importantes inconvenientes. La espironolactona tiene una estructura similar a la progesterona y actúa como un agonista del receptor de progesterona y un antagonista del receptor de andrógenos. Esta falta de selectividad de los ARM se intentó resolver mediante el desarrollo de un antagonista de segunda generación, la

9-11 α -epoximexrenona (eplerenona), que muestra una afinidad insignificante por los receptores progestágenos o androgénicos; sin embargo, su potencia es menor que la de la espironolactona^{34,35}.

Los primeros ensayos clínicos controlados que evidenciaron los beneficios y limitaciones de los bloqueadores del receptor mineralocorticoide esteroideos se realizaron con espironolactona y eplerenona. En los próximos párrafos se discutirán algunos de los resultados.

El estudio 4 E fue un proyecto con una duración de 9 meses, doble ciego, que randomizó 220 pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda a recibir eplerenona 200 mg día, enalapril 40 mg día o eplerenona 200 mg día asociado a enalapril 10 mg día. A las 8 semanas de seguimiento se podían agregar hidroclorotiazida 12,5 a 25 mg día o amlodipina 10 mg día si la presión arterial diastólica se encontraba por encima de los 90 mm Hg. El índice de masa ventricular izquierdo fue evaluado mediante resonancia magnética nuclear. Eplerenona fue más efectiva que enalapril para lograr la regresión del índice de masa ventricular izquierdo y controlar la presión arterial; mientras que la combinación de eplerenona y enalapril fue más efectiva que eplerenona para revertir el daño en órgano blanco y reducir la presión arterial³⁶.

El estudio PATHWAY-2, llevado adelante entre los años 2009 y 2014, incluyó pacientes entre 18 y 79 años de edad, con presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg, o ≥ 130 mmHg en caso de ser diabéticos, y presión arterial sistólica en domicilio ≥ 130 mmHg, a pesar de encontrarse en tratamiento estable con al menos tres fármacos durante al menos 3 meses, quienes fueron randomizados a recibir espironolactona 25 a 50 mg día, bisoprolol 5 a 10 mg día, doxazosina de liberación prolongada 4 a 8 mg día o placebo, durante 12 semanas, en un diseño doble ciego con entrecruzamiento de las ramas. La reducción de la presión arterial sistólica domiciliar fue superior con espironolactona comparado con placebo (-8,70 mm Hg [intervalo de confianza-IC 95% -9,72 a -7,69]; $p < 0,0001$), doxazosina (-4,03 [IC95% -5,04 a -3,02]; $p < 0,0001$) y bisoprolol (-4,48 [IC95% -5,50 a -3,46]; $p < 0,0001$). Espironolactona fue marginalmente superior y con mayor probabilidad de ser superior en los sujetos en los márgenes de los valores más bajos de renina plasmática, y la presencia de hiperpotasemia clínicamente relevante fue excepcional³⁷.

Los beneficios de los ARM esteroideos han sido probados en diferentes escenarios de la hipertensión arterial, incluyendo en pacientes con síntomas compatibles con IC cardíaca con fracción de eyección preservada y evidencias de disfunción diastólica, aunque marcando una advertencia sobre la necesidad de realizar un adecuado control y seguimiento de la función renal y el ionograma sérico^{38,39,40}.

ANTAGONISTAS NO ESTEROIDEOS DEL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDEO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Como se mencionó en párrafos previos, los potenciales beneficios de la disminución de los efectos de aldosterona sobre

la presión arterial y el medio interno han cobrado gran interés en los últimos años. En este contexto, se ha profundizado significativamente la investigación, fundamentalmente, en el desarrollo de inhibidores de la aldosterona sintasa como el baxdrostat, cuyo mecanismo de acción es disminuir la producción de aldosterona, y más acentuadamente con los ARM no esteroideos, ocedurenona o esaxerenona. Sin lugar a dudas, finerenona es la que se encuentra en etapas más avanzadas de desarrollo, conocimiento y experiencia.

En un sub-análisis del estudio FIDELITY, en el que se analizaron en forma conjunta los datos de FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD, se compararon los resultados sobre la presión arterial y potasemia en pacientes con ERC e hipertensión arterial resistente con los del estudio AMBER^{41,42,43}. La presión arterial sistólica se redujo 7,1 mmHg con finerenona vs. 1,3 mmHg con placebo (diferencia -5,74 mmHg [IC 95% -7,99 mmHg a -3,49 mmHg, $p < 0,0001$]); 11,7 mmHg con espironolactona asociada a patiromer y 10,8 mmHg con espironolactona (diferencia -1 mmHg, intervalo de confianza de 95% [IC95%] -4,4 a 2,4, $p = \text{NS}$). La incidencia de potasemia $\geq 5,5$ mmol/L fue 12% con finerenona y 3% con placebo, comparado con 35% con espironolactona asociada a patiromer y 64% con espironolactona. La discontinuación por hiperpotasemia fue 0,3% con finerenona, 0% con placebo, 7% con espironolactona + patiromer y 23% con espironolactona⁴⁴. Si bien este sub-análisis tiene como limitación ser una comparación indirecta, parece claro que en este escenario, finerenona podría ser un potente hipotensor, con menos efectos adversos sobre la potasemia comparativamente con los ARM esteroideos.

