

Capítulo 5: Hipertensión arterial: IECA-ARA-finerenona, ¿otros fármacos antihipertensivos?

Chapter 5: High blood pressure: ACEI-ARA-finerenone, other antihypertensive drugs?

Gustavo Lavenia¹, Luis Melendrez Chas², Fabiana Dávila³, Ezequiel Forte⁴, Rafael Maldonado⁵, Susana Apoloni⁶, Adrián Pierangelo⁷, Josefina Destaville⁸

¹ Médico especialista en Nefrología y Medio Interno, Magíster en Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial, Director Médico de NEFRON y NEFROSUR, Rosario, Santa Fe, Argentina

² Médico especialista en Clínica Médica y Nutrición, Diplomado en Diabetes, Servicio de Diabetología, Clínica Olivos, Provincia de Buenos Aires, Argentina

³ Médica Nutricionista especializada en Diabetes, Médica del Servicio de Diabetes, Hospital Universitario, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Médico especialista en Cardiología, Miembro Titular SAC y *Fellow* SIAC, CENDIC (Centro Diagnóstico Cardiovascular) Concordia, Entre Ríos, Argentina

⁵ Médico especialista en Nefrología, Servicio de Nefrología y Trasplante, Clínica Privada Vélez Sarsfield, Córdoba, Argentina

⁶ Magíster en Diabetes, Médica especialista en Clínica Médica y Nutrición, especializada en Diabetes, Hospital Universitario Austral, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁷ Médico especialista jerarquizado en Nefrología, Coordinador del Servicio de Hemodiálisis de "Nefrología Lincoln" y "Centro de salud renal Villegas", Coordinador de Diálisis Peritoneal de RTS Junín, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁸ Médica Cardióloga, *Fellow* en Cardiometabolismo y ecografía Doppler vascular, Servicio de Cardiología, Sanatorio Finochietto, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Autor responsable: Gustavo Lavenia

E-mail: gustavommlavenia@yahoo.com.ar

Fecha de trabajo recibido: 20/3/24

Fecha de trabajo aceptado: 12/4/24

Conflictos de interés: El Dr. Gustavo Lavenia es miembro del equipo de oradores de los laboratorios Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk y AstraZenca, y brinda disertaciones para los laboratorios Baliarda y Elea. El Dr. Ezequiel Forte se desempeña como disertante para los laboratorios Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Bayer, Casasco y Novo Nordisk. El Dr. Rafael Maldonado se desempeña como disertante para los laboratorios AstraZeneca, Novartis y Bayer. La Dra. Susana Apoloni se desempeña como disertante para el laboratorio Boehringer Ingelheim. Los demás autores declaran que no existe conflicto de interés.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (25-32)

¿Cómo evaluar la presión arterial en los pacientes con enfermedad renal?

La hipertensión arterial (HTA) juega un rol capital en la enfermedad renal (ER), por lo cual la evaluación en forma precisa es esencial. La HTA puede acelerar la progresión de la ER, su presencia, por otro lado, puede dificultar el control adecuado de la presión arterial (PA) y esta combinación aumenta significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) en la población con ERC. La PA de consultorio (PAC) es necesaria, pero no suficiente en pacientes con ERC, por lo tanto, es

recomendable complementar la evaluación con automonitoreo de la PA (AMPA), monitoreo domiciliario de la PA (MDPA) y monitoreo ambulatorio de la PA (MAPA), según disponibilidad¹ (Tabla 1).

Un escenario particular es el paciente en tratamiento sustitutivo (hemodiálisis) donde la PA (pre, intra y pos) no es adecuada para indicar tratamiento y no se relaciona con resultados CV. El MAPA de 44 horas es la recomendación para tomar conductas terapéuticas que modifiquen el pronóstico CV en este contexto³.

