

¿Mejora la finerenona el pronóstico cardiovascular de pacientes con nefropatía diabética?

Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation*. 2021;143:540-52.

Análisis Crítico: Judith Martins¹, Hanane Bouarich²

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Madrid

NefroPlus 2021;13(1):45-48

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Objetivo

Evaluar el efecto de la finerenona (antiminerlocorticoide no esteroideo) en el pronóstico cardiovascular de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y diabetes mellitus de tipo 2 (DM2).

■ Tipo de diseño y seguimiento

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, multicéntrico, dirigido por eventos. Realizado desde septiembre de 2015 hasta junio de 2018, con un seguimiento de 2,6 años. Registrado en Clinicaltrials.gov (NCT02545049).

■ Asignación

Los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria en una proporción 1:1 y estratificados en función de la región geográfica de procedencia, filtrado glomerular estimado (FGe) CKD-EPI (25-<45, 45-<60 y ≥60 ml/min) y grado de albuminuria/creatinina (<300 o ≥300 mg/g)

■ Enmascaramiento

Doble ciego.

■ Ámbito

Multicéntrico e internacional con 5.734 pacientes reclutados en 48 centros.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Pacientes ≥18 años.
- Diagnóstico de diabetes mellitus de tipo 2 según la definición de la American Diabetes Association.
- Diagnóstico de nefropatía diabética con, al menos, uno de los criterios siguientes: albuminuria elevada persistente, definida como cociente albúmina/creatinina en la orina (≥30 y <300 mg/g) y FGe (CKD-EPI) ≥25-<60 ml/min, o albuminuria muy elevada persistente (definida como cociente albúmina/crea-

tinina en la orina ≥300 y <5.000 mg/g) y FGe (CKD-EPI) ≥25-75 ml/min.

- Tratamiento previo durante, al menos, 4 semanas antes a la visita de selección bien con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) a la dosis máxima tolerada autorizada.
- Potasio sérico (K⁺) ≤4,8 mEq/l.

■ Criterios de exclusión

- Nefropatía no diabética confirmada.
- Hipertensión arterial no controlada.
- Diagnóstico clínico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida y síntomas persistentes [(clase II-IV de la New York Heart Association (NYHA)].
- Tratamiento con diálisis por fracaso renal agudo en las 12 semanas anteriores.
- Trasplante renal previo o programado en los 12 meses siguientes.
- Hemoglobina glucosilada (HbA1c) >12%.

■ Intervenciones

De los 5.734 pacientes inicialmente distribuidos al azar, se excluyó a 60 por no cumplir las normas de buenas prácticas clínicas y quedaron finalmente 5.674 para el análisis final. Se distribuyeron al azar de la siguiente manera:

- Grupo de tratamiento con finerenona oral (n = 2.833). La dosis inicial del fármaco dependía del FGe en la visita de selección. Dosis: 10 mg si FGe 25-<60 ml/min o 20 mg si FGe ≥60 ml/min. Se permitía un aumento de la dosis en visitas posteriores si el nivel de K⁺ ≤4,8 mEq/l y la reducción del FGe era inferior al 30% del último control realizado. Se permitía la reducción gradual o la interrupción del fármaco del estudio en cualquier momento por razones de seguridad.
- Grupo de placebo (n = 2.841).

■ Variables del estudio

Variable principal (variable cardiovascular)

Tiempo transcurrido hasta la primera aparición del criterio de valoración compuesto de muerte cardiovascular (CV) o acontecimiento cardiovascular no mortal (infarto de miocardio, ictus u hospitalización por insuficiencia cardíaca).

Variable secundaria (variable renal)

Tiempo transcurrido hasta la aparición del siguiente criterio de valoración compuesto: aparición de insuficiencia renal, reducción mantenida del FGe $\geq 40\%$ respecto al periodo basal durante, al menos, 4 semanas o muerte por causas renales.

Otras variables

- Tiempo transcurrido hasta la hospitalización por cualquier causa.

- Tiempo transcurrido hasta la muerte por cualquier causa.
- Variación en cociente albúmina/creatinina en orina respecto al periodo basal hasta el mes 4.

■ Análisis estadístico

Se realizó una prueba de rango logarítmico para obtener la diferencia en función de la supervivencia con finerenona comparada con placebo, estratificada por los factores de estratificación de región, tipo de albuminuria, categoría de FGe y antecedentes de enfermedad cardiovascular.