Los efectos benéficos de finerenona parecen justificarse fundamentalmente por sus acciones no hemodinámicas; sin embargo, no deben desestimarse los beneficios que genera sobre los valores de presión arterial. En el estudio ARTS-DN se incluyeron pacientes con ERC, DMT2 y albuminuria. Luego de 90 días de seguimiento, finerenona 10 mg día redujo la presión arterial sistólica en el monitoreo ambulatorio de 24 horas 8,3 mmHg (IC95% -16,6 mmHg a 0,1 mmHg), en dosis de 15 mg en 11,2 mmHg (IC95% -18,8 mmHg a -3,6 mmHg), y en dosis de 20 mg en 9,9 mmHg (IC95% -17,7 mmHg a -2 mmHg), cuando se lo comparó con placebo. Estas diferencias de presión se replicaron durante los períodos diurnos y nocturnos⁴⁵.

IMPACTO CARDIOVASCULAR DE LOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDEO EN INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca constituye uno de los mayores problemas de salud mundial, afectando aproximadamente a 64 millones de personas, con elevadas tasas de mortalidad y hospitalizaciones, así como un impacto significativo en los costos en salud⁴⁶. Los ARM han sido extensamente estudiados en diversos escenarios relacionados a IC, incluyendo los fenotipos basados en la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI): IC con FE reducida (ICFEr, FE $\leq 40\%$), IC con FE levemente reducida (ICFElr, FE 41-

TABLA 2.

Ensayos clínicos de antagonistas del receptor mineralocorticoideo esteroideos y no esteroideos

Condición	ARM esteroideos Espironolactona/Eplerenona				ARM no esteroideos Finerenona			
	Estudio	Tamaño muestra	Punto final primario	Resultado RR/HR (IC95%)	Estudio	Tamaño muestra	Punto final primario	Resultado RR/HR (IC95%)
ICFEr	RALES (Esp) ⁴⁰	1663	Mortalidad total	RR: 0,70 (0,60-0,82)	ARTS-HF ⁴³	72	Descenso >30% NT-proBNP	Reducción similar a eplerenona
	EMPHASIS-HF (Epl) ⁴¹	2737	Muerte CV/ HIC	HR: 0,63 (0,54-0,74)				
Post-IAM + ICFEr	EPHESUS (Epl) ⁴²	6642	Mortalidad total	RR: 0,85 (0,75-0,96)				
ICFEI/r/p	ALDO-DHF ³²	422	E/e' VO2 máximo	-1,5; IC95% -2,0 a -0,9 Sin cambios en VO2	FINEARTS-HF ⁵⁶	5500	Muerte CV/ HIC	Activo
	TOPCAT (Esp) ³³	3445	Muerte CV, PCA, HIC	HR: 0,89 (0,77-1,04)				
	SPIRRIT-HFpEF (Esp) ³⁴	3200	Muerte CV/ HIC	Activo				
	SPIRIT-HF (Esp) ³⁵	1300	Muerte CV/ HIC	Activo				
IC aguda	ATHENA-HF (Esp) ³⁷	360	Cambio en NT-proBNP	Sin diferencias				
	EARLIER (Epl) ³⁸	300	Muerte CV/ HIC	HR: 1,09 (0,64-1,85)				
Post-IAM	ALBATROS (C/ Esp) ⁶¹	1603	Muerte CV, PFAC, HIC	HR: 0,97 (0,73-1,28)				
	REMINDER (Epl) ⁶⁰	1012	Muerte CV, ACV, IC	HR: 0,55 (0,23-1,35)				
HTA resistente	PATHWAY-2 (Esp) ³⁰	335	Cambio en PAS	-8,70 mmHg (-9,72;-7,69)	CLARION-CKD ²⁷	600	Cambio en PAS	Activo
ERC y DM					FIDELIO-DKD ³⁴	5734	PFC renal	HR: 0,82 (0,73-0,93)
					FIGARO-DKD ³⁵	7437	Muerte CV, IM, ACV, HIC	HR: 0,87 (0,76-0,98)
					ESAX-DN (Esax) ¹⁷	455	Remisión RACU	18% (12-25)
ERC sin DM					FIND-CKD ²⁸	1580	Tasa de cambio del TFGe	Activo
ERC terminal	ALCHEMIST (Esp) ³⁰	825	Muerte CV, HIC, ACV, IM/SCA	Activo				
	ACHIEVE (Esp) ²⁹	2750	Muerte CV, HIC	Activo				

ARM: Antagonistas del receptor mineralocorticoideo; RR: riesgo relativo; HR: Hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%. HIC: hospitalización por IC; Esp: Espironolactona, Epl: eplerenona; Esax: esaxerenona; PCA: paro cardíaco abortado; PFAC: paro cardíaco resucitado, arritmia ventricular, indicación de desfibrilador; ACV: accidente cerebrovascular; IC: insuficiencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica; IAM/SCA: infarto de miocardio/síndrome coronario agudo; PFC: punto final compuesto; RACU: Relación albumina creatinina urinaria; TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimado; ERC: Enfermedad renal crónica; ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ICFEIr/p: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida y preservada

49%) e IC con FE preservada (ICFEp, FE \geq 40%), así como IC aguda, infarto de miocardio sin IC y en pacientes con alto riesgo de IC (Tabla 2).

