

Antagonistas de Mineralocorticoides en el tratamiento de la Enfermedad renal crónica

Dr Julian Minetto: Médico Esp. en Clínica Médica. Esp. Hipertensión arterial. Staff Unidad Enfermedades Cardiometabólicas-Clinica Médica- HIGA San Martin de La Plata. Docente Cátedras Farmacología Aplicada, Medicina Interna C, Medicina interna D. Universidad Nacional de La Plata.

Dr. Gustavo Cerri: Médico. Esp. en Clínica Médica. Esp. Hipertensión arterial. Staff Unidad Enfermedades Cardiometabólicas-Clinica Médica- HIGA San Martin de La Plata. Docente Cátedras Farmacología Aplicada y Medicina Interna C. Universidad Nacional de La Plata

En Contra: Dr Julian Minetto.

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) son una población de pacientes con alto riesgo cardiovascular y con una creciente carga de enfermedad cardiovascular (ECV) tanto por los costos que genera en salud como en el aumento de su prevalencia. (1)

El control de la presión arterial, así como disminuir la proteinuria son objetivos operativos buscados para poder disminuir la caída del filtrado glomerular (FG) a largo plazo, así como la disminución de la necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR) y mortalidad como eventos más duros. (1)

En la actualidad al margen del tratamiento no farmacológico que es indispensable implementarlo, existen al menos dos estrategias farmacológicas para aquellos pacientes con ERC que han demostrado claramente reducir los eventos renales y cardiovasculares que más nos interesan en esta entidad. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) son fármacos que han demostrado en muchos ensayos y a lo largo del tiempo beneficios en los pacientes con ERC, en sus diferentes subgrupos, especialmente aquellos que ya han desarrollado proteinuria. (2,3), principalmente de eventos duros como mortalidad cardiovascular y disminución de la caída del FG.

Por lo que sin duda son los fármacos de primera línea para el tratamiento farmacológico. Sin embargo, recientemente, un grupo de fármacos como los inhibidores del cotransporte SGLT-2 (ISGLT-2), lograron reducir los eventos renales como necesidad de TRR, caída del FG en el tiempo, y eventos cardiovasculares (4,5).

Es de destacar que en ambos estudios realizados en el 2020(DAPA-CKD) y 2023(EMPA-KIDNEY) tenían como criterio de inclusión utilizar IECA/ARA-II en dosis máxima tolerada y estable, por lo que fue terapia add-on. En este contexto, podemos decir que agregar otro fármaco para mejorar los objetivos puede estar destinado a dos situaciones:

1-.Mejorar los resultados clínicos en ERC independientemente de la PA: En este sentido, actualmente no hay ningún ensayo clínico randomizado controlado que nos permita tomar conducta terapéutica con certezas y evidencias adecuadas. Existen estudios con antagonistas de mineralocorticoides (AMC), que parecen mejorar eventos cardiorrenales(6), sin embargo, la población estudiada a la actualidad queda limitada a pacientes diabéticos, y tampoco evalúa a la población blanco ideal, que sería aquellos pacientes con ERC que estén utilizando el gold estándar actual que serían ambos grupos de fármacos previamente mencionados. Por último, la evidencia actual es con un antagonista selectivo no esteroideo de mineralocorticoide, llamado finerenona, que al margen de sus características farmacocinéticas y dinámicas diferentes, también en comparación en estudios ha mostrado dar menos hiperkalemia que otros AMC por lo que no esta claro que las evidencias puedan ser directamente extrapoladas como efecto de grupo (7).

2-. El paciente con ERC que no logró objetivos de PA (idealmente <130/80 mmhg en consultorio).