Método de toma de la presión arterial	PAC	AMPA	MDPA	MAPA
Metodología	Medición estandarizada (reposo y sin la presencia del médico), 3 mediciones a intervalos de 1 minuto, dispositivos oscilométricos, pueden usarse equipos manuales	Dos mediciones (matinal y vespertina), al menos 7 días de registro	Medición estandarizada, registro protocolizado, equipos validados, 2 mediciones con intervalos de 1 minuto en 2 momentos (matinal y vespertina) Ideal 7 días, pero puede ser menos Debe descartarse el primer día y promediar el resto	Registro estandarizado, protocolizado que abarca las 24 h (incluye mediciones diurnas y nocturnas cada 15/30 minutos respectivamente)
Ventajas	Ampliamente disponible, bajo costo	Evalúa PA fuera de la consulta Valor predictivo superior a la PAC en la ERC	Mediciones no afectadas por efecto guardapolvo blanco	Es el mejor predictor de complicaciones CV Permite el registro del patrón <i>dipper/non dipper/riser/hiper dipper</i> y de presencia de HTA nocturna
Desventajas	No reproducible, no estandarización	No registra PA nocturna	No registra PA nocturna, aunque existen equipos disponibles en la actualidad que pueden realizarlo	Alto costo Poca tolerancia del paciente

Ver referencia 2.

PA: presión arterial; PAC: presión arterial de consultorio; AMPA: automonitoreo de la presión arterial; MDPA: monitoreo domiciliario de la presión arterial; MAPA: monitoreo ambulatorio de la presión arterial; ERC: enfermedad renal crónica; CV: cardiovascular; HTA: hipertensión arterial.

Tabla 1: Métodos de evaluación de la presión arterial en la enfermedad renal.

¿Qué metas de PA debemos lograr?

Los objetivos óptimos de PA en la ERC cambian de acuerdo con nuevas evidencias. En 2015, el estudio SPRINT finalizó tempranamente porque el análisis intermedio mostró que la rama de tratamiento intensivo de la presión arterial sistólica (PAS) <120 mmHg tenía un 25% menos de riesgo de eventos CV y un 27% menos de mortalidad por todas las causas, comparado con la rama estándar de PAS <140 mmHg. Dos temas para destacar son: primero, no se incluyeron pacientes con DM, y segundo la metodología para el registro de la PA que se usó en este estudio. La medición seguía un protocolo estricto, con equi-

pos validados y al menos tres mediciones promediadas, sin la presencia del observador⁴.

Algunos puntos a tener en cuenta son: los adultos con HTA y ERC deben ser tratados con un objetivo de PAS de <120 mmHg, cuando sea tolerado y la medición estandarizada de la PA sea en el consultorio. Para pacientes frágiles, baja expectativa de vida o hipotensión postural sintomática, se debe reducir menos intensivamente la PA⁵. En pacientes trasplantados renales los objetivos son de <130 mmHg para PAS y <80 mmHg para la presión arterial diastólica (PAD), siempre utilizando medición estandarizada de la PA (Tabla 2)⁶.

Guía consultada	Metas de PA	Notas
AHA/ACC 2017	PA objetivo <130/80 mmHg	Pacientes con ERC y aumento del riesgo CV, la elección del objetivo de PAS se basa en la no estandarización realizada en el estudio SPRINT
ESC/ESH 2018	PAS objetivo entre 130/139 mmHg PAD menor de 80 mmHg	Pacientes con ERC y DM <130 mmHg si es tolerado
KDIGO 2021	PAS <120 mmHg	La PAD importa en jóvenes, tener en cuenta que la ERC eleva la PA
ADA/KDIGO	PA objetivo (DM/HTA/riesgo CV alto) <130/80 mmHg PA objetivo (DM/HTA/riesgo CV bajo) <140/90 mmHg	Riesgo CV alto (riesgo de ASVCD a 10 años >15%) Riesgo CV bajo (riesgo de ASVCD a 10 años <15%)

AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology 2017⁷; ESC/ESH: European Society of Cardiology/European Society of Hypertension 2018⁸; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group²; ADA: American Diabetes Association⁹; PA: presión arterial; PAS: PA sistólica; PAD: PA diastólica; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial, CV: cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica.

