

Finerenone Y Su Papel En La Enfermedad Renal Diabética. Estado Del Arte

Finerenone and its Role in Diabetic Kidney Disease: State of the Art

Fecha de recibido: 29-Nov-2021, Manuscript No. IPADM-21-11806; **Fecha del Editor asignado:** 01-Dec-2021, PreQC No. IPADM-21-11806(PQ); **Fecha de Revisados:** 15-Dec-2021, QC No. IPADM-21-11806; **Fecha de Revisado:** 21-Jan-2022, Manuscript No. IPADM-21-11806(R); **Fecha de Publicación:** 28-Jan-2022, DOI: 10.36648/1698-9465.22.18.1521

Daza-Arnedo Rodrigo¹, Rico-Fontalvo Jorge¹, Aguilar-Salcedo Nataly², Alfaro Mercedes¹, Navas-Torrejano Diana², Cardona-Blanco Maria X¹, Uparella-Gulfo Isabela³, Raad-Sarabia Maria⁴, Abuabara-Franco Emilio⁴

- ¹ Nefrólogo, Asociación Colombiana de Nefrología, Colombia
- ² Medicina Interna, Universidad de Cartagena, Colombia
- ³ Facultad de Medicina, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia
- ⁴ Medicina Interna, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia

***Correspondencia:**
Raad-Sarabia Maria

Tel: +57 3014566340

 mariraad22@gmail.com

Resumen

La enfermedad renal diabética representa la primera causa de enfermedad renal terminal y su presencia impacta directamente en el riesgo cardiovascular y la mortalidad de los individuos con diabetes mellitus. Siendo la albuminuria el principal marcador de la ERD su reducción se ha constituido en los últimos años como uno de los objetivos terapéuticos para impactar en la evolución de la enfermedad. El finerenone, un antagonista de los receptores mineralocorticoides, se ha descrito en diversos estudios recientes como un fármaco cuyo mecanismo de acción podría contribuir a la reducción de la progresión de la ERD, disminuyendo el deterioro de la TFGe y la albuminuria con un adecuado perfil de seguridad en pacientes en todos los estadios de la enfermedad renal.

Palabras clave: Medicina; Finerenone; Enfermedad renal diabética; Antagonista mineralocorticoide

Abstract

Diabetic kidney disease represents the leading cause of end-stage kidney disease and its presence directly impacts cardiovascular risk and mortality in individuals with diabetes mellitus. Since albuminuria is the main marker of DKD, its reduction has been established in recent years as one of the therapeutic objectives to impact the evolution of the disease. Finerenone, a mineralocorticoid receptor antagonist, has been described in several recent studies as a drug whose mechanism of action could contribute to reducing the progression of DKD, reducing the deterioration of eGFR and albuminuria with an adequate profile of Safety in patients with all stages of kidney disease.

Keywords: Medicine; Finerenone; Diabetic kidney disease; Mineralocorticoid antagonist

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es uno de los principales problemas de salud pública de Latinoamérica. Según la Federación

Internacional de Diabetes, para el año 2019 se reportaron alrededor de 32 millones de casos de pacientes diabéticos en Centro y Suramérica con una prevalencia promedio estimada del 9,4% y una proyección a más de 49 millones de casos en el año

2045 [1]. La hiperglicemia persistente y la predisposición genética promueven el daño microvascular que compromete órganos diana como el riñón, los ojos y el sistema nervioso central. Una de las complicaciones más frecuentes que presentan los pacientes diabéticos es la enfermedad renal diabética (ERD), una patología cuya incidencia se ha duplicado en la última década debido, principalmente, al aumento en el número de casos de pacientes que padecen de DMT2 (Figura 1) (Tabla 1)[2].

La ERD es la primera causa de enfermedad renal terminal a nivel mundial; aproximadamente la mitad de los pacientes con DMT2 y hasta un tercio de los pacientes con DMT1 desarrollarán enfermedad renal crónica la cual se caracteriza por un descenso de la tasa de filtración glomerular estimada y/o un aumento en la albuminuria. El tratamiento estándar para la enfermedad renal diabética se compone de un conjunto de acciones destinadas al adecuado manejo de su etiología como el adecuado control glicémico y el control de otros factores de riesgo como el sobrepeso, la tensión arterial, la dislipidemia y reducción en el consumo de alcohol y tabaco; dentro de las estrategias farmacológicas se dispone de un arsenal de medicamentos que procuran la regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona con el fin de disminuir los cambios a nivel glomerular que llevan al deterioro de la tasa de filtración glomerular y progresión de la albuminuria. A pesar del adecuado tratamiento, un porcentaje no despreciable de pacientes con enfermedad renal diabética progresan a estadios terminales con necesidad de terapia de reemplazo renal si no mueren de forma temprana por causas cardiovasculares por lo que es importante la búsqueda de una terapia multimodal efectiva que disminuya el riesgo de progresión de la enfermedad renal diabética residual.

En el presente artículo se realiza una revisión inicial de la enfermedad renal diabética y su fisiopatología recalcando la importancia del sistema renina-angiotensina-aldosterona para posteriormente revisar la utilidad del finerenone como nueva terapia en la enfermedad renal.

Enfermedad Renal Diabetica

La enfermedad renal diabética es una complicación microvascular de la Diabetes Mellitus que se caracteriza por la presencia de una alteración en la función renal en exclusión de otras causas de enfermedad renal crónica. De acuerdo con las últimas guías de la Asociación Americana de Diabetes, el diagnóstico se basa en los hallazgos de una TFGe disminuida $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ y/o excreción de albúmina urinaria, determinada por un Índice Albuminuria-Creatinuria (UACR por sus siglas en inglés) aumentada $\geq 30 \text{ mg/g}$ por más de 3 meses, sin embargo, debido a la alta variabilidad biológica entre las mediciones en la excreción de albúmina urinaria, dos de tres muestras de UACR recolectadas dentro de un período de 3 a 6 meses deben ser anormales antes de considerar que un paciente tiene albuminuria elevada [3,4].

La biopsia renal es la piedra angular para el diagnóstico de nefropatía diabética, sin embargo, esta solo se lleva a cabo en circunstancias específicas como son los casos de disminución rápida de la TFG, la presencia de sedimento urinario activo, signos y síntomas de otras enfermedades sistémicas, albuminuria rápidamente progresiva, proteinuria en rango nefrótico y/o ausencia de retinopatía diabética [5]; en el resto de los casos basta el deterioro de tasa de filtración glomerular y la presencia de albuminuria significativa para establecer el diagnóstico de la enfermedad.