Desde que en 1960 la FDA aprobara la espironolactona como un diurético ahorrador de potasio, esta droga se mantuvo como tal durante casi 40 años, hasta que en 1999 se publicó el estudio RALES⁴⁷. A partir de allí, la evidencia con ARM se ha fortalecido. Más recientemente, la disponibilidad de ARM no esteroideos, como la finerenona, ha aumentado las expectativas para superar la barrera de la hiperkalemia, y expandir su uso como protector cardio-reno-metabólico.

EVIDENCIAS EN INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

El estudio RALES demostró que la adición de espironolactona, en dosis de 25 mg, al tratamiento de la IC avanzada, clase funcional (CF) III-IV de la New York Heart Association (NYHA) redujo 30% la mortalidad por todas las causas y 35% las hospitalizaciones por IC (HIC) (Tabla 2)⁴⁷. La incidencia de ginecomastia o dolor mamario fue 10% en el grupo espironolactona comparado con 1% en placebo (P<0.001). El estudio EMPHASIS-HF extendió el efecto favorable de los ARM, con el uso de eplerenona a dosis máxima de 50 mg/día, en pacientes en CF II, con reducción del

punto final primario de mortalidad CV u hospitalizaciones por IC (HIC), con efecto significativo sobre mortalidad por todas las causas, mortalidad CV e HIC⁴⁸.

En el escenario de IC luego de un infarto agudo de miocardio (IAM), el estudio EPHEBUS, eplerenona a dosis máxima de 50 mg/día, adicionada al tratamiento estándar, iniciada entre 3 a 14 días posteriores al evento redujo significativamente la mortalidad por todas las causas y muerte CV o HIC, con efecto favorable también en muerte súbita cardíaca⁴⁹. El beneficio fue mayor cuando la eplerenona fue iniciada más tempranamente, 3-7 días comparado con el inicio luego del día 7. En pacientes que recibieron eplerenona o placebo, la incidencia de hiperkalemia severa fue 5,5% vs 3,9% (P=0.002), mientras que hipokalemia fue 8,4% vs 13,1% (P<0.001), respectivamente.

A pesar de la evidencia disponible, el uso de ARM en ICFeR ha estado limitado por el riesgo asociado de hiperkalemia y deterioro de la función renal, lo cual es dosis dependiente y puede incrementarse en pacientes con DM y ERC tratados con inhibidores de la enzima de conversión (IECA) o bloqueantes del receptor de angiotensina (BRA)⁶.

Recientemente, los ARM no esteroideos han agregado evidencias favorables en ICFeR. En el ensayo ARTS-HF, finerenona, administrada por vía oral (2,5; 5; 7,5; 10 o 15 mg y titulada al día 30 a 5, 10, 15, 20 o 20 mg, respectivamente) comparada con eplerenona (25 mg día alterno y titulada hasta 50 mg/día) durante 90 días, fue bien tolerada y promovió una reducción de la porción amino terminal de péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) > al 30%, similar a la eplerenona en pacientes con ICFeR con diabetes mellitus y/o ERC que hayan requerido HIC⁵⁰. Adicionalmente se observó una reducción no significativa en un punto final compuesto de muerte de cualquier causa, hospitalización CV y visita a emergencias por empeoramiento de la IC con finerenona, con un perfil de seguridad e incidencia de hiperkalemia similar entre todos los grupos⁵¹.

EVIDENCIAS EN INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE YECCIÓN LEVEMENTE REDUCIDA Y PRESERVADA

El estudio Aldo-DHF demostró que la espirolactona mejoró significativamente los parámetros de disfunción diastólica, indujo remodelado reverso del VI con reducción del índice de masa del VI, y disminución de los niveles de NT-proBNP. Sin embargo, no tuvo impacto en la capacidad de ejercicio medida por máximo consumo de oxígeno, ni en los síntomas, y redujo la presión arterial en ICFeP³⁹. La espirolactona estuvo asociada a un aumento modesto del potasio (+0.2 mmol/L) y descenso de la tasa estimada de filtrado glomerular (-5 mL/min/1.73 m²).