Tabla 2: Metas de presión arterial en enfermedad renal crónica.

¿Cómo y con qué medicar para alcanzar dichas metas?

Las medidas no farmacológicas son la base del tratamiento de la HTA en los pacientes con ERC. Se recomienda la restricción del consumo de sal menor de 5 g/día (OMS), que es un equivalente a 2 g de Na diarios aproximadamente. Esta medida demostró reducir la PA y la albuminuria en pacientes con ERC².

El consumo de potasio (K+) está creando nuevos desafíos en investigación; su ingesta recomendada en pacientes con ERC necesita aún de ensayos clínicos específicos. Otras medidas no farmacológicas comprenden el descenso de peso, consejos dietarios, el ejercicio aeróbico, de resistencia e isométricos, y moderar el consumo de la ingesta de alcohol⁷.

Las medidas farmacológicas son el paso siguiente si no se logran los objetivos. Para pacientes con HTA, ERC y una excreción urinaria albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g (RAC), las guías KDIGO recomiendan un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de angiotensina II (ARA II) como agentes de primera elección, titulados a la máxima dosis tolerada por el paciente². Queremos destacar que el inicio de estos no está indicado en pacientes sin HTA.

IECA-ARA II

Esta recomendación se basa en múltiples ensayos clínicos. El estudio RENAAL en 1.513 pacientes con DM2 y ERC albuminúrica, losartán demostró que mejoró 16% el resultado compuesto de duplicación de creatinina sérica, requerimiento de terapia de reemplazo renal (ERCA) o muerte en comparación con el placebo⁸. En el Estudio IDNT con irbesartán⁹ y en el ensayo AASK¹⁰ se observaron resultados similares.

La mayoría de los pacientes con ERC requerirá asociaciones de fármacos para lograr un control adecuado de la PA, siendo el uso de combinaciones en una sola píldora de preferencia; al reducir la carga de comprimidos, se simplificará el tratamiento y el control de la PA¹¹.

Luego de iniciar IECA/ARA II se debe ajustar la dosis según estadio de ER, monitorear el nivel de creatininemia y K+. Se sugiere realizarlo dentro de los 7-14 días, considerándose un aumento de la creatinina sérica hasta un 30%, o caída de la TFG hasta un 25%, como valores aceptables, pero en grupos de alto riesgo de descompensación probable, el monitoreo debe continuar en forma cercana.

Si el nivel de K+ es mayor a 5 meq/lit, debe evaluarse si existen otras drogas o factores contribuyentes a dicha elevación. Si el valor es entre 5-5,5 meq/lit, debería disminuirse la dosis y volver a controlar y, en cambio, si es mayor a 5,5 meq/lit, deberá considerarse su suspensión. La incorporación de nuevos agentes reductores de K+, como el patirómero o ciclosilicato de circonio en la ERC avanzada, muestran hasta una reducción de 1 meq/lit con su uso.

La terapia de segunda línea puede incluir un bloqueante de los canales de calcio (BCC) o un diurético, siendo la segunda opción más apropiada para pacientes con signos o síntomas clínicos de congestión. En el estudio ACCOMPLISH, la combinación benazepril-amlodipina fue superior a la combinación benazepril-hidroclorotiazida para reducir los eventos CV en pacientes con HTA y alto riesgo CV.

Los BCC se clasifican en dos grupos: los dihidropiridínicos (nifedipina, amlodipina, felodipina, lercanidipina) y los no dihidropiridínicos (diltiazem, verapamil). Los dihidropiridínicos de acción prolongada, como la amlodipina o lercanidipina, son de preferencia.

Los diuréticos (DRT) son una buena estrategia para alcanzar las metas de PA adecuadas en pacientes con ERC. La torasemida (DRT de asa) es preferible sobre la furosemida ya que se puede administrar una vez al día y su efecto en la ERC es similar al de la furosemida administrada dos veces al día. Los DRT tiazídicos (hidroclorotiazida, bendroflumetazida) o TZD *like* (clortalidona, indapamida) eran históricamente no recomendados con TFGe <30 mL/min/1,73 m² por su ineficacia. El estudio CLICK desafió esta recomendación reduciendo la PA y la albuminuria en pacientes con HTA y ERC estadio 4¹².