Fisiopatología de ERD

La hiperglicemia persistente es el principal desencadenante de la ERD; la interacción entre los altos niveles de glucosa intracelular y los grupos amino libres de las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos resulta en la formación de productos finales de la glicación avanzada (AGE) que inducen muchos de los cambios patogénicos en el desarrollo de la ERD [6].

La inflamación y el estrés oxidativo también se ven implicados en el modelo fisiopatológico de la ERD aumentando la fibrosis

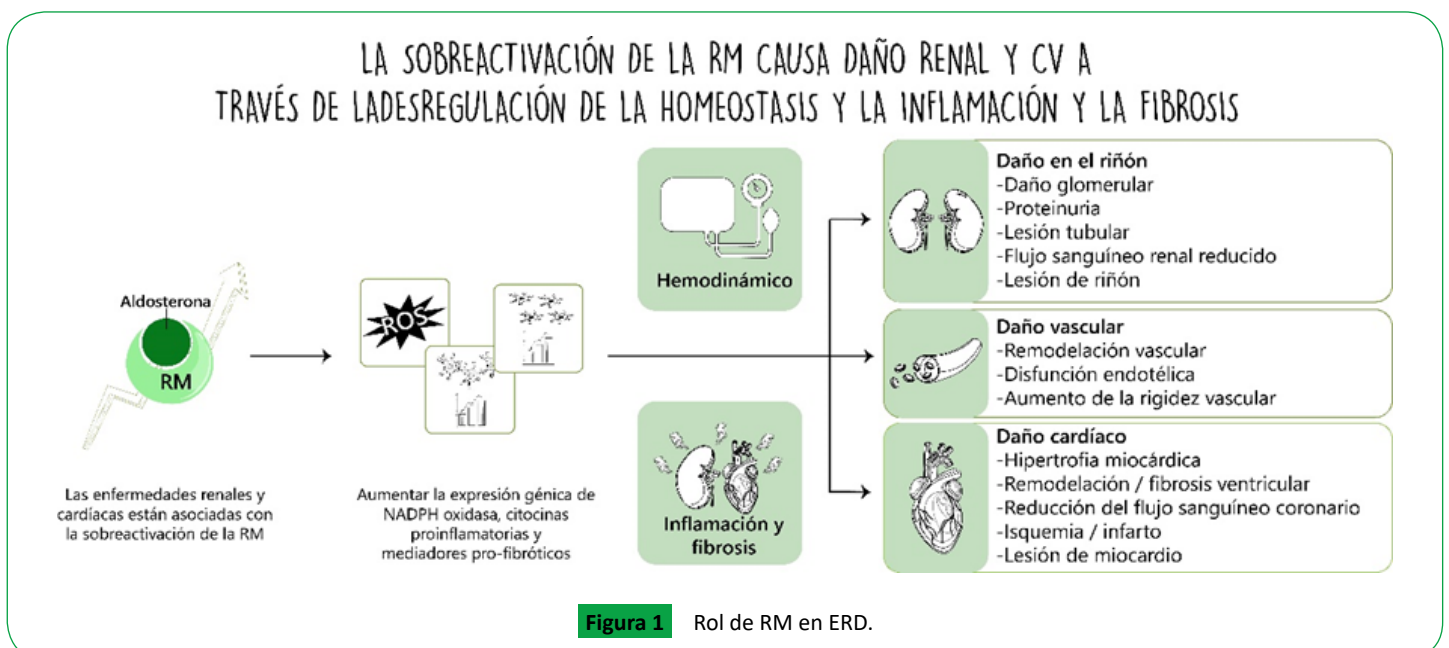


Tabla 1. Ensayos clínicos de diversos fármacos en ERD.

Estudio	Seguimiento Medio (Meses)	Características Línea de Base	Intervención	Comparador	Hallazgos Principales
Diabetes Mellitus tipo I					
Collaborative Grupo de estudio (1993) N=409	36	sCr: 1.3mg/dl HbA1c: 11.8% Albuminuria: 2.5g/d	Captopril	Placebo	Captopril ↓ tiempo para duplicar la sCr en un 43%
Diabetes Mellitus tipo II					
IDNT(2001) N=1715	31	sCr: 1.3mg/dl HbA1c: 8.1% Albuminuria: 2.9g/d	Irbesartan	Amlodipino, Placebo	Irbesartan ↓ riesgo de duplicar la sCr, muerte o progresión a insuficiencia renal en un 20% en comparación con placebo y un 23% en comparación con amlodipino
RENAAL (2001) N=1513	41	sCr: 1.9mg/dl HbA1c: 8.4% Albuminuria: 1.2g/d	Losartan	Placebo	Losartan ↓ riesgo de duplicar la sCr, muerte o progresión a insuficiencia renal
EMPAREG (2015) N=7020	37	TFG: 82mL/min/1.73m ² HbA1c: 8.1% 40% con micro/macroalbuminuria	Empagliflozina	Placebo	Empagliflozina ↓ riesgo de incidencia o empeoramiento de la nefropatía, progresión a macroalbuminuria, duplicación de la crs o tiempo hasta la insuficiencia renal
CANVAS (2017) N= 10142	43	TFG: 82mL/min/ 1.73m ² HbA1c: 8.2% UACR: 12.3mg/g	Canagliflozina	Placebo	Canagliflozina ↓ progresión de la albuminuria y riesgo de reducción de la TFG, insuficiencia renal o muerte por enfermedad renal
CREDESCENCE (2019) N=4401	31	TFG: 56mL/min/ 1.73m ² HbA1c: 8.3% UACR: 923mg/g	Canagliflozina	Placebo	Canagliflozina ↓ riesgo de duplicar la sCr, insuficiencia renal o muerte por causas renales o cardiovasculares
LEADER (2016) N=9340	46	TFG: 80ml/min/ 1.73m ² HbA1c: 8.7% 37% con micro/macroalbuminuria	Liraglutide	Placebo	Liraglutide ↓ riesgo de macroalbuminuria persistente de nueva aparición, duplicación de crs, insuficiencia renal, muerte por causas renales
REWIND (2019) N=9901	65	TFG: 77mL/min/ 1.73m ² HbA1c: 7.3% 35% con micro/macroalbuminuria	Dulaglutide	Placebo	Dulaglutide ↓ riesgo de nueva macroalbuminuria, disminución de la TFG en un 30% e insuficiencia renal

de glomeruloesclerosis con un aumento en la expresión de los factores proinflamatorios como proteína quimio atrayente de monocitos-1 (MCP-1), osteopontina (OPN) y factor de crecimiento transformante β (TGF-β), además, se encuentra una sobreexpresión del receptor de mineralocorticoide y una mayor señalización de aldosterona quien aumenta el factor inflamatorio NF-κB provocando la estimulación de factores de crecimiento necesarios para la diferenciación y proliferación de fibroblastos y células epiteliales mesangiales y tubulares en el riñón; adicionalmente la aldosterona también induce la síntesis de citocinas profibróticas y causa estrés oxidativo en el riñón llevando a deterioro de la TFG y aumento de la proteinuria [7].

