

El rol de Finerenona en la nefropatía diabética

Luis M Ruilope^{1,2}

Diego Marquez^{3,4}

1- Cardiorenal Translational Laboratory, Instituto de Investigación Sanitaria Ima12, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

2- Faculty of Sport Sciences, University Europea, Madrid Spain

3- Servicio de Clínica Médica, Hospital San Bernardo. Salta - Argentina

4- Instituto de NefroUrología y Nutrición de Salta



Finerenona es un antagonista no-esteroideo del receptor mineralocorticoide con una alta sensibilidad y afinidad que supera a espironolactona y a eplerenona con la ventaja de evitar en gran parte el riesgo de desarrollar hiperpotasemia. Este compuesto ha sido aceptado para el uso clínico en Estados Unidos y en Europa y recientemente comenzó su comercialización en la Argentina. Los estudios que han permitido su entrada en la lista de fármacos a utilizar en clínica han sido fundamentalmente dos: el FIDELIO-DKD, dirigido a investigar el daño renal en 5734 pacientes y el estudio FIGARO cuyo objetivo era estudiar la protección cardiovascular en 7437 pacientes. Ambos estudios se encuentran publicados en New England Journal of Medicine y demostraron la excelente capacidad del fármaco para la protección renal y cardiovascular. Desde el inicio del proyecto se contempló la realización de un análisis incluyendo ambos estudios, el cual se denominó estudio FIDELITY (Combined FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Trial programme analysis) y cubre prácticamente en su totalidad los distintos grados de afectación renal y cardiovascular que se desarrollan cuando un sujeto padece una nefropatía diabética. En el total de pacientes el filtrado glomerular osciló entre 25 y 90 ml/min/1.73 m² y la relación albuminuria/creatininuria entre >30 mg/gr y < 5000 mg/ gr.

FIDELITY mostró una disminución del riesgo compuesto de enfermedad cardiovascular de un 14% y del compuesto de enfermedad renal del 23%. Además, el estudio mostró un buen perfil de seguridad para hiperpotasemia, reportando suspensión del tratamiento en tan solo el 1,7% de pacientes.

Asimismo, disminuye el desarrollo de fibrilación auricular, y una respuesta particularmente positiva en la prevención de hospitalización por insuficiencia cardiaca. Un porcentaje relativamente pequeño de pacientes recibían al SGLT2 o GLP1 al iniciarse el estudio, por lo que estas drogas no intervinieron en absoluto sobre la positividad obtenida con la finerenona y que probablemente tenían un efecto sumatorio sobre los efectos cardiovasculares y renales. Por otro lado, un análisis de mediación causal (2) demostró que la disminución temprana de albuminuria observada en los datos incluidos en el estudio FIDELITY, analizada como una variable continua, medio en un 83% y 36% del efecto de finerenona sobre los eventos renales y cardiovasculares.

Estos datos resaltan la importancia de la corrección de la albuminuria sobre la progresión del daño renal y también, aunque más débilmente sobre la del daño cardiovascular. Sin embargo, la capacidad de prevenir en un tercio los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca en pacientes con filtrados más altos obliga a considerar el uso de este fármaco.

Otro aspecto importante de la nefropatía diabética es la necesidad de un control estricto de la presión arterial. Las cifras promedio de presión arterial sistólica basal era 136.8 mmHg y la mayoría de los pacientes recibían 3 o más fármacos por lo que eran pacientes de difícil control y en muchos la presión era resistente o resistente controlada. El efecto de finerenona fue aparentemente escaso de tan solo 2.71 mmHg de reducción.

De acuerdo con estos datos la influencia de los cambios en la presión arterial fue solo 13.8% y 12.6% para los eventos renales y cardiovasculares respectivamente. Datos obtenidos en otro estudio utilizando la medida de la presión ambulatoria durante 24 horas y administrando finerenona demostró que este fármaco reduce la presión arterial de 24 horas, la del día y la de la noche. El descenso nocturno es particularmente relevante por la demostrada participación de la presión nocturna en el daño cardiovascular y renal de estos pacientes. Por tanto, la participación del control de la presión en los efectos positivos de finerenona podría haber sido más importante por sus efectos sobre la presión nocturna. Es importante reconocer aquí que los datos de presión ambulatoria durante 24 horas prueban que el control dura 24 horas y que no es necesaria la administración del fármaco por la noche a pesar de la corta vida media del mismo (3 horas).

¿Pueden los datos hasta aquí descritos extrapolarse a la población general?. La respuesta es sí. Como demostró un análisis al respecto practicado en Estados Unidos que probó que en la población con enfermedad renal y diabetes estos datos serían aplicables en más de dos millones de sujetos.

Por último, los resultados del estudio CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) demostraron que el beneficio renal obtenido con canagliflocina alcanzaba un 30%, el cual era claramente superior al obtenido en Fidelity. Sin embargo el análisis del beneficio obtenido en los pacientes del estudio FIDELITY usando criterios de entrada similares a los del CREDENCE mostró un 28% de beneficio, similar al obtenido en CREDENCE (3). Esto indica que los criterios de entrada en diferentes estudios deben ser similares para poder comparar los resultados obtenidos.

Bibliografía:

- 1.-Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2219-2229
- 2.-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
- 3.-Agarwal R, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, Ruilope LM, Boletis J, Toto R, Umpierrez GE, Wanner C, Wada T, Scott C, Joseph A, Ogbaa I, Roberts L, Scheerer MF, Bakris GL. Effects of canagliflozin versus finerenone on cardiorenal outcomes: exploratory post hoc analyses from FIDELIO-DKD compared to reported CREDENCE results. *Nephrol Dial Transplant.* 2022 Jun 23;37(7):1261-1269.
- 4.-Agarwal R, Tu W, Farjat AE, et al. Impact of Finerenone Induced albuminuria reduction on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2023; December 5; 176:000-000.