■ Promoción

BAYER Healthcare.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se distribuyó al azar a 5.674 pacientes. Solo en 18 pacientes (0,3%) se desconocía si vivían al final del estudio o no. De los pacientes incluidos en el análisis, 2.605 tenían enfermedad cardiovascular (ECV) previa: 1.303 (46%) de los tratados con finerenona y 1.302 (45,8%) de los que recibieron placebo.

En comparación con los pacientes sin ECV previa, los pacientes con ECV eran, en su mayoría, varones, de raza blanca, de mayor edad y con diabetes mellitus de más larga evolución.

La HbA1C, índice de masa corporal, tensión arterial y FGe basal fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, el cociente albúmina/creatinina en orina fue mayor en los pacientes que recibieron placebo.

Ambos grupos se diferenciaron también en el tratamiento concomitante y el uso de β -bloqueantes, antiagregantes plaquetarios y estatinas fue mayor en el grupo con ECV previa.

El tiempo de seguimiento en ambos grupos fue similar: con ECV, 2,57 años y sin ECV, 2,66 años.

Efecto sobre el pronóstico cardiovascular

Los pacientes que recibieron finerenona tuvieron mejor pronóstico cardiovascular (tabla 1).

Tabla 1. Efectos sobre el pronóstico cardiovascular

	Finerenona (n = 2.833)	Placebo (n = 2.841)	Hazard ratio (intervalo de confianza del 95%)	Valor de p de la interacción
Evento cardiovascular	367 (13%)	420 (14,8%)	0,86 (0,75-0,99)	0,034
Muerte cardiovascular	128 (4,5%)	150 (5,3%)	0,86 (0,68-1,08)	
Infarto de miocardio	70 (2,5%)	87 (3,1%)	0,80 (0,58-1,09)	
Ictus	90 (3,2%)	87 (3,1%)	1,03 (0,76-1,38)	
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	139 (4,9%)	162 (5,7%)	0,86 (0,68-1,08)	

El efecto de la finerenona sobre el pronóstico CV se mantuvo independientemente de la ECV previa (valor de p de la interacción: 0,85) y fue coherente en los distintos grupos según área geográfica, edad, sexo y media de HbA1c. El efecto también se mantuvo en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca (valor de p de la interacción: 0,33).

Efecto sobre el pronóstico renal

- El criterio de valoración compuesto renal (aparición de insuficiencia renal, reducción mantenida del FG_e \geq 40% respecto al periodo basal durante, al menos, 4 semanas o muerte por causas renales) fue menor en el grupo tratado con finerenona que con placebo. Los resultados fueron más favorables en el grupo con antecedentes de ECV que en aquellos sin historia previa de ECV ($p = 0,016$). No se observó heterogeneidad entre los subgrupos de pacientes con ECV (ictus, enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica y antecedentes de insuficiencia cardiaca) ($p = 0,83$). El riesgo de evento renal se redujo el 34% [hazard ratio (HR) 0,6 (0,54-0,81)] en el grupo tratado con ECV previa frente al 11% [HR: 0,89 (0,75-1,00)] en los pacientes sin ECV previa.
- Albuminuria: la disminución de la albuminuria fue mayor en el grupo tratado con finerenona e independiente de la ECV previa.
- Caída del FG_e: desde el mes 4 hasta el final del estudio fue menor en el grupo tratado con finerenona que con placebo.