Estrategias terapéuticas en ERD

El tratamiento de ERD se basa en evitar su progresión y detener el deterioro de la TFG y la albuminuria para lo cual se debe tener en cuenta inicialmente la importancia de los cambios en el estilo

de vida con un énfasis en el control de los factores de riesgo y, en segundo lugar, el uso de estrategias farmacológicas que previenen la progresión y el daño a nivel renal.

Mantener un adecuado control glicémico es crucial para el control de ERD y diferentes estudios han mostrado que lograr las metas de glucosa disminuye la ocurrencia de complicaciones microvasculares incluida la ERD; dentro de los estudios pivotaes, el estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demostró una reducción del 39% en la tasa de albuminuria grado I y una reducción del 54% en la albuminuria grado II con meta de Hemoglobina Glicada (HbA1c) <6% vs 9% en DM1 sin enfermedad renal diabética [8], mientras que el estudio UKPDS demostró que el control intensivo de la glicemia reduce significativamente las complicaciones microvasculares en diabéticos tipo 2 [9].

En cuanto al manejo farmacológico, el bloqueo del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS) es uno de los pilares del manejo de la enfermedad renal diabética y su efecto se explica

principalmente por la disminución de la presión intraglomerular con impacto en la disminución de la lesión por hiperfiltración y de la albuminuria, siendo este último uno de los principales objetivos del tratamiento. Los inhibidores de la ECA o ARA II son los fármacos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con diabetes con TFGe <60 ml/min/1,73 m² y UACR ≥300 mg/g debido a sus beneficios en la prevención de la progresión de la ERD y su efecto antiproteinurico; ensayos clínicos han demostrado la eficacia del tratamiento con el bloqueo del RAAS empezando en 1993 con el Collaborative study group en pacientes con DMT1 [10] donde captopril disminuyó la duplicación de la creatinina sérica en un 43%. En pacientes con DMT2 los estudios IDNT con irbersartán frente a amlodipino [11] y RENAAL [12] con losartán comparado con placebo disminuyeron la progresión de la enfermedad renal en un 20%. En el contexto de niveles más bajos de albuminuria (30-299 mg/g), se ha demostrado que el tratamiento con inhibidores de la ECA o ARA II reduce la progresión a albuminuria más avanzada (≥300 mg/g) y los eventos cardiovasculares, pero no la progresión a enfermedad renal terminal.

En cuanto a los medicamentos más recientes para el tratamiento de la DM2, el uso de inhibidores SGLT2 ha demostrado su efecto cardioprotector y renoprotector independiente de su efecto en el control de la hiperglicemia con resultados demostrados en diferentes ensayos como el EMPAREG con empagliflozina [13] que logró disminuir el riesgo residual (RR) para desarrollo de nefropatía en un 39% y el riesgo de duplicación de creatinina en 44%, de igual forma el estudio CANVAS [14] con canagliflozina redujo la progresión de albuminuria en un 27% y disminuyó el desenlace de compuesto renal en 40%, mientras que el estudio CREDENCE (2019) con canagliflozina, en 4.401 pacientes con DMT2, UACR ≥300 mg/g y TFGe media de 56 ml/min/1,73 m² con un promedio de albuminuria de más de 900 mg/día, evaluó como desenlace principal el compuesto cardiorenal de: falla renal, duplicación de la creatinina sérica y muerte renal o cardiovascular detenido tempranamente debido a la eficacia demostrada con una reducción del riesgo del 32% para el desarrollo de enfermedad renal terminal versus el grupo control [15]. Por la anterior evidencia, se concluye que este grupo de medicamentos disminuye el riesgo de empeoramiento de la enfermedad renal, progresión de la microalbuminuria, muerte de causas cardiovasculares y aumenta el tiempo hasta desarrollo de enfermedad renal terminal [16].

En cuanto a los análogos de GLP1, también se ha postulado su impacto en la disminución de la progresión de la ERD independiente de su efecto sobre la hiperglicemia, en los estudios LEADER con liraglutida [17], REWIND con dulaglutida [18] y el estudio SUSTAIN-6 con semaglutida [19] se evidencio una disminución en el riesgo de desarrollo de macroalbuminuria, progresión a fallo renal, disminución de la TFG en un 30% y muerte por causa renal.

Antagonista Mineralcorticoide Y Su Rol En Erd

El Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) se encuentra

regulado por la secreción de renina desde la zona granular del aparato yuxtglomerular que se desencadena por tres principales vías fisiológicas:

1. Estímulo simpático de los receptores β_1 del aparato yuxtglomerular,
2. Reducción de la llegada de sodio al túbulo contorneado distal detectado por la mácula densa y
3. Una presión de perfusión reducida en el riñón detectada por los baroreceptores de las arteriolas aferente.

La secreción de renina se inhibe por la liberación de BNP y NT-proBNP desde el tejido cardíaco en respuesta a la distensión de las cámaras cardíacas con el aumento del volumen sanguíneo. El efecto enzimático de la renina produce clivaje del angiotensinógeno a angiotensina I (ATI) quien a su vez es convertida en angiotensina II (ATII) por la ECA producida por las células endoteliales en los pulmones y riñón. La AT II estimula 2 diferentes receptores acoplados a proteínas G transmembrana, regulando de esta forma la tasa de filtrado glomerular y excreción de sodio a través de la vasoconstricción de las arteriolas aferentes y eferentes, la liberación de aldosterona desde la corteza adrenal, la liberación de adrenalina y ADH resultando en un aumento de la reabsorción de sodio, excreción de potasio, elevación de la presión hidrostática para aumento de la TFG, reabsorción desde los túbulos colectores e incremento del volumen circulante.