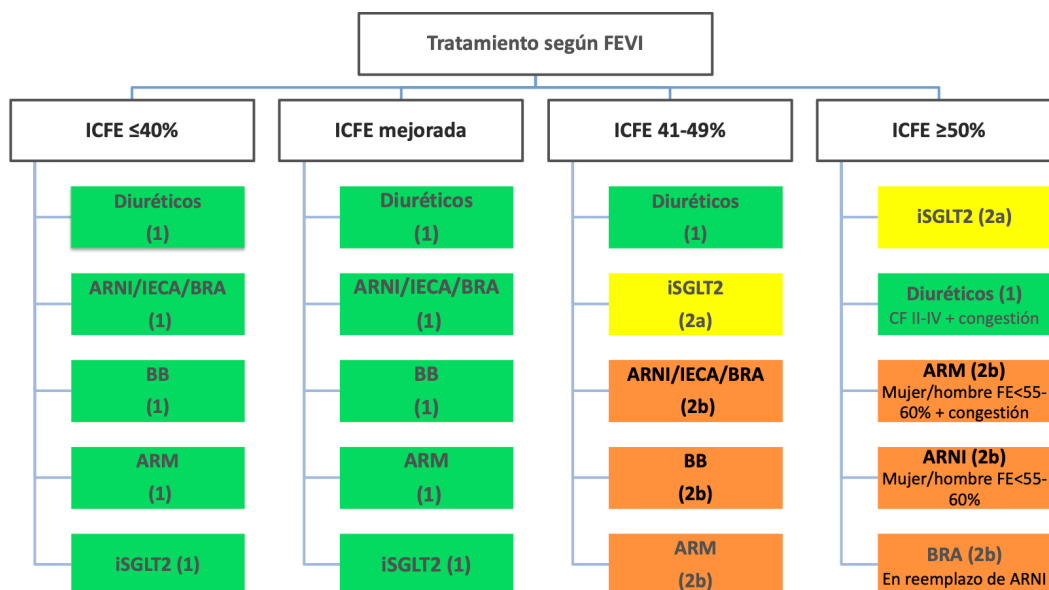
En el estudio TOPCAT, la espirolactona en ICFeP no redujo significativamente la incidencia del resultado compuesto de muerte por causa CV, paro cardíaco u hospitalización por IC, y sólo las HIC fueron menores en el grupo de tratamiento activo (HR 0,83; IC95% 0,69-0,99; P=0,04)⁴⁰. La incidencia de hiperkalemia fue el doble con espiro-

lactona (18,7 vs 9,1%), aunque redujo la hipokalemia. Uno de los problemas que limitó el valor de estos hallazgos, fue una variación regional inusual, con diferencias importantes en el perfil clínico, niveles de péptidos natriuréticos y hospitalizaciones previas entre pacientes incluidos en Rusia y Georgia comparados con los incluidos en las Américas (Argentina, Brasil, Canadá y Estados Unidos), lo que se asoció a tasas de morbimortalidad cuatro veces más bajas⁵². El efecto de la espirolactona también estuvo influido por esta variación regional, y sólo en las Américas se observó la tasa esperada de eventos para ICFeP, con menores tasas de muerte cardiovascular e HIC con el tratamiento activo, así como el efecto farmacológico esperado para un ARM (hiperkalemia y aumento de creatinina)⁵³. Adicionalmente, se observó una interacción entre el tratamiento con espirolactona y sexo, con una reducción de la mortalidad por todas las causas en mujeres⁵⁴. La eficacia potencial de la droga se evidenció hasta una FE de 50%⁵⁵.

Dos metaanálisis evaluaron el impacto de los ARM en ICFeP. Chen et al incluyeron 14 ensayos clínicos randomizados con 6428 pacientes con ICFeP o infarto de miocardio con FE preservada, demostrando una reducción del 17% las HIC con ARM, con mejoría de la función diastólica y calidad de vida, sin efecto sobre la mortalidad por todas las causas⁵⁶. Por otro lado, Pandey et al incluyeron 11 estudios que evaluaron el rol de los ARM sobre la estructura y función del VI, y mostraron que en pacientes con disfunción diastólica o ICFeP hubo una mejoría en la función diastólica, la presión sanguínea y marcadores de fibrosis, sin modificar la masa o dimensión del VI⁵⁷.

Canrenona, un metabolito activo de la espirolactona, fue comparado con el tratamiento estándar después de 10 años. El uso de canrenona se asoció con menor presión arterial sistólica y diastólica, con reducción de la masa del VI y menor número de muertes en sujetos entre 68 a 83 años después de 10 años de seguimiento, en el estudio COFFEE-IT trial⁵⁸.

Actualmente, existen tres estudios en curso para evaluar el impacto de los ARM en ICFeP. SPIRIT-HF (*SPIRONolactone In the Treatment of Heart Failure*; NCT04727073) compara el efecto de espirolactona contra placebo en ICFeR/p, CF II-IV, para reducir HIC y Muerte CV⁵⁹. SPIRRIT-HFpEF (*Spirolactone Initiation Registry Randomized Interventions Trial in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*; NCT02901184) es un estudio prospectivo, randomizado, multicéntrico, abierto, en fase IV, basado en el registro sueco de IC, que tiene como objetivo investigar si la espirolactona adicionada al cuidado estándar comparada con el cuidado estándar reducen la mortalidad CV e HIC^{60,61}. El estudio FINEARTS-HF (*Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Finerenone on Morbidity and Mortality in Participants With Heart Failure and Left Ventricular Ejection Fraction Greater or Equal to 40%*, NCT04435626), está dirigido a analizar el rol de la finerenona versus placebo en la reducción de eventos (muerte CV y eventos de IC) en ICFeR/p⁶².

**FIGURA 1.**

Recomendaciones para el tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca (IC) según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)^{70,74}

ICFE: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección; ARNI: inhibidor de neprilina y receptor de angiotensina; IECA: inhibidor de enzima de conversión; BRA: bloqueante del receptor de angiotensina; BB: betabloqueante; ARM: antagonista del receptor mineralocorticoide; iSGLT2: inhibidor del cotransportador 2 de sodio y glucosa.