La tercera línea en el algoritmo de tratamiento se completa con la combinación de los tres grupos mencionados.

La ERC es la primera causa de HTA resistente, por lo cual es probable que se requiera incorporar una cuarta droga. En estos pacientes, el ensayo PATHWAY-2, que excluyó a aquellos con una TFGe <45 mL/min/1,73 m² (espironolactona versus placebo, bisoprolol y doxazosina), demostró que la adición de espironolactona a la terapia antihipertensiva de base es superior al placebo, y también superior a la doxazosina o bisoprolol en la reducción de la PAS en el hogar durante 12 semanas. Basándose en gran parte en estos datos de ensayos clínicos, las pautas recomiendan a la espironolactona como el agente de cuarta línea para el tratamiento de la

HTA resistente, desaconsejando su uso en pacientes con TFGe <45 mL/min/1,73 m² y una concentración sérica de K⁺ >4,5 meq/lit¹³.

La combinación de un IECA con un ARA II esta contraindicada, así como también cualquiera de estas drogas con aliskiren (inhibidor directo de la renina).

Los betabloqueantes (BB) no se recomiendan para su uso como monoterapia o como agentes de primera línea en el tratamiento de la HTA no complicada. Indicaciones específicas para su uso incluyen: IC con fracción de eyección reducida, angina y fibrilación auricular, o después de un IAM. También pueden ser útiles para el tratamiento de la HTA resistente, cuando la espironolactona está contraindicada o no se tolera⁷.

Un punto de debate fue si se deben interrumpir los bloqueantes del sistema renina angiotensina aldosterona (BSRAA) en etapas avanzadas de la ERC. En el estudio STOP-ACEi se asignaron al azar a 411 pacientes con ERC avanzada y progresiva para que suspendieran o continuaran la terapia con BSRAA. Durante 3 años de seguimiento no hubo diferencia en la disminución de la TFG en los grupos de suspensión y continuación. Aunque la proporción de pacientes que progresó a ERCA no difirió significativamente entre los dos grupos, se observó una tendencia hacia un peor resultado en aquellos que suspendieron los BSRAA, incluyendo una tendencia hacia un inicio de tratamiento sustitutivo¹⁴.

¿Esta medida farmacológica demostró prevenir la aparición de enfermedad renal diabética?

El uso de IECA, ARAII y ARM demostraron controlar la PA y la proteinuria.

El estudio BENEDICT, que incluyó 1.204 pacientes, evaluó la eficacia de trandolapril, verapamilo y la combinación de ambos comparado con placebo en la prevención de la microalbuminuria en pacientes con HTA, DM2 y normoalbuminuria. Demostró que la nefropatía diabética se puede prevenir con la terapia con trandolapril y que el efecto no se ve potenciado por la combinación de la terapia con BCC no dihidropiridínicos¹⁵.

El tratamiento con IECA o BRA e inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT-2) reducen la progresión de la enfermedad renal diabética (ERD). Sin embargo, persiste un riesgo residual renal relacionado con la sobreactivación del receptor mineralocorticoideo (RM) promoviendo inflamación y fibrosis. A diferencia de la espironolactona y la eplerenona, la finerenona demostró

enlentecer la progresión de la ERD en pacientes que reciben BSRAA, según los resultados de estudios como FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD y el análisis combinado de ambos estudios FIDELITY. El efecto protector de la finerenona se relacionaría con una disminución de la fibrosis y la inflamación a nivel renal, más allá del control de la PA, proporcionando beneficios adicionales a los BSRAA^{16,17}.

¿Esta medida demostró tratar la albuminuria?

Los BSRAA comprobaron sus efectos sobre resultados renales, como duplicación de la creatinina sérica, prevención de la progresión de micro a macroalbuminuria y remisión de micro a normoalbuminuria utilizando dosis máximas toleradas¹⁸.