La aldosterona actúa directamente sobre las bombas de Na/K/ATP-asa de la membrana basolateral de las células principales del riñón [20], sin embargo, los receptores de mineralocorticoides (RM) están presentes en múltiples tejidos, incluyendo células de músculo liso vascular y endotelial, cardiomiocitos, fibroblastos, riñón (células mesangiales y podocitos), adipocitos, macrófagos y cerebro (hipotálamo), activando la remodelación en respuesta a la inflamación y daño. Esta amplia distribución explica por qué la aldosterona ejerce múltiples efectos cardíacos, vasculares y renales que incluyen disfunción endotelial, vasoconstricción, natriuresis, retención de K⁺, activación simpática, remodelación adversa cardiovascular (hipertrofia, fibrosis) y renal (esclerosis glomerular y tubular) y estrés oxidativo; aumenta el estrés vascular, la rigidez y ejerce efectos proarrítmicos, proinflamatorios y protrombóticos [21].

Los antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM) bloquean directamente el receptor inactivando la acción de la aldosterona e impidiendo la respuesta genómica y no genómica de la interacción con el receptor, disminuyendo así el grado de inflamación y remodelación en el corazón y riñón (**Tabla 2**).

Los ARM se clasifican en selectivos o no selectivos según su composición química; los primeros son no esteroideos, mientras que los segundos contienen un anillo de esteroide en su composición. Los ARM no selectivos de primera generación (espironolactona) se utilizan para inhibir los efectos mineralocorticoides sin embargo por su composición esteroidea también inhiben los efectos de los andrógenos como testosterona y dihidrotestosterona llevando al desarrollo de ginecomastia, sensibilidad mamaria y feminización, de ahí que la espironolactona también se use en el manejo del acné y síndrome de ovario poliquístico. Los ARM también tienen amplia evidencia en el manejo de enfermedades cardiovasculares como

Tabla 2. Farmacocinética y farmacodinamia de ARM.

Datos Preclínicos	Arm Esteroides		Finerenone
	Espironolactona	Esplerenona	
Propiedades estructurales	Plano (esteroide)	Plano (esteroide)	Voluminoso (no esteroide)
Potencia a MR	Elevado	Moderado	Elevado
Selectividad a MR	Bajo	Moderado	Elevado
Reclutamiento de cofactores	Reclutamiento de cofactor agonista parcial	Reclutamiento de cofactores agonistas parciales	Agonista inverso (es decir, inhibe la unión del cofactor)
Penetración del SNC	Sí	sí	No basado en datos preclínicos
Efectos secundarios sexuales	Sí (ginecomastia)	Menos de espironolactona	Sin señalen estudios de fase II
Hiperpotasemia	Sí	sí	Moderadamente aumentado
Distribución de tejidos	Riñón > corazón (al menos 6 veces)	Riñón > corazón (- 3 veces)	Equilibrado riñón:corazón (1:1)
Basado en datos preclínicos y el programa ARTS fase II			

por ejemplo en el campo de la falla cardíaca con FEVI reducida, la HTA refractaria, hiperaldosteronismo, ascitis secundaria a cirrosis y la hipocalemia.

Por su mecanismo de acción, los ARM se han propuesto como agentes terapéuticos en los pacientes con albuminuria, principalmente aquellos con excreción de albumina urinaria >1 gramo/día. Diferentes ensayos clínicos y metaanálisis evaluando la espironolactona objetivan la reducción de la proteinuria y progresión de la enfermedad renal diabética. Sin embargo, el efecto de la espironolactona sobre la albuminuria es variable, con descensos del 15 al 60% en estudios que variaron entre 4 y 52 semanas de duración, además debe recordarse que este medicamento no es selectivo para RM y, por lo tanto, su uso se ve limitado por los efectos secundarios sexuales [22].

Por otro lado, la eplerenona es un ARM esteroideo más selectivo, con una afinidad mínima por los receptores de progesterona y andrógenos, lo que reduce los efectos adversos relacionados con el eje gonadal, sin embargo, tiene una potencia 20 a 40 veces menor que la espironolactona [23].

Los ensayos clínicos que evalúan desenlaces renales en pacientes con ERD y uso de ARM generalmente se limitan a estudios pequeños a corto plazo en los que se experimentaron una alta tasa de efectos secundarios como hiperpotasemia, ginecomastia y otros efectos secundarios relacionados con las hormonas sexuales, como se describió anteriormente. Dados los efectos secundarios de los ARM no selectivos actualmente se han seguido estrategias para diseñar ARM más selectivos con el objetivo de mejorar la relación entre eficacia y seguridad. Algunos ARM de nueva generación son no esteroideos y su estructura se basa en una cadena principal de dihidropiridina con ausencia de actividad sobre los canales de calcio de tipo L a nivel de musculo, de estos medicamentos el finerenone ha mostrado resultados alentadores en ensayos clínicos fase III y se ha posicionado en los últimos años como un probable fármaco para obtener el beneficio terapéutico máximo en ERD.

Farmacología Y Farmacodinamia De Finerenone

Cada vez hay mayor evidencia que muestra como la sobre activación del receptor de mineralocorticoides lleva a inflamación y fibrosis, proceso clave en el desarrollo y progresión de la enfermedad renal que a su vez se asocia a mayor riesgo cardiovascular. Finerenone es un nuevo antagonista selectivo de los receptores de mineralocorticoides no esteroideo con una alta afinidad por el receptor que lleva a una reducción de la inflamación y fibrosis en varios modelos animales. Así mismo se han llevado a cabo estudios de Fase II para evaluación de finerenone en la reducción de albuminuria y asociación con eventos adversos, encontrando que este medicamento tiene un muy buen perfil de seguridad, con menor producción de hiperkalemia comparado con espironolactona.

Mecanismo De Acción

Espironolactona y eplerenona son antagonistas competitivos que se unen al dominio de unión del ligando, evitando que los receptores de mineralocorticoides adopten la conformación activa y los vuelven transcripcionalmente inactivos, es decir, producen un antagonismo "pasivo", sin embargo estos 2 medicamentos son incapaces de estabilizar la hélice (H12) en el dominio de activación en el extremo C-terminal del receptor y no puede evitar que la hélice (H12) adopte la conformación de agonista, esto explica la actividad agonista parcial de los ARM no selectivos y los efectos adversos asociados a su ingesta [23].