Entre paréntesis: Clase de recomendación: Verde: Recomendación 1, Evidencia A; Amarillo: Recomendación 2b; Naranja: Recomendación 2

EVIDENCIAS EN INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA

Los ARM fueron evaluados en dos estudios de IC aguda. En el primero, el ATHENA-HF, el uso de espironolactona 100 mg/día comparado con placebo o 25 mg/día (cuidado usual), no tuvo impacto en la reducción de los niveles de NT-proBNP, ni sobre los síntomas, congestión ni evolución⁶³. El estudio EARLIER demostró la seguridad del inicio temprano de eplerenona en IC aguda, aunque sin efecto sobre la incidencia de muerte CV o rehospitalización por IC⁶⁴.

Estos resultados indican que el inicio de ARM durante una hospitalización es seguro, sin necesidad de utilizar dosis altas. Además, la estrategia de optimización intensiva del tratamiento con ARNI/IECA/BRA, betabloqueantes y ARM, iniciada antes del alta en paciente admitidos por IC aguda, comparada con el manejo usual, demostró una mayor tasa de prescripción así como uso de dosis óptima a 90 días, con mejoría de la calidad de vida y reducción significativa de muerte por todas las causas o HIC a 180 días⁶⁵.

EVIDENCIAS EN INFARTO DE MIOCARDIO SIN INSUFICIENCIA CARDÍACA

El estudio REMINDER evaluó el impacto del inicio de eplerenone (25 mg/día) dentro de las 24 horas de un IAM con elevación del segmento ST, sin evidencias de IC. La droga fue bien tolerada, segura y se asoció con mejoría del punto final primario compuesto por muerte CV, rehospitalización o prolongación de la internación debidos a IC, taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular, o FE ≤40% o BNP/NT-proBNP ≥1 mes post randomización, principalmente debido a la reducción en los péptidos natriuréticos⁶⁶.

Por el contrario, el estudio ALBATROSS no demostró beneficios cuando canrenoato potásico (bolo único de 200 mg seguido de espironolactona 25 mg/día por 6 meses, se administró tempranamente a pacientes con IAM, con y sin elevación del segmento ST⁶⁷. Debido a la falta de poder para detectar diferencias significativas en mortalidad, un metaanálisis preespecificado de ambos estudios demostró que los ARM se asociaron con reducción de mortalidad, así como del punto final combinado de muerte o muerte súbita resucitada⁶⁸.

En el ensayo MINIMIZE STEMI trial no demostró beneficios con canrenoato o espironolactona para reducir el tamaño del IAM cuando se administró previo a la reperusión, aunque hubo una mejoría en el remodelado del VI⁶⁹.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES MINERALOCORTICOIDEOS EN EL CONTEXTO DEL TRATAMIENTO ACTUAL DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Los ARM son considerados hoy una de los pilares del tratamiento de la ICFe, junto a los ARNI/IECA/BRA, betabloqueantes e inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa (iSGLT2) (Figura 1)^{70,71}. La terapia combinada con las 4 drogas se asocia con una reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas de 64% y de mortalidad CV o HIC de 69%, con un número necesario a tratar para reducir un evento de solo 4 pacientes^{72,73}.

Si bien la evidencia disponible es menos contundente, también están recomendados en ICFe. En ICFe, los ARM pueden adicionarse al tratamiento luego de la utilización de iSGLT2, en algunas situaciones particulares: persistencia

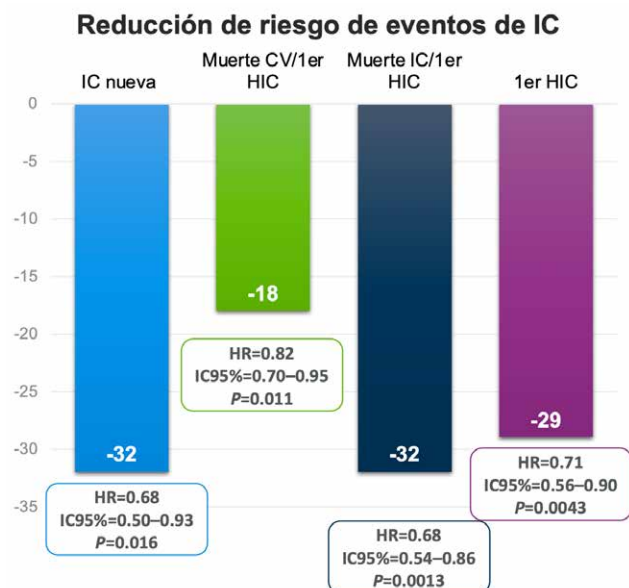


FIGURA 2.

Impacto de la finerenona sobre eventos de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica albuminúrica, sin historia de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, en el estudio FIGARO-DKD⁸³

IC: insuficiencia cardíaca; CV: cardiovascular; HIC: hospitalización por IC; HR: Hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

de congestión, mujeres y hombres con FEVI hasta 55-60%⁷⁴. También en estos grupos, la combinación de ARM, ARNI e iSGLT2 demostró su potencial impacto en pacientes con IC y FEVI entre 40-65%⁷⁵.

La inhibición de neprilisina puede atenuar el riesgo de hiperkalemia cuando se combina con un ARM. En el estudio PARADIGM-HF, la hiperkalemia severa fue menos frecuente en los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartan comparado con el grupo enalapril, incluyendo aquellos a quienes se les inició ARM⁷⁶. En ICFeP, la eficacia clínica del sacubitrilo/valsartan comparado con valsartan en sujetos tratados o no con ARM fue similar. Sin embargo, ARNI se asoció con menos deterioro de la función renal, sin incremento en hiperkalemia severa⁷⁷.

