



## Revisión

# Finerenona: completando el abordaje del paciente con enfermedad renal y diabetes

Jose Luis Górriz<sup>a,\*</sup>, José Ramón González-Juanatey<sup>b</sup>, Lorenzo Facila<sup>c</sup>, María José Soler<sup>d</sup>, Alfonso Valle<sup>e</sup> y Alberto Ortiz<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, Valencia, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela, Centro de investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Santiago de Compostela, España

<sup>c</sup> Servicio de Cardiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>d</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Cardiología, Hospital La Salud, Valencia, España

<sup>f</sup> Servicio de Nefrología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Palabras clave:

Albuminuria  
Enfermedad renal crónica  
Fibrosis  
Finerenona  
Inflamación  
Diabetes

## R E S U M E N

A pesar de los tratamientos actuales, que incluyen los inhibidores del sistema renina angiotensina y los inhibidores SGLT2, el riesgo de progresión de la enfermedad renal en los sujetos con diabetes y enfermedad renal crónica (ERC) continúa inaceptablemente alto. La patogenia de la ERC en el paciente con diabetes es compleja e incluiría factores hemodinámicos, metabólicos y de inflamación y fibrosis. La finerenona es un antagonista no esteroideo altamente selectivo del receptor mineralocorticoide que, a diferencia de los tratamientos actuales, podría disminuir directamente la inflamación y la fibrosis, aportando un valor añadido al abordaje de estos pacientes. De hecho, la finerenona disminuye la albuminuria y enlentece la progresión de la ERC en personas con diabetes. La presente revisión aborda el mecanismo de acción de la finerenona, los resultados de ensayos clínicos recientes y la integración en práctica clínica de la nefroprotección y cardioprotección de la finerenona en el abordaje terapéutico integral del paciente diabético con ERC.

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Finerenone: Towards a holistic therapeutic approach to patients with diabetic kidney disease

## A B S T R A C T

Despite current treatments, that include renin angiotensin system blockers and SGLT2 inhibitors, the risk of renal disease progression among patients with diabetes and chronic kidney disease (CKD) remains unacceptably high. The pathogenesis of CKD in patients with diabetes is complex and includes hemodynamic and metabolic factors, as well as inflammation

### Keywords:

Albuminuria  
Chronic kidney disease

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jlgorriz@gmail.com](mailto:jlgorriz@gmail.com) (J.L. Górriz).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.09.002>

0211-6995/© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Fibrosis  
Finerenone  
Inflammation  
Diabetes

and fibrosis. Finerenone is a nonsteroidal highly selective mineralocorticoid antagonist that, in contrast to current therapies, may directly reduce inflammation and fibrosis, supporting an added value in the management of these patients. In fact, finerenone decreased albuminuria and slowed CKD progression in persons with diabetes. We now review the mechanisms of action of finerenone, the results of recent clinical trials and a practical approach to integrate the kidney and cardiovascular protection afforded by finerenone in the routine care of patients with diabetes and CKD.

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introducción

Se calcula que, en el año 2021, 537 millones de sujetos entre 20 y 79 años tenían diabetes mellitus en todo el mundo (uno de cada 10, aproximadamente). Además, la diabetes fue responsable de 6,7 millones de muertes y se asoció con unos gastos sanitarios muy elevados, principalmente relacionados con las complicaciones asociadas a la enfermedad. Sin embargo, tanto por el envejecimiento de la población, como por los hábitos de vida (sedentarismo y sobrepeso/obesidad), se estima que estas cifras aumentarán hasta los 783 millones de personas en 2045.<sup>1</sup> Por otra parte, 850 millones de personas tienen enfermedad renal crónica (ERC), en España uno de cada 6 adultos, y se estima que antes de fin de siglo uno de cada 4 españoles tendrá ERC y se convertirá en la segunda causa de muerte tras el Alzheimer<sup>2,3</sup>. Aproximadamente 2 de cada 5 pacientes con diabetes tienen ERC, y cerca del 40% de los casos de ERC terminal son atribuibles a la diabetes<sup>4</sup>.

Aunque tanto la diabetes como la ERC disminuyen por sí solas la expectativa de vida, cuando ambas condiciones concurren esta reducción es mucho mayor. Así, en pacientes con diabetes y ERC temprana la expectativa de vida disminuiría en 16 años<sup>5</sup>. La albuminuria persistente aislada basta para diagnosticar ERC, ya que aumenta el riesgo de presentar complicaciones renales, cardiovasculares y muerte<sup>6</sup>. De hecho, la albuminuria hace perder una función clave de los riñones, la producción de la proteína anti-envejecimiento Klotho, mucho antes de que disminuya el filtrado glomerular. La pérdida de Klotho causa hiperaldosteronismo y envejecimiento acelerado caracterizado por hipertrofia, fibrosis cardíaca y calcificación vascular<sup>7,8</sup>.