Finerenone, cuya fórmula molecular es $C_{21}H_{22}N_{4}O_7$, es un potente antagonista no esteroideo, voluminoso, potente y altamente selectivo que se une fuertemente al RM actuando como un antagonista pasivo al acoplarse al dominio de unión al ligando del RM con una acomodación diferente en comparación con los ARM esteroideos, lo que lleva a la formación de una protuberancia de la hélice 12 en el dominio 2 en el extremo C-terminal del receptor de mineralocorticoides. Esta protuberancia forma un complejo ligando-receptor de mineralocorticoides inestable incapaz de

reclutar factores transcripcionales, cambiando la estabilidad, la translocación nuclear y la activación del receptor de mineralocorticoides, llevando a una rápida degradación de este. De esta forma, finerenone disminuye la acumulación nuclear de receptores de mineralocorticoides de forma más eficaz que la espironolactona, inhibe el reclutamiento de los receptores de mineralocorticoides en las secuencias diana de ADN y suprime el reciclaje de los receptores de mineralocorticoides [22].

Se ha demostrado in vitro que finerenone reduce la proliferación de células de músculo liso inducida por aldosterona en una manera dosis dependiente. En un modelo preclínico de hipertensión en ratas no uninefrectomizadas, finerenone a dosis de 1 mg/kg disminuyó significativamente la hipertrofia cardíaca y renal, el daño glomerular y tubulointerstitial, los niveles de pro-BNP y la expresión de varios genes de biomarcadores de remodelación y profibróticos renales (PAI 1, MCP-1, osteopontina, MMP-2) en comparación con placebo, sin disminuir la presión arterial. El finerenone se une a las glucoproteínas ácidas alfa-1, se metaboliza a través de CYP3A4 (90%) y CYP2C8 (10%) y la eliminación renal representa sólo el 0,57% del fármaco inalterado incluso en individuos con insuficiencia renal [22,24]. La acumulación renal reducida y el aclaramiento renal mínimo sugieren que finerenone puede presentar una seguridad más favorable que otros antagonistas de los receptores de mineralocorticoides en pacientes con insuficiencia renal.

Efectos de finerenone sobre el potasio

Datos de ensayos de fase II con finerenone en pacientes con falla cardíaca y DMT2 han demostrado que tiene un bajo impacto en los niveles de potasio y que su uso no se ve limitado por menores tasas de filtración glomerular. Se desconoce el motivo de los efectos mínimos que tiene el finerenone en los niveles de potasio sérico sin embargo podría estar relacionado a un modelo distinto de interacción con el receptor de mineralocorticoides con menor reclutamiento de cofactores, corta vida media plasmática y una

distribución tisular más uniforme entre riñones y corazón a diferencia de la eplerenona y espironolactona que se concentran en mayor cantidad en los riñones [23,25].

El programa clínico ARTS, (Mineralocorticoid Receptor antagonist tolerability study) [26] que incluyó más de 2000 pacientes, diseñado para evaluar la seguridad y eficacia del finerenone en pacientes con DMT2 y enfermedad renal diabética con o sin falla cardíaca demostró que el finerenone se asoció con menor ocurrencia de hiperkalemia (definida por $K > 5.6$ mEq/l) comparado con espironolactona con similar efectividad en la disminución de los niveles de NT pro-BNP y de UACR en pacientes con falla cardíaca crónica (Figura 2).

En el estudio ARTS-HF (ARTS -Heart Failure) [27] ensayo fase IIb en pacientes con hospitalización en los últimos 7 días por falla cardíaca descompensada, el finerenone redujo los niveles de NT proBNP similar a la eplerenona y con mayor reducción en desenlaces como muerte por cualquier causa, hospitalización por causa cardiovascular, descompensación de la falla cardíaca comparado con eplerenone con menor incremento en los niveles de potasio ($K > 5.6$ mEq/l). Finalmente, en el estudio ARTS-DN (ARTS Diabetic Nephropathy) de 823 pacientes con DMT2 y albuminuria (UACR > 30 mg/g) en tratamiento con IECA o ARA II evaluó la seguridad de la administración de finerenone en dosis de 20 mg encontrando una reducción dosis dependiente en la albuminuria de 25-38% comparado con placebo a los 90 días con efecto mínimo sobre el potasio (hiperkalemia 2.1% vs 0%) y sobre las cifras tensionales sin documentarse cambios en la Hba1c con finerenone (Figura 3) [28].

Evidencia de finerenone en erd: Fidelio-DKD y Figaro-DKD

Los ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD constituyen 2 grandes estudios clínicos fase III, multicéntricos, internacionales, doble ciego, aleatorizado, controlados por placebo (FIDELIO n= 5674 y