Efectos secundarios

La incidencia de efectos secundarios fue similar en ambos grupos (finerenona y placebo) e independiente de la ECV previa (86,3% en el grupo de finerenona y 87,2% en el grupo de placebo en pacientes con ECV previa frente a 88,1 y 87,8%, respectivamente, en pacientes sin ECV previa). La incidencia de hiperpotasemia fue mayor en el grupo tratado con finerenona (22,1 frente a 16,7% en los pacientes con ECV previa y 23,5 frente a 15,1% en el grupo sin ECV previa).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que, en pacientes con ERC y DM2, la finerenona tiene efectos beneficiosos sobre los eventos cardiovasculares y renales, y que dicho beneficio es independiente de la existencia de enfermedad cardiovascular previa o no. Por tanto, este fármaco podría utilizarse en prevención primaria y secundaria en pacientes con ERC y DM2.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los pacientes con ERC y DM2 son considerados población de altísimo riesgo cardiovascular. Existe evidencia de que la aldosterona está implicada en la remodelación vascular y la función endotelial, y que contribuye a la progresión de la insuficiencia cardiaca, así como del daño renal¹. En modelos animales, la aldosterona y la activación del receptor mineralocorticoide (RM) promueven aumento de la inflamación y de fibrosis con el daño subsiguiente en órganos como el corazón, los riñones y la vasculatura. La finerenona es un nuevo antagonista selectivo del RM, no esteroideo. Estudios preclínicos confieren a la finerenona mayor potencial antiinflamatorio y antifibrótico frente a otros antagonistas del RM, como la eplerenona, y, por ende, mayor protección cardiovascular². En estudios clínicos en fase II, la finerenona ha mostrado reducir la mortalidad e ingresos por insuficiencia cardiaca en comparación con eplerenona, en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida (IC-FER)³.

El estudio FIDELIO-DKD⁴, recientemente publicado, es un ensayo clínico aleatorizado de fase III, doble ciego y controlado con placebo, que investiga el efecto de finerenona sobre los resultados renales y cardiovasculares en pacientes con ERC y DM2 que estuvieran tratados con inhibidores del sistema renina-angiotensina a dosis óptimas, aunque están excluidos los pacientes con IC-FER sintomática. Comparada con placebo, la finerenona redujo el objetivo renal combinado y el objetivo secundario cardiovascular combinado. En el subestudio presentado ahora se pone el foco en los resultados cardiovasculares y el efecto de finerenona en pacientes con y sin ECV previa. La finerenona demostró beneficio en reducir el objetivo cardiovascular combinado, sin detectarse diferencias en su efecto en función de si los pacientes habían tenido ECV o no. Los autores inciden en que se observó una reducción en cada uno de los componentes individuales del objetivo cardiovascular combinado, salvo en el ictus, y que esto pudo deberse al modesto efecto sobre la presión arterial que tiene el fármaco comparado con otros antagonistas del RM. En este sentido, sugieren que esos efectos beneficiosos observados de la finerenona no puedan justificarse únicamente por un efecto puramente hemodinámico, al interferir con la reabsorción de sodio y la subsiguiente retención de volumen, sino que probablemente intervengan otros mecanismos de tipo antiinflamatorio y antifibrótico a nivel cardiovascular y renal.

La incidencia de eventos adversos graves en el estudio fue similar en ambos grupos, aunque, como cabía esperar, la incidencia de hiperpotasemia fue más frecuente en el grupo de tratamiento con finerenona en comparación con el de placebo, pero en general con una baja incidencia de suspensión permanente del tratamiento por este motivo.

El presente estudio es el primero en la bibliografía en demostrar el beneficio cardiovascular y renal de un antagonista selectivo del RM no esteroideo (finerenona) en pacientes con ERC y DM2, independientemente de la presencia de ECV o no, aunque se hubiera excluido los pacientes con IC-Fer sintomática. Sin duda, estos hallazgos suponen un importante avance en el tratamiento de este tipo de pacientes. Los resultados de FIGARO-DKD que investiga el efecto de finerenona sobre la morbimortalidad cardiovascular en DM2 con ERC en estadios menos avanzados que en FIDELIO podrían proporcionar más datos acerca del beneficio cardiovascular y renal observado con finerenona. Será muy interesante también conocer los resultados que se obtienen con este nuevo antagonista de RM en esa misma población de pacientes, pero con fallo cardíaco crónico, y si este fármaco ocupará finalmente el lugar de los otros antagonistas de RM utilizados actualmente en la clínica.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coinciden con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Protección cardiovascular y renal

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Prevención cardiovascular. Finerenona. Antagonista selectivo del receptor mineralocorticoide no esteroideo. Enfermedad renal crónica. Diabetes mellitus de tipo 2.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores firmantes del artículo tiene ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calhoun DA. Aldosterona and cardiovascular disease: smoke and fire. *Circulation*. 2006;114:2572-4.
2. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J*. 2021;42:152-61.
3. Filippatos G, Anker SD, Bohm M, Gheorghide M, Kober L, Krum H, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2016;37:2105-14.
4. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope L, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:2219-29.