Varios factores, incluyendo la hiperglucemia, la hipertensión arterial, las alteraciones del metabolismo lipídico, la activación del sistema renina-angiotensina (SRA) y la inflamación se han relacionado con el desarrollo de las complicaciones microvasculares de los pacientes con diabetes<sup>3</sup>. Asimismo, tanto la aldosterona como la sobreactivación del receptor mineralocorticoide (RM) participan en el desarrollo y la progresión de la ERC. La finerenona, un nuevo antagonista no esteroideo del RM, no solo disminuye la proteinuria en personas con diabetes tipo 2 (DM2) y ERC, sino también parece que enlentecería la progresión de la ERC<sup>9,10</sup>.

En la presente revisión se analizan los efectos de la finerenona en el abordaje del paciente con DM2 y ERC, así como aspectos prácticos para el manejo de este fármaco

y de estos pacientes. Para ello se ha realizado una revisión narrativa mediante una búsqueda en PubMed (MEDLINE) hasta abril de 2022, empleando los términos MeSH [diabetes] + [chronic kidney disease] + [Mineralocorticoid Receptor Antagonists] + [finerenone] + [albuminuria] sin restricciones de idioma.

## Riesgo residual en el paciente con enfermedad renal diabética a pesar de los tratamientos tradicionales

Desde hace décadas, para enlentecer la progresión de la ERC en los sujetos con diabetes se han empleado los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)<sup>4,11–13</sup>. Sin embargo, a pesar del beneficio mostrado en los sujetos con nefropatía diabética en cuanto a la progresión de la enfermedad renal, tanto en el estudio RENAAL (losartán), como en el IDNT (irbesartán), el 43,5% y el 32,6% de los pacientes tratados con ARA II, respectivamente, desarrollaron el desenlace primario del estudio (doblar la concentración basal de creatinina, enfermedad renal terminal o muerte)<sup>12,13</sup>.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) también reducen el riesgo de desarrollar ERC y enlentecen su progresión. No obstante, tanto en el estudio CREDENCE (canagliflozina) como en el DAPA-CKD (dapagliflozina), aproximadamente el 10% de los pacientes con ERC tratados con los iSGLT2 y bloqueo del SRA presentaron progresión de la ERC<sup>14,15</sup>. En consecuencia, aunque es evidente el beneficio de estos tratamientos en el paciente diabético con ERC, todavía existe un riesgo residual sustancial de progresión de la enfermedad renal<sup>16</sup>.

En los sujetos tratados con IECA o ARA II existe un escape de la aldosterona, que se asocia con una mayor proteinuria y con un empeoramiento de la función renal<sup>17</sup>. Aunque los anti-aldosterónicos clásicos (espironolactona y eplerenona), añadidos a los IECA o ARA II, reducen la proteinuria, no se ha demostrado un beneficio sobre la progresión de la ERC<sup>4,18</sup>. En cambio, la finerenona no solo reduce significativamente la proteinuria en sujetos con DM2 y ERC, sino que también enlentece la progresión de la ERC<sup>9,10</sup>. La finerenona está indicada para el tratamiento de la ERC (estadios 3 y 4 con albuminuria) asociada a DM2<sup>19</sup>. En la actualidad solo los inhibidores del SRA (IECA y ARA II), los iSGLT2 (canagliflozina y dapagliflozina) y la finerenona están aprobados para la protección renal en sujetos con ERC y diabetes<sup>4</sup>.

**Tabla 1 – Cambio de paradigma del papel de la aldosterona y del receptor mineralocorticoide en la etiopatogenia de la enfermedad renal crónica**

Años 90	Actualidad
La angiotensina es el principal factor de la secreción de la aldosterona	La angiotensina es uno de los múltiples determinantes que estimulan la secreción de aldosterona
La aldosterona es el único ligando fisiológico para el RM	La aldosterona es uno de los múltiples ligandos fisiológicos para el RM
La aldosterona aumenta la presión arterial al estimular la retención de sodio, lo que lleva a la expansión de volumen	La aldosterona aumenta la presión arterial por acción directa sobre los vasos sanguíneos y el sistema nervioso central
Los antagonistas del RM actúan mediante el bloqueo de la unión de la aldosterona al RM	La sobreactivación del RM es un determinante de la progresión de la ERC, a través de múltiples mecanismos que promueven la inflamación y la fibrosis
La aldosterona actúa genómicamente y no genómicamente	
ERC: enfermedad renal crónica; RM: receptor mineralocorticoide. Fuente: Erráziz et al. <sup>18</sup> , Epstein <sup>24</sup> , Epstein <sup>25</sup> .	

De hecho, las evidencias provenientes de los diferentes ensayos clínicos han hecho que las guías KDIGO sobre el tratamiento de la ERC en la diabetes se hayan actualizado en un breve periodo de tiempo. En 2020 se actualizaron para incluir los iSGLT2 y en 2022 se volverán a actualizar, incluyendo las novedades con los iSGLT2, pero también por la aparición de las evidencias de los ensayos con finerenona<sup>20-22</sup>. Además, en la última actualización de las guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) de 2022, se recomienda el empleo de la finerenona para enlentecer la progresión de la ERC y reducir los eventos CV en los pacientes diabéticos con ERC con un riesgo aumentado de eventos CV o de progresión de la ERC o que no puedan usar iSGLT2, con el máximo nivel de evidencia (clase A)<sup>23</sup>.

### El receptor mineralocorticoide en la etiopatogenia de la enfermedad renal crónica