EFFECTO DE LA FINERENONA SOBRE LA HIPERKALEMIA E HIPOKALEMIA VS. PLACEBO

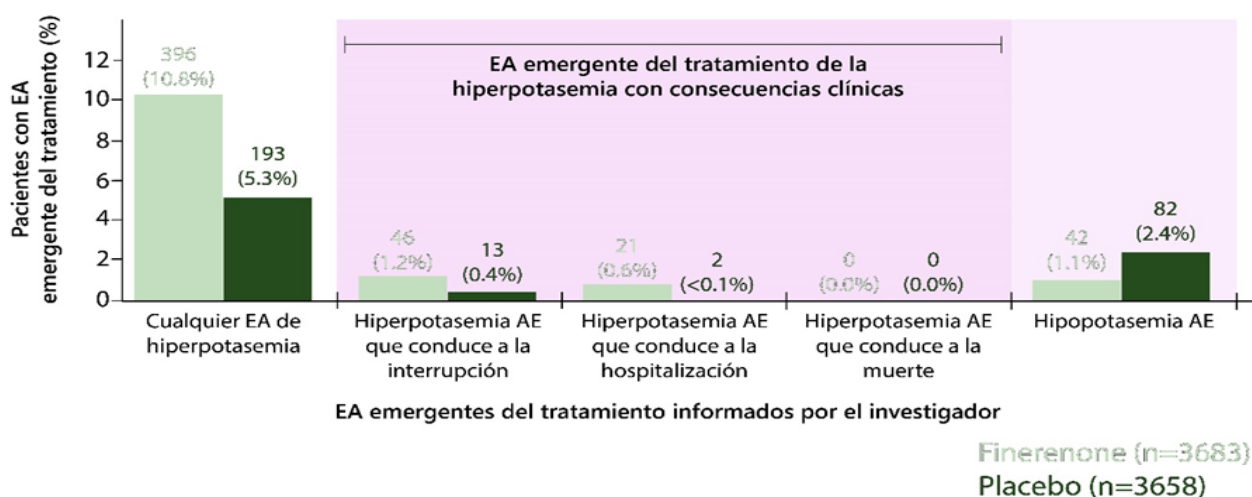
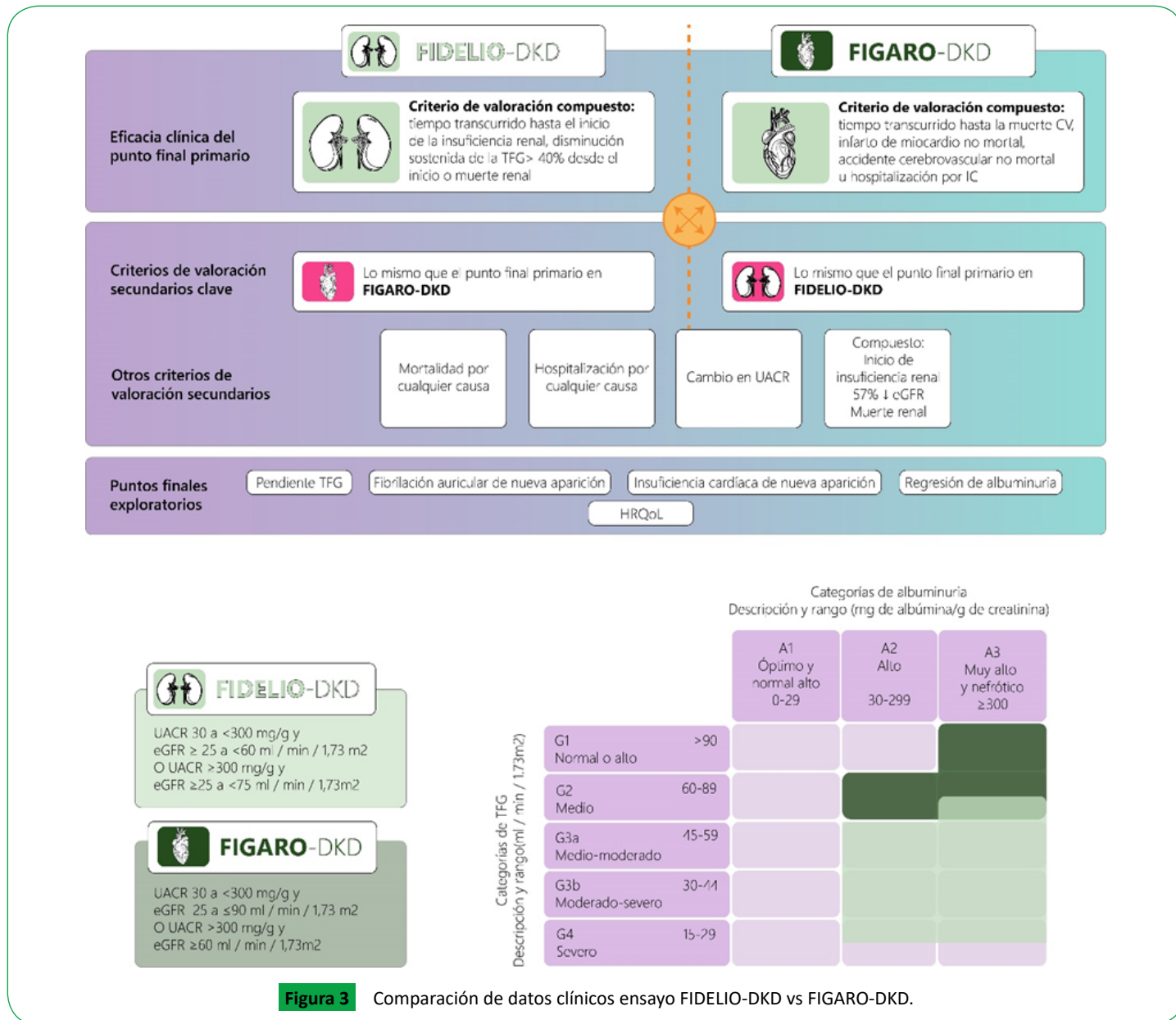


Figura 2 Efectos de finerenone sobre los niveles de potasio en ensayo clínico ARTS-DN.



FIGARO n=7354) que buscaban evaluar la eficacia y seguridad de finerenone en la reducción de la progresión de la enfermedad renal y eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad renal diabética y DMT2.

Los pacientes elegibles en el estudio FIDELIO y FIGARO consistían en adultos mayores de 18 años con DMT2 y enfermedad renal diabética en tratamiento con dosis máxima tolerada de IECA o ARA II y niveles de potasio menor de 4.8mmol/L.

La enfermedad renal diabética fue definida por cualquiera de los 2 siguientes criterios:

1. Albuminuria moderada, persistente (UACR 30 a < 300 mg/gr) o TFG por CKD-EPI de 25 a 60 ml/min/1.73 m²) e historia de nefropatía diabética o,
2. Albuminuria persistente severa (UACR 300 a 5000 mg/gr) y una TFGe entre 25 y 75 ml/min/1.73 m² [29].

En el estudio FIGARO los criterios de elegibilidad variaron considerándose:

1. Albuminuria severamente elevada (UACR> 300 mg/gr) y TFGe > 60 ml/min /1.73 m²
2. TFGe de 25 - 90 ml/min/1.73 m² y albuminuria moderadamente elevada, persistente (UACR< 300 mg/gr) [30].

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria en una proporción de 1:1 para recibir placebo o finerenone oral en dosis inicial de 10 mg una vez al día en caso de TFGe < 60 ml/min que se titularía a la dosis de 20 mg/ día cada mes siempre y cuando los niveles de potasio fueran menores de 4.8 mmol/L; caso contrario la dosis de finerenone debía mantenerse/disminuirse a la de 10mg OD. Aquellos con TFG >60 ml/min al momento de la aleatorización recibían una dosis de 20 mg al día que se disminuiría a 10mg en caso de hiperkalemia (K>4.8mmol/L); en las visitas de seguimiento cada 4 meses hasta la culminación del

estudio (2.6 años y 3.4 años respectivamente) se recomendaba la suspensión de finerenone si los niveles de potasio se elevaban por encima de 5.5 mmol/L.