En este escenario el objetivo es reducir eventos cardiovasculares, y sabemos que cualquiera de los fármacos de primera línea podría utilizarse, teniendo en cuenta al ALLHAT y sus estudios pos-hoc, por lo que amlodipina así como diuréticos tiazídicos podrían utilizarse (clortalidona). Como mención especial hay que tener en cuenta que aquellos pacientes con FG <30 mil/min, previamente no había evidencia de efectividad de las tiazidas en este grupo, pero recientemente una publicación nos muestra que también es una alternativa terapéutica a utilizar en este grupo (9). Por lo tanto, como hemos mostrado los AMC no tienen evidencia clara de beneficios en el tratamiento de los pacientes con ERC; por otro lado, si están claros sus efectos adversos como la hiperkalemia, que son frecuentes sobre todo con los AMC esteroideos y que pueden llegar a tasas de abandono en diferente frecuencia de acuerdo con la población utilizada y tipo de fármaco. Para el control de la PA en caso de que aún no se halla controlado con los fármacos que, si demostraron reducción de eventos, tenemos otras alternativas seguras como los antagonistas cálcicos, betabloqueantes, y recientemente diuréticos tiazídicos. Como conclusión los AMC nos deben aún lograr objetivos terapéuticos clínicos duros en los pacientes ERC generales y mostrar que su relación riesgo/beneficio es adecuada para ampliar su uso.

A Favor: Dr Gustavo Cerri.

Como se mencionó previamente, en pacientes con ERC el descenso de las cifras tensionales y la reducción de la proteinuria son las dianas terapéuticas que mayor beneficio demostraron a la hora de retrasar la caída del filtrado glomerular y así reducir la progresión a TRR y la mortalidad (1). Para esto, las estrategias farmacológicas con mayor grado de evidencia son, como primera línea por su relación costo-efectividad, los IECA y ARA II (2,3) y como segunda línea entran en disputa dos grupos farmacológicos: Por un lado los ISGLT-2 tienen como ventaja que su eficacia para descenso de caiga de FG y progresión a ERC terminal (FG menor 15, TRR o trasplante renal) se demostró como efecto aditivo adicional al uso de fármacos de primera línea a dosis máxima, pero lo que no se pudo demostrar es reducción en la mortalidad ni internaciones y presentan elevado costo (4, 5).

Por otro lado los AMC, con sus primeros estudios con espironolactona demostraron el descenso de la PA y proteinuria sin reducir la progresión del FG y además se asociaron a aumento del riesgo de hiperpotasemia (10).

En revisiones más recientes si demostró reducción de la progresión del FG pero esta no condicionaba disminución en la progresión a ERC terminal, no reducía mortalidad ni ECV y si aumentaba el riesgo de hipercalemia (11). A la luz de estos resultados surge la necesidad de desarrollar un fármaco que a través de las mismas dianas terapéuticas, descenso de la PA y de la proteinuria, logre impacto positivo en variables duras sin potenciar efectos adversos, dando lugar a la Finerenona, un antagonista del receptor mineralocorticoide que a diferencia de sus predecesores es no esteroideo y altamente selectivo por el componente mineralocorticoide. Los primeros estudios se compararon versus espironolactona, demostrando reducción de eventos renales y cardiovasculares en pacientes diabéticos. A la fecha cuenta con tres grandes trials, todos en pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad renal crónica.

En los estudios FIDELIO-DKD (12) y FIGARO-DKD (13) se reclutó a pacientes diabéticos tipo 2 con ERC, en su mayoría hipertensos, en tratamiento con IECA/ARA II a dosis máxima tolerada y se comparó el agregado de Finerenona versus placebo. La diferencia entre ambos estudios radica en que el estudio FIDELIO analizó como outcome primario eventos renales y secundariamente eventos cardiovasculares, demostrando una reducción significativa del 18% del outcome combinado renal (tiempo hasta la aparición de falla renal, una disminución del 40% en el FG desde los niveles basales y la muerte por causas renales). En cambio el estudio FIGARO-DKD analizó como outcome primario eventos cardiovasculares y secundariamente eventos renales, demostrando reducción significativa del 13% del outcome primario cardiovascular combinado (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por insuficiencia cardíaca). El estudio FIDELITY (14) es un estudio que combinó ambos trials pero como outcome primario analizó la combinación de los eventos renales y cardiovasculares demostrando una disminución significativa del 14%. En todos los estudios con Finerenona el descenso de la presión arterial sistólica fue modesto, similar a lo que ocurre con los ISGLT-2, y se evidenció una mayor incidencia de hiperpotasemia grave, pero con muy poca cantidad de pacientes que tuvieron

que interrumpir el tratamiento a causa de esto (12-14). En base a lo expuesto, con estudios con beneficios realmente alentadores en poblaciones específicas, podemos plantear los siguientes interrogantes:

1.-Cuál es el mejor tratamiento disponible como segunda línea terapéutica, en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía en tratamiento con dosis máxima de IECA/ARA II: para esto a la fecha se cuenta con un estudio en fase 2, CONFIDENCE, que no solo comparan a la Finerenona con los ISGLT-2 (empaglifozina) sino que además están valorando el efecto sinérgico de ambos grupos ya que tienen mecanismos de acción diferentes y se presume que su efecto combinado es más eficaz para disminuir la proteinuria (15)

2.- Evaluar la eficacia de la Finerenona en pacientes con ERC no diabéticos: para lo que se están realizando pequeños estudios pilotos que evalúan no solo la eficacia de la Finerenona en esta población, sino que además la comparan con ISGLT-2 y adicionalmente la eficacia del tratamiento combinado (16)

Lo que si se sabe con certeza a la fecha es que la Finerenona demostró en pacientes diabéticos tipo 2 con ERC en tratamiento con dosis máxima tolerada de IECA/ ARA II reducir tanto eventos renales como cardiovasculares e incluso mortalidad, tal es así que su uso fue aprobado para esta población por FDA (2021) y por EMA (2022) y se encuentra dentro de las recomendaciones de las guías KDIGO 2022 (17) con nivel de evidencia 2 A y ADA 2023 (18) con nivel de evidencia A. Cabe aclarar que a la fecha faltan más estudios para dilucidar si estos resultados pueden extrapolarse a pacientes con ERC no diabéticos y para aquellos pacientes diabéticos con ERC cual es el mejor fármaco de segunda línea, los ISGLT-2, la Finerenona o su uso combinado.

Referencias

1-Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021 Mar;99(3S):S1-S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003.

2-Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A metaanalysis of patient-level data. *Ann Intern Med.* 2001;135:73-87.

3-Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis.* 2016 May;67(5):728-41. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.011.

4-The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023 Jan 12;388(2):117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.

5-Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.

6- Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Gebel M, Ruilope LM, Bakris GL; 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 Feb 10;43(6):474-484. doi: 10.1093/eurheartj/ehab777

7-Chen W, Zheng L, Wang J, Lin Y, Zhou T. Overview of the safety, efficiency, and potential mechanisms of finerenone for diabetic kidney diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Dec 20;14:1320603. doi: 10.3389/fendo.2023.1320603.

8-Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med.* 2005;165:936-946.

9-Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2021 Dec 30;385(27):2507-2519. doi: 10.1056/NEJMoa2110730.

10- Chung EY, Ruospo M, Natale P, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 27;10(10):CD007004. doi: 10.1002/14651858.CD007004.pub4. PMID: 33107592; PMCID: PMC8094274.

11- Folkerts K, Millier A, Smela B, et al. Real-world evidence for steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2023 May;36(4):1135-1167. doi: 10.1007/s40620-022-01492-w. Epub 2022 Nov 23. PMID: 36422853; PMCID: PMC10227157.

12- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.

13- Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021 Dec 9;385(24):2252-2263. doi: 10.1056/NEJMoa2110956.

14- 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 Feb 10;43(6):474-484. doi: 10.1093/eurheartj/ehab777.

15- Green JB, Mottl AK, Bakris G et al. Design of the Combination effect of Finerenone and Empagliflozin in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR Endpoint study (CONFIDENCE). *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:894-903.

16- Mårup FH, Thomsen MB, Birn H. Additive effects of dapagliflozin and finerenone on albuminuria in non-diabetic CKD: an open-label randomized clinical trial. *Clin Kidney J* 2023;sfad249. (epub ahead of print) <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad249>

17- Mottl AK, Nicholas SB. KDOQI Commentary on the KDIGO 2022 Update to the Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2024 Mar;83(3):277-287. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.09.003.

18- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S179-S218. doi: 10.2337/dc24-S010.