De manera similar, existe una interacción favorable entre iSGLT2 y ARM. La reducción del punto final primario con gliflozinas en ICFeE e ICFeI/r no fue diferente entre los que recibían o no ARM^{78,79,80,81}. Sin embargo, aquellos con ICFeP que los recibían, presentaron el doble de hiperkalemia que el resto, y la empagliflozina redujo su incidencia, independiente del uso o no de ARM⁷⁹. En aquellos con ICFeE que recibieron empagliflozina y estaban tratados con ARM tuvieron 22% menor probabilidad de discontinuarlos⁷⁸.

EVIDENCIAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

La prevención del desarrollo de IC en poblaciones de alto riesgo, en etapa A o B, constituye hoy una estrategia de par-

ticular interés⁷⁰. Los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica y enfermedad CV aterosclerótica poseen alto riesgo de progresión a IC clínica, por lo que las intervenciones que reduzcan el riesgo de evolución adversa en cada una de ellas podría además tener impacto sobre la incidencia de IC. En un subanálisis preespecificado del FIGARO-DKD, se comparó el efecto de la finerenona con placebo en pacientes con ERC albuminúrica sin síntomas de ICFeE⁴². La finerenona se asoció con una reducción significativa de IC de nuevo comienzo, así como con una reducción de eventos relacionados a IC (Figura 2)⁸².

CONCLUSIONES

Los ARM esteroideos, como espironolactona y eplerenona, son recomendados actualmente en las guías nacionales e internacionales para el tratamiento de la hipertensión arterial resistente e IC, particularmente ICFeE/r y en ICFeE en situaciones de congestión persistente. Sin embargo, se deben reconocer sus efectos adversos a nivel hormonal y el incremento del riesgo de desarrollar hiperpotasemia. Finerenona es un ARM no esteroideo aprobado para la protección cardiorenal en pacientes con ERC y DMT2, con demostrados beneficios sobre los puntos finales cardiovasculares y renales, con reducción de la probabilidad de progresión a IC, y mínimos riesgos de producir anomalías en el medio interno. Sus efectos sobre la presión arterial de consultorio y ambulatoria son evidentes, y podrían ser parte del beneficio clínico. Ampliar el conocimiento sobre los potenciales beneficios clínicos de finerenona en escenarios particulares, especialmente en ICFeE, donde aún existe una necesidad de evidencias con ARM, podría ser de gran relevancia para el sistema sanitario.

BIBLIOGRAFIA

- Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 459 - 469.
- Pandey AK, Bhatt DL, Cosentino F, et al. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal disease. *Eur Heart J* 2022; 43: 2931-2945.
- Cannavo A, Bencivenga L, Liccardo D, et al. Aldosterone and mineralocorticoid receptor system in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 1204598.
- Bauersachs J, Lother A. Mineralocorticoid receptor activation and antagonism in cardiovascular disease: cellular and molecular mechanisms. *Kidney Int Suppl* (2011) 2022; 12: 19 - 26.
- Booth RE, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ* 2002; 26: 8 - 20.
- Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2021; 42: 152 - 161.
- Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: The emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009; 150: 776 - 783.
- Buonafina M, Bonnard B, Jaissier F. Mineralocorticoid Receptor and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens* 2018; 31: 1165 - 1174.
- Jaissier F, Farman N. Emerging roles of the mineralocorticoid receptor in pathology: Toward new paradigms in clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2016; 68: 49 - 75.
- Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 486 - 492.

11. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* **2017**; 12: 2032 - 2045.
12. Mora-Fernández C, Domínguez-Pimentel V, de Fuentes MM, et al. Diabetic kidney disease: From physiology to therapeutics. *J Physiol* **2014**; 592: 3997 - 4012.
13. Bauersachs J, Jaissner F, Toto R. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases. *Hypertension* **2015**; 65: 257 - 263.
14. Ferrario C, Schiffrin E. Translational success stories: Role of mineralocorticoid receptor antagonists in cardiovascular disease. *Circ Res* **2015**; 116: 206 - 213.
15. Martinez FA. Aldosterone inhibition and cardiovascular protection: More important than it once appeared. *Cardiovas Drugs Ther* **2010**; 24: 345 - 350.
16. Delyani JA. Mineralocorticoid receptor antagonists: The evolution of utility and pharmacology. *Kidney Int* **2000**; 57: 1408 - 1411.
17. Ito S, Kashihara N, Shikata K, et al. Esaxerenone (CS-3150) in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria (ESAX-DN): Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* **2020**; 15: 1715 - 1727.
18. Lerma E, White WB, Bakris G. Effectiveness of nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists in patients with diabetic kidney disease. *Postgrad Med* **2023**; 135: 224 - 233.
19. Ravid JD, Laffin LJ. Effects of Finerenone, a Novel Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist, on Cardiovascular Disease, Chronic Kidney Disease, and Blood Pressure. *Curr Cardiol Rep* **2022**; 24: 1251 - 1259.
20. Zhu Y, Song M, Chen T, et al. Effect of finerenone on cardiovascular events in kidney disease and/or diabetes: a meta analysis of randomized control trials. *Int Urol Nephrol* **2023**; 55: 1373 - 1381.
21. Fuller PJ, Yang J, Young MJ. Coregulators as mediators of mineralocorticoid receptor signaling diversity. *J Endocrinol* **2017**; 234: T23 - T34.
22. González-Juanatey JR, Górriz JL, Ortiz A, et al. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. *Ann Med* **2023**; 55: 502 - 513.
23. Sridhar VS, Liu H, Cherney DZI. Finerenone—A New Frontier in Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibition in Diabetic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* **2021**; 78: 309 - 311.
24. Zhang Y, Jiang L, Wang J, et al. Network meta-analysis on the effects of finerenone versus SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol* **2022**; 21: 232.
25. Yamada T, Wakabayashi M, Bhalla A, et al. Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* **2021**; 20: 14.
26. Lee MMY, Petrie MC, McMurray JJV, et al. How Do SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibitors and GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) Receptor Agonists Reduce Cardiovascular Outcomes? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2020**; 40: 506 - 522.
27. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2021 Dec 20. Identifier NCT04968184, Efficacy and Safety of KBP-5074 in Uncontrolled Hypertension and Moderate or Severe CKD (Clarion-CKD); 2022 Jan 3. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04968184> . Acceso 27 de Junio de 2023.
28. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2021 Dec 20. Identifier NCT05047263, A Trial to Learn How Well Finerenone Works and How Safe it is in Adult Participants With Non-diabetic Chronic Kidney Disease (FIND-CKD); 2021 Dec 1. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05047263>. Acceso 27 de Junio de 2023.
29. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2021 Dec 20. Identifier NCT03020303, Aldosterone bloCkade for Health Improvement EValuation in End-stage Renal Disease (ACHIEVE); 2020 Oct 29. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03020303> . Acceso 27 de Junio de 2023.
30. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2021 Dec 20. Identifier NCT01848639, ALdosterone Antagonist Chronic HEModialysis Interventional Survival Trial (ALCHEMIST); 2020 Oct 28. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01848639> . Acceso 27 de Junio de 2023.
31. Gomez-Sanchez CE, Zhou MY, Cozza EN, et al. Aldosterone biosynthesis in the rat brain. *Endocrinology* **1997**; 138: 3369 - 3373.
32. Gomez-Sanchez EP. Intracerebroventricular infusion of aldosterone induces hypertension in rats. *Endocrinology* **1986**; 118: 819 - 823.
33. Anderson NS, Fanestil DD. Corticoid receptors in rat brain: Evidence for an aldosterone receptor. *Endocrinology* **1976**; 98: 676 - 684.
34. Grossmann C, Almeida-Prieto B, Nolze A, et al. Structural and molecular determinants of mineralocorticoid receptor signaling. *Br J Pharmacol* **2022**; 179: 3103 - 3118.
35. Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Physiol* **2014**; 4: 965 - 994.
36. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of Eplerenone, Enalapril, and Eplerenone/Enalapril in Patients with Essential Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy: The 4E-Left Ventricular Hypertrophy Study. *Circulation* **2003**; 108: 1831 - 1838.
37. Williams B, Macdonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* **2015**; 386: 2059 - 2068.
38. Mottram PM, Haluska B, Leano R, et al. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation* **2004**; 110: 558 - 565.
39. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: The Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* **2013**; 309: 781 - 791.
40. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Eng J Med* **2014**; 370: 1383 - 1392.
41. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* **2020**; 383: 2219 - 2229.
42. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* **2021**; 385: 2252 - 2263.
43. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **2019**; 394: 1540 - 1550.
44. Agarwal R, Pitt B, Palmer BF, et al. A comparative post hoc analysis of finerenone and spironolactone in resistant hypertension in moderate-to-advanced chronic kidney disease. *Clin Kidney J* **2023**; 16: 293 - 302.
45. Agarwal R, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G, et al. Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *J Hypertens* **2023**; 41: 295 - 302.
46. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* **2023**; 118: 3272 - 3287.
47. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Eng J Med* **1999**; 341: 709 - 717.
48. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Eng J Med* **2011**; 364: 11 - 21.
49. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Eng J Med* **2003**; 348: 1309 - 1321.
50. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J* **2016**; 37: 2105 - 2114.
51. Pei H, Wang W, Zhao D, et al. The use of a novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone for the treatment of chronic heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)* **2018**; 97: e0254.
52. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional Variation in Patients and Outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circulation* **2015**; 131: 34 - 42.