El desenlace primario evaluado en FIDELIO-DKD es un compuesto de tiempo hasta la ocurrencia de fallo renal, definido como el inicio de terapia de reemplazo renal en 90 días, trasplante renal o una tasa de filtración glomerular sostenida <15 ml/min/1.73 m² durante al menos 4 semanas. En el FIGARO-DKD los desenlaces primarios y secundarios fueron los mismos del FIDELIO-DKD sin embargo, otros desenlaces secundarios evaluados fueron mortalidad general, reducción de albuminuria y hospitalización por cualquier causa.

En el estudio FIDELIO se encontró que los pacientes tratados con finerenone tuvieron una incidencia más baja para el desenlace primario renal con menor ocurrencia de disminución de la TFGe de al menos 40% y menor tasa de muerte de causas renales que el grupo control (17.8% vs 21.1% HR 0.82; IC 95% 0.73-0.93; $p=0.001$) con un NNT de 29 a 3 años para prevenir 1 evento, adicionalmente los pacientes del estudio FIDELIO tuvieron un menor riesgo de frecuencia del desenlace secundario cardiovascular (13% vs 14.8 HR 0.86; IC 95% , 0.75 a 0.99; $p=0.03$) con un NNT de 42 a 3 años. Resultados exploratorios mostraron la asociación de finerenone con una mayor reducción de UACR a los 4 meses comparado con placebo (HR: 0.69; 95% IC, 0.66 A 0.71) resultado que se mantuvo durante todo el estudio. Un total de 8.9% de pacientes en el grupo de finerenone y 11.5% en el grupo placebo desarrollaron un evento del desenlace secundario renal que incluía fallo renal, disminución sostenida $>57\%$ de la TFG o muerte de causa renal HR 0.76; IC 0.65 a 0.90.

La incidencia de eventos adversos que ocurrieron durante el estudio fue similar para ambos grupos, siendo del 31.9% en el grupo de finerenone y 34.3% en el grupo placebo. Para eventos adversos asociados a hiperkalemia se encontró que fue 2 veces más frecuente con finerenone que con placebo (18.3% vs 9.0%), con una tasa de discontinuación por hiperkalemia ($K>5.5$ mmol/l) mayor en el grupo de finerenone (2.3% vs 0,9%). Sin embargo, no se reportó ningún caso de hiperkalemia fatal. La máxima diferencia fue de 0.23 mmol/L durante todo el estudio. En cuanto a las cifras de tensión arterial, HbA1c o peso, no se encontró un cambio importante con el uso de finerenone vs placebo.

En el estudio FIGARO el punto primario compuesto cardiovascular (que representa el punto secundario de eficacia en FIDELIO) definido por la incidencia de muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal u hospitalización por falla cardíaca fue significativamente más baja en el grupo de finerenone vs placebo (12.4% vs 14.2% HR, 0.87; IC 95% 0.76 a 0.98 $p=0.03$) con un NNT de 47. La incidencia de enfermedad renal terminal fue menor con finerenone y ocurrió en 32 pacientes vs 49 en el grupo placebo (0.9% vs 1.3%, HR 0.64, IC 0.4 a 0.955), la reducción de la UACR también fue 32% mayor en el grupo de finerenone. Con respecto a los eventos adversos la incidencia fue similar en ambos grupos (31.4% vs 33.2%). Al igual que en FIDELIO, la incidencia de hiperkalemia fue mayor con finerenone que con placebo (10.8% vs 5.3%) observándose una diferencia en los niveles de potasio de ambos grupos de 0.16 mmol/L que permaneció estable durante todo el estudio, no hubo casos de muerte y pocos llevaron a discontinuación del tratamiento

(1.2% vs 0.4%), la ginecomastia fue muy poco reportada y similar en ambos grupos. Con respecto al impacto sobre cifras tensionales la PAS fue -3.5 mmHg al mes 4 y -2.6 mmHg al mes 24. El promedio de hemoglobina glicada fue similar en ambos grupos durante todo el estudio.

Fidelidad

Con resultados no publicados oficialmente hasta la fecha de redacción de esta revisión, se dieron a conocer datos preliminares del estudio FIDELITY en el congreso de la European Society of Cardiology 2021.

FIDELITY es un análisis preespecificado de los datos del total de ambos estudios FIDELIO DKD y FIGARO DKD que en conjunto abordan 13717 pacientes evaluando los desenlaces de eficacia durante un período de seguimiento de 3 años. Se observó que el uso de finerenone redujo de forma significativa el desenlace primario cardiovascular (12.7% vs. 14.4%; HR 0.86 (IC95% 0.78-0.95); $p=0.0018$) con un número necesario a tratar (NNT) de 46. Para el desenlace renal, finerenone redujo el riesgo de descenso de TFGe $\geq 57\%$ en un 23% en relación con el placebo, con una diferencia estadísticamente significativa entre los subgrupos analizados (5.5% vs. 7.1%. HR 0.77 (IC 95% 0.67-0.88); $p=0.0002$) y con un NNT=60, sin observarse una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad asociada a causa renal. En cuanto a eventos adversos y ocurrencia de hiperkalemia los resultados fueron similares en ambos grupos finerenone vs placebo con una frecuencia de hiperkalemia de 14% para finerenone vs 6.9% (HR 0.86; IC 95%, 0.78-0.95; $p=0.0018$); la hiperkalemia que llevó a suspensión del medicamento fue de 5.5% para finerenone vs 7.1% en el grupo placebo (HR 0.77; IC 95%, 0.67-0.88; $p=0.0002$).

El riesgo de eventos cardiovasculares y falla cardíaca aguda en los pacientes diabéticos incrementa de forma proporcional con el aumento de la UACR y la disminución de la TFGe < 75 ml/min/1.73 m². Es de destacar que los resultados observados con finerenone se presentaron en el contexto de terapia médica estándar titulada a dosis máximas toleradas con al menos un agente bloqueador del RAAS como IECA O ARA II y que algún porcentaje de los pacientes recibía adicionalmente manejo con ISGLT2 o GLP1 lo que nos permite concluir que el uso de finerenone en adición al bloqueo del RAAS permite disminuir el efecto de escape de aldosterona que puede existir en los pacientes diabéticos permitiendo una reducción aún mayor de la progresión de la enfermedad renal diabética y la albuminuria con adecuado impacto sobre el riesgo residual y un buen perfil de seguridad incluyendo el riesgo de hiperkalemia (IECA+ ARA II 9.2%).