El estudio MICRO-Hope, un subestudio del estudio HOPE, incluyó 3.577 sujetos mayores de 55 años con DM2 (81 con DM1) asignados al azar para recibir ramipril o placebo durante 5 años. Produjo una reducción del 24% en la nefropatía en todos los subgrupos, independientemente de la edad, el sexo y el uso de BB, aspirina o agentes hipolipemiantes¹⁹.

El estudio RENAAL mostró que el losartán redujo el riesgo de ERCA en un 28%, 25% el riesgo de duplicar creatinina sérica y disminución del 35% del nivel de proteinuria. En este estudio con pacientes que tenían proteinuria de alto grado e insuficiencia renal establecida y se encontraban en fase más avanzada, el losartán logró niveles más bajos de proteinuria y tasas más bajas de disminución de la TFG, difiriendo la llegada a ERCA en aproximadamente 2 años⁸.

¿Esta medida demostró tratar la caída del filtrado?

El inicio del tratamiento con IECA se aplica solo a ERC estadio (E) E1-E4. Aún no existe ningún IECA con evidencia sobre su uso en ERC E5²⁰. En DM y ERC E3-E4, RAC A3 (corresponde valor ≥ 300 mg/g), existe evidencia sólida que respalda el tratamiento con BSRAA por sus efectos renoprotectores, pero no evitan la progresión a ERCA²¹.

Pocos estudios han comparado directamente los efectos renoprotectores de IECA y ARA II en personas con DM2. En 2005 se publicó un estudio demostrando que telmisartán no resultó inferior a enalapril en renoprotección a largo plazo (reducción de 17,5 ml/min/1,73 m² y 15 ml /min/1,73 m² respectivamente), tampoco mostró diferencia significativa en la excreción de albúmina urinaria²².

Sin embargo, esos estudios no informaron resultados renales importantes, como diálisis a largo plazo u hospitalización por lesión renal aguda, y el tamaño de su muestra fue relativamente limitado.

Los estudios IDNT y RENAAL⁸ demostraron eficacia para proteger contra la progresión de la nefropatía en DM2, protección independiente de la reducción de la PA que provoca²³.

Otro estudio que incluyó 34.043 pacientes comparó la efectividad de IECA versus ARA II evaluando los resultados renales en pacientes con DM en una cohorte de 15 años de seguimiento. Los IECA y los ARA II mostraron que ambos tienen efectos renoprotectores similares. En comparación con la terapia con ARA II, la terapia con IECA mostró un riesgo significativamente menor de diálisis a largo plazo con los participantes con ECV (HR 0,80) o ERC (HR 0,81)²².

¿Esta medida previene o trata las complicaciones CV?

El impacto en los beneficios renales (caída de la TFGe y albuminuria) de las estrategias farmacológicas analizadas demostró prevenir las complicaciones CV.

En un metaanálisis realizado en 2018 -que incluyó 26 estudios aleatorizados, comparando IECA/ARA II versus placebo en 10.378 pacientes con DM2 y albuminuria, con un seguimiento de 2,3 años- se evaluó el ingreso a diálisis y en forma secundaria, injuria renal aguda, hospitalización por hiperkalemia, todas las causas de muerte y muerte CV y no CV. Mostró que el beneficio CV observado no evidenció diferencia significativa entre el tratamiento con IECA o ARA II²⁵.

¿Esta medida tiene evidencia de protección renal en personas con ERC sin DM?

Los IECA o los ARA II son los agentes antihipertensivos mejor estudiados que proporcionan protección renal y CV significativa para los pacientes con ERC, y son recomendación de primera línea para pacientes con ERC no diabética, especialmente aquellos con proteinuria. En las guías de práctica clínica KDIGO, se recomiendan en el caso de presentar RAC moderada a severa E1-E4, A2 (30-<300 mg/g) y A3 (\geq 300 mg/g) sin DM (IB), o bien si no presenta RAC E1-E4, A1 (<30mg/g) (IIC)².