53. de Denus S, O'Meara E, Desai AS, et al. Spironolactone Metabolites in TOPCAT — New Insights into Regional Variation. *New Engl J Med* **2017**; 376: 1690 - 1692.
54. Merrill M, Sweitzer NK, Lindenfeld JA, et al. Sex Differences in Outcomes and Responses to Spironolactone in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of TOPCAT Trial. *JACC Heart Fail* **2019**; 7: 228 - 238.
55. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* **2016**; 37: 455 - 462.
56. Chen Y, Wang H, Lu Y, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Med* **2015**; 13: 10.
57. Pandey A, Garg S, Matulevicius SA, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on cardiac structure and function in patients with diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis and systematic review. *J Am Heart Assoc* **2015**; 4: e002137.
58. Derosa G, Maffioli P, Scelsi L, et al. Canrenone on cardiovascular mortality in congestive heart failure: CanrenOne eFFects on cardiovascular mortality in patiEnts with congEstive heart failure: The COFFEE-IT study. *Pharmacol Res* **2019**; 141: 46 - 52.
59. ClinicalTrials.gov. Spironolactone In The Treatment of Heart Failure (SPIRIT-HF). 2021. Disponible en <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04727073> . Acceso 26 de Junio de 2023.
60. Lund LH, Oldgren J, James S. Registry-Based Pragmatic Trials in Heart Failure: Current Experience and Future Directions. *Curr Heart Fail Rep* **2017**; 14: 59 - 70.
61. ClinicalTrials.gov. Spironolactone Initiation Registry Randomized Interventional Trial in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (SPIRRIT). 2016. Disponible en <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02901184> . Acceso 26 de Junio de 2023.
62. ClinicalTrials.gov. Study to evaluate the efficacy (effect on disease) and safety of finerenone on morbidity (events indicating disease worsening) & mortality (death rate) in participants with heart failure and left ventricular ejection fraction (proportion of blood expelled per heart stroke) greater or equal to 40% (FINEARTS-HF). US National Library of Medicine. 2020. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04435626?term=finerenone&draw=2&rank=7> . Acceso 26 de Junio de 2023.
63. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, et al. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure: The ATHENA-HF randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* **2017**; 2: 950 - 958.
64. Asakura M, Ito S, Yamada T, et al. Efficacy and Safety of Early Initiation of Eplerenone Treatment in Patients with Acute Heart Failure (EARLIER trial): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* **2022**; 8: 108 - 117.
65. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* **2022**; 400: 1938 - 1952.
66. Montalescot G, Pitt B, Lopez De Sa E, et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: The Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J* **2014**; 35: 2295 - 2302.
67. Beygui F, Cayla G, Roule V, et al. Early Aldosterone Blockade in Acute Myocardial Infarction the ALBATROSS Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* **2016**; 67: 1917 - 1927.
68. Beygui F, Van Belle E, Ecollan P, et al. Individual participant data analysis of two trials on aldosterone blockade in myocardial infarction. *Heart* **2018**; 104: 1843 - 1849.
69. Bulluck H, Fröhlich GM, Nicholas JM, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist pre-treatment and early post-treatment to minimize reperfusion injury after ST-elevation myocardial infarction: The MINIMIZE STEMI trial. *Am Heart J* **2019**; 211: 60 - 67.
70. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Card Fail* **2022**; 28: 810 - 830.
71. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* **2021**; 42: 3599 - 3726.
72. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* **2022**; 10: 73 - 84.
73. Cox ZL, Nandkeolyar S, Johnson AJ, et al. In-hospital Initiation and Up-titration of Guideline-directed Medical Therapies for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Card Fail Rev* **2022**; 8: e21
74. Kittleson MM, Panjath GS, Amancherla K, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* **2023**; 81: 1835 - 1878.
75. Vaduganathan M, Claggett BL, Inciardi RM, et al. Estimating the Benefits of Combination Medical Therapy in Heart Failure with Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Circulation* **2022**; 145: 1741 - 1743.
76. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. Reduced Risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: A secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *JAMA Cardiol* **2017**; 2: 79 - 85
77. Jering KS, Zannad F, Claggett B, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes of Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use in PARAGON-HF. *JACC Heart Fail* **2021**; 9: 13 - 24.
78. Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, et al. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Heart Failure: EMPEROR-Reduced. *J Am Coll Cardiol* **2021**; 77: 1397 - 1407.
79. Ferreira JP, Butler J, Zannad F, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* **2022**; 79: 1129 - 1137.
80. Shen L, Kristensen SL, Bengtsson O, et al. Dapagliflozin in HFrEF Patients Treated With Mineralocorticoid Receptor Antagonists: An Analysis of DAPA-HF. *JACC Heart Fail* **2021**; 9: 254 - 264.
81. Arshad MS, Ahmed A, Ejaz A, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonist at baseline on the efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* **2022**; 29: e334 - e337.
82. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al. Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses from the FIGARO-DKD Trial. *Circulation* **2022**; 145: 437 - 447.

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-

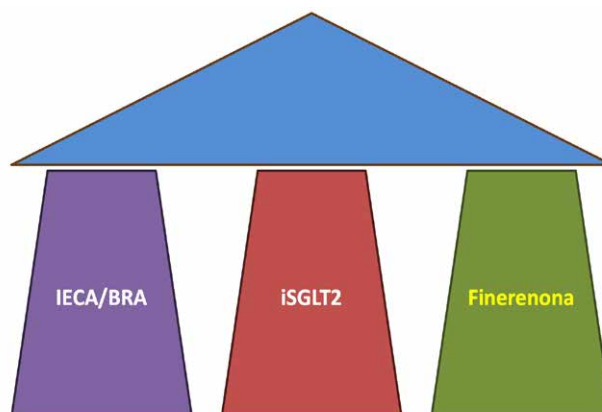


FIGURA 2.

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 Rodriguez 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.