En el estudio FIDELIO-DKD, finerenone mejoró resultados renales en pacientes con enfermedad renal diabética en estadios 3 y 4 y albuminuria severa, población de muy alto riesgo cardiovascular mientras que en el estudio FIGARO se demostró que los pacientes con ERD en estadios 2 a 4 con albuminuria moderadamente elevada o ERD estadios 1 y 2 con albuminuria severamente elevada tratados con finerenone tienen menor riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular.

Actualmente existe limitada evidencia que soporte el uso de medicamentos para mejorar los resultados cardiorrenales en pacientes con enfermedad renal diabética menos avanzada por

lo que este estudio clínico hace aportes llamativos al respecto y resulta una opción terapéutica atractiva en enfermedad renal diabética con albuminuria persistente a pesar del manejo estándar y también en aquellos pacientes con TFGe menor de 50 ml/min y alto riesgo de hiperkalemia. Es por esto que consideramos que finerenone es un medicamento que, a la luz de los más recientes estudios, reduce el riesgo de progresión de la enfermedad renal diabética, enfermedad renal terminal, albuminuria, progresión a terapia de reemplazo renal y muerte de causas renales y que además tiene un efecto protector cardiovascular al reducir el riesgo de muerte de origen cardiovascular, IAM no fatal y hospitalización por falla cardíaca.

Conclusión

La complicación microvascular más frecuente de la diabetes mellitus es la enfermedad renal diabética que se caracteriza por deterioro de la TFGe y/o presencia de albuminuria (UACR>30 mg/g). Dentro de sus principales mecanismos fisiopatológicos se destaca la hiperreactividad de los receptores de mineralocorticoides y aumento de actividad del RAAS que lleva a un estado inflamatorio permanente con secreción de factores de transcripción como el TGF y NF Kb que llevan a un aumento del estrés oxidativo y aumento de la actividad de fibroblastos ocasionando fibrosis y daño de la membrana basal glomerular. Mediante medidas de control de factores de riesgo y control sobre el RAAS se ha logrado disminuir la progresión de la ERD en una proporción de pacientes, sin embargo, el riesgo residual persiste con un porcentaje no despreciable de pacientes que progresan en su enfermedad renal o presentan desenlaces cardiovasculares. Con la creación de la nueva molécula finerenone, se responde a una necesidad insatisfecha en los pacientes con enfermedad renal y diabetes, los estudios de fase 2 y fase 3 como el FIDELIO DKD y el FIGARO DKD y el más reciente análisis FIDELITY han logrado demostrar el impacto que tiene el uso de finerenone sobre reducción de la progresión de ERD, disminución de la albuminuria, reducción de la mortalidad y riesgo cardiovascular con un adecuado perfil de seguridad y menor producción de hiperkalemia en comparación con otros los ARM clásicos lo que lo convierte en una estrategia segura y eficaz para su uso en pacientes con ERD.

Referencias

- Castillo GA, Aroca G, Buelvas J, Buitrago AF, Carballo V, Cárdenas JM, et al. Recomendaciones para el manejo del riesgo cardiorenal en el paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Colomb Cardiol* 2020; 27:3-22.
- Rico Fontalvo JE. Guía de práctica clínica para la enfermedad renal diabética. *Rev Colomb Nefrol* 2021; 8:1-156.
- American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44:S151-67.
- Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2021; 99:S1-S87.
- Chaharsooghi SK, Honarvar M, Modarres M. A multi-stage stochastic programming model for dynamic pricing and lead time decisions in multi-class make-to-order firm. *Sci Iran* 2011; 18:711-21.
- Rico JRF, Anedo RD, Sarabia MR, Galvis NP, Espinosa AB, Gulfo IU, et al. Proteoma urinario en la enfermedad renal diabética. *Estado del arte Rev Colomb Nefrol* 2021; 8:e546.
- Patel V, Joharapurkar A, Jain M. Role of mineralocorticoid receptor antagonists in kidney diseases. *Drug Dev Res* 2021; 82:341-63.
- Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive Blood-Glucose Control with Sulfonylureas or Insulin Compared with Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 33). *Endocrinologist* 1999; 352:837-53.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-62.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-60.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-9.
- Steiner S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *Zeitschrift fur Gefassmedizin*. 2016.
- Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondun N, et al. Canagliflozin for Primary and secondary prevention of cardiovascular events: Results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018; 373:2117-28.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295-306.
- Jorge RF, Rodrigo DA, Maria Ximena CB, Victor LM, Emilio AF, Nehomar PG, et al. SGLT2 Inhibitors and nephroprotection in diabetic kidney disease: From mechanisms of action to the latest evidence in the literature. *J Clin Nephrol* 2020; 4:44-55.
- Marso SP, Daniels GH, Frandsen KB, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311-22.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 394:121-130.
- Lytvyn Y, Godoy LC, Scholtes RA, van Raalte DH, Cherney DZ. Mineralocorticoid antagonism and diabetic kidney disease. *Curr Diabetes Rep* 2019 38:7.
- Ruilope LM, Tamargo J. Renin-angiotensin system blockade: Finerenone. *Nephrol Ther* 2017; 13:S47-53.
- Rico-Mesa JS, White A, Ahmadian-Tehrani A, Anderson AS. Mineralocorticoid Receptor Antagonists: a Comprehensive Review of Finerenone. *Curr Cardiol Rep* 2020; 22:140.

23. Vodošek Hojs N, Bevc S, Ekart R, Piko N, Petreski T, Hojs R. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14:561.
24. Stockand JD, Meszaros JG. Aldosterone stimulates proliferation of cardiac fibroblasts by activating Ki-RasA and MAPK1/2 signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284:H176-84.
25. Erraez S, López-Mesa M, Gómez-Fernández P. Bloqueantes del receptor mineralcorticoide en la enfermedad renal crónica. *Nefrologia* 2021; 41:258-78.
26. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, Gheorghide M, Filippatos G, Krum H, 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; 34:2453-63.
27. Pitt B, Anker SD, Böhm M, Gheorghide M, Køber L, Krum H, et al. Rationale and design of MinerAlocorticoid Receptor antagonist Tolerability Study-Heart Failure (ARTS-HF): A randomized study of finerenone vs. eplerenone in patients who have worsening chronic heart failure with diabetes and/or chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail* 2015.
28. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Nowack C, et al. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol* 2019; 17:224-32.
29. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;50:333-44.
30. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021; 385:2252-63.