Finerona: ¿cuál es la evidencia de su uso y beneficios en DM2?

La finerenona es un antagonista de los receptores de mineralocorticoides no esteroideos

(ARM), altamente selectivo con efecto antiinflamatorio y antifibrótico; con importancia por sus resultados en estudios con DM, tiene un efecto, aunque menor que otros ARM esteroideos, sobre la PA. Otros ARM esteroideos, como espironolactona, tienen alta potencia y baja selectividad por el receptor mineralocorticoideo (RM), mientras que eplerenona tiene baja potencia y selectividad media por el RM. Por este motivo, nos parece importante destacar sus beneficios y la evidencia científica que respalda su utilización. Es el único aprobado para ERC-DM, siendo su indicación precisa utilizarla en adultos con ERC categoría E3 o E4 con RAC A2 o A3 (>30 o \geq 300 mg/g) asociada a DM2. Aunque la finerenona una vez iniciada se puede mantener hasta que la TFG caiga por debajo de 15ml/min/1,73m², no se recomienda iniciarla si la TFG <25ml/min/1,73m² por falta de datos clínicos. La dosis objetivo-recomendada de finerenona es de 20 mg una vez al día, que es la dosis máxima recomendada. El K⁺ sérico y la TFG se deben medir antes del inicio, a las 4 semanas realizar un control, y al reinicio o aumento de dosis de finerenona (estos valores determinarán si se inicia con 10 mg o 20 mg/día y su progresión a la dosis máxima).

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad, el peso corporal, o la presencia de insuficiencia hepática leve o moderada; además, otra ventaja de la finerenona es que requiere una sola toma al día. En cambio, no se recomienda su uso en casos de insuficiencia hepática grave por falta de datos clínicos²⁶.

En el estudio FIDELIO-DKD con finerenona, se redujo la PAS en promedio de 3,7 mmHg al cuarto mes de tratamiento por lo que su efecto anti HTA es leve, pero puede sumarse al resto de las drogas utilizadas como esquema terapéutico²⁷. La espironolactona y eplerenona tienen un efecto sobre la proteinuria al igual que la finerenona.

Existe evidencia que el tratamiento con finerenona reduce la albuminuria en personas con DM2 y ERD¹⁷. En el estudio *ARTS-Diabetic Nephropathy* (ARTS-DN) a 90 días, la finerenona demostró reducción dosis dependiente de la RAC, resultando significativo a partir de 7,5 mg/día (p=0,004) y para dosis de 10, 15 y 20 mg (p=0,001)²⁸.

En el estudio FIDELIO, finerenona se asoció a una reducción del 31% en la RAC basal a los 4 meses versus placebo (HR 0,69; IC 95% 0,66-0,71). A su vez, durante el estudio se mantuvo esta relación más baja en los tratados con la droga²⁹.

En el estudio FIGARO-DKD, la incidencia del

objetivo secundario (falla renal, disminución sostenida de al menos 40% en la TFGe desde el inicio o muerte por causa renal) no fue significativamente diferente en el grupo tratado con finerenona (9,5%) versus placebo (10,8%) (HR 0,87; IC 95% 0,76-1,01). Sin embargo, la reducción en la RAC al cuarto mes fue 32% mayor en los que recibieron el fármaco versus placebo (HR 0,68; IC 95% 0,65-0,70)^{29,30}.

FIDELITY resulta del análisis combinado de las poblaciones de FIDELIO y FIGARO incluyéndose 13.026 pacientes con una mediana de edad de 65 años, 70% hombres, con BSRAA, 46% con historia de ECV y según las categorías de riesgo de ERD por KDIGO, 48% tenía muy alto riesgo y 41% alto riesgo. La mediana de seguimiento fue de 3 años. El cambio en la RAC a los 4 meses fue 32% menor con finerenona versus placebo (HR 0,68; 0,66-0,70), manteniéndose a lo largo del estudio³¹.

El tratamiento con finerenona en personas con DM2 y ERD se asoció con menor deterioro de la TFGe. El estudio ARTS-DN analizó la incidencia de la declinación de la TFGe $\geq 30\%$, $\geq 40\%$ y $\geq 50\%$ con distintas dosis de finerenona comparado con placebo. La incidencia de caída de la TFGe $\geq 30\%$ fue similar para placebo para todas las dosis de la droga y para una declinación $\geq 40\%$ fue también semejante al grupo placebo y finerenona 1,25- 2,5- 5- 7,5 -10 -15 -20 mg/día. No hubo casos de disminuciones de la TFGe de al menos el 57%^{16,31}.

En el estudio FIDELIO la incidencia del objetivo compuesto primario (falla renal, disminución sostenida de al menos 40% en la TFGe desde el inicio o muerte por causa renal), evaluado según el tiempo transcurrido hasta el evento, fue menor en los que recibieron finerenona (17,8% finerenona versus 21,1% placebo) con un HR 0,82 (p=0,001). Un objetivo secundario analizado fue un compuesto de tiempo hasta la primera aparición de insuficiencia renal, una disminución sostenida de al menos el 57% en la TFGe desde el inicio durante 4 semanas o más, o muerte renal, observándose una menor incidencia del mismo en el grupo finerenona (8,9% versus 11,5% con placebo), respectivamente (HR 0,76)²⁹.

En FIDELITY, la finerenona disminuyó en un 23% el riesgo del objetivo renal compuesto de falla renal, reducción sostenida $\geq 57\%$ de la TFGe desde basal a las 4 semanas o muerte renal (HR 0,77; p=0,0002), y en un 25% el objetivo

renal compuesto que incluyó falla renal, reducción sostenida $\geq 40\%$ de la TFGe o muerte renal (HR 0,85; p=0,0004). Se halló una reducción del 30% del riesgo en la declinación de la TFGe $\geq 57\%$ (HR 0,70; p<0,0001), del 25% en el deterioro de la TFGe $\geq 40\%$ (HR 0,85; p=0,0004) y del 20% en el ingreso a diálisis (HR 0,80; p=0,040)³¹.

El estudio FIDELIO-DKD observó una reducción significativa del objetivo final secundario, un compuesto de muerte CV, IAM no fatal, ACV no fatal e internaciones por IC (HR 0,86; IC 95% 0,75-0,99; p=0,03)²³.

En el estudio FIGARO-DKD, finerenona redujo de manera significativa el objetivo final (HR: 0,87; IC 95%: 0,76-0,98; p=0,03) a expensas de una mayor reducción en el número total de internaciones por IC²⁴.

Posteriormente, en el estudio FIDELITY se realizó un análisis combinado de los estudios FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD con objetivo de lograr una estimación más robusta de los resultados de ambos estudios. Finerenona 10 o 20 mg/día demostró una reducción significativa del 14% en el riesgo de desarrollar la variable combinada de muerte CV, IAM no fatal y ACV no fatal³¹.

Como describimos previamente, la finerenona es útil en pacientes con ERC y DM2, y actualmente se ha incorporado a la guía de DM y ECV de la ESC con indicación IA. En los pacientes con ERC sin DM aún no contamos con evidencia que sustente su indicación. En fase III en ERC no diabética existe el FIND-CKD, un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que los investigadores evaluarán la tasa media de cambio en la pendiente de la TFG de referencia a 32 meses (en curso, resultados esperados para 2026)³².

De acuerdo con los resultados de estos estudios, las guías de la *American Diabetes Association 2023 (ADA)*³³, de la *American Association of Clinical Endocrinology (AACE)*³⁴ y el Consenso 2022 entre la ADA y la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*⁶ recomiendan el tratamiento con finerenona en personas con DM2 y ERD para mejorar metas CV y reducir la progresión de la ERD. Es importante aclarar que los estudios FIDELIO, FIGARO y FIDELITY analizaron pacientes con ERD en estadios 2 a 4 según FG, y A2 y A3 según guías KDIGO, por lo que la evidencia de la finerenona en el tratamiento de la albuminuria y la caída del FG debe limitarse a personas con DM2 con estas características.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hebert SA, Ibrahim HN. Hypertension management in patients with chronic kidney disease. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2022;18(4):41-49.
2. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021 Mar;99(3S):S1-S87.
3. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro C, et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertens* 2017 Apr;35(4):657-676.
4. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
5. Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
6. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, Rosas SE, Rossing P, Bakris G. 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 Dec 1;45(12):3075-3090. doi: 10.2337/dci22-0027.
7. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison-Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):e13-e115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065. Epub 2017 Nov 13. Erratum in: *Hypertension* 2018 Jun;71(6):e140-e144. PMID: 29133356.
8. Brenner MB, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, et al. RENAAL Study Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345:861-869. doi: 10.1056/NEJMoa011161.
9. Rodby RA, Rohde RD, Clarke WR, Hunsicker LG, Anzalone DA, Atkins RC, Ritz E, Lewis EJ. The Irbesartan type II diabetic nephropathy trial: study design and baseline patient characteristics. For the Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000 Apr;15(4):487-97. doi: 10.1093/ndt/15.4.487.
10. Sica DA. The African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) trial: what more have we learned? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003 Mar-Apr;5(2):159-67. doi: 10.1111/j.1524-6175.2003.01924.x.
11. Damianaki A, Polychronopoulou E, Wuerzner G, et al. New aspects in the management of hypertension in patients with chronic kidney disease not on renal replacement therapy. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2022;29:125-135. Doi: 10.1007/s40292-021-00495-1.
12. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, Tu W. Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021 Dec 30;385(27):2507-2519.
13. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. 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(10008):2059-2068. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
14. Bhandari S, Ives N, Brettell EA, Valente M, Cockwell P, Topham PS, et al. Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial. *Nephrol Dial Transplant* 2016 Feb;31(2):255-61. doi: 10.1093/ndt/gfv346.
15. Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol* 2006 Apr;17(4 Suppl 2):S90-7.
16. González-Juanatey JR, Górriz JL, Ortiz A, Valle A, Soler MJ, Facila L. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. *Ann Med* 2023 Dec;55(1):502-513. doi: 10.1080/07853890.2023.2171110.
17. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, et al. Blood pressure and cardiorenal outcomes with finerenone in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Hypertension* 2022 Dec;79(12):2685-95.
18. Strippoli GFM, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18;2006(4):CD006257.
19. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000 Jan 22;355(9200):253-9.
20. 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):S1-87.
21. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Summary of revisions: Standards of Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care* 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S5-9.
22. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004 Nov 4;351(19):1952-61.
23. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 sept 20;345(12):851-860.
24. Wu HY, Peng CL, Chen PC, Chiang CK, Chang CJ, Huang JW, et al. Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers for major renal outcomes in patients with diabetes: a 15-year cohort study. *PLoS One* 2017 May 15;12(5):e0177654.
25. Wang K, Hu J, Luo T, Wang Y, Yang S, Qing H, Cheng Q, Li Q. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality and renal outcomes in patients with diabetes and albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(3):768-779.
26. Górriz JL, Gonzales-Juanatey JR, Facila L, Soler MJ, Valle A, Ortiz A. Finerenona: completando el abordaje del paciente con enfermedad renal y diabetes. *Rev Nefrol* 2023;43(4):386-398.
27. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al.; 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. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
28. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015 Sep 1;314(9):884-94.
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* 2020 Dec 3;383(23):2219-29.

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 Dec 9;385(24):2252-63.
31. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. 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):474-84.
32. ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05047263>.
33. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al, on behalf of the American Diabetes Association. Introduction and methodology: Standards of Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care* 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S1-S4. doi: 10.2337/dc23-Sint.
34. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: developing a diabetes mellitus comprehensive care plan-2022 Update. *Endocr Pract* 2022 Oct;28(10):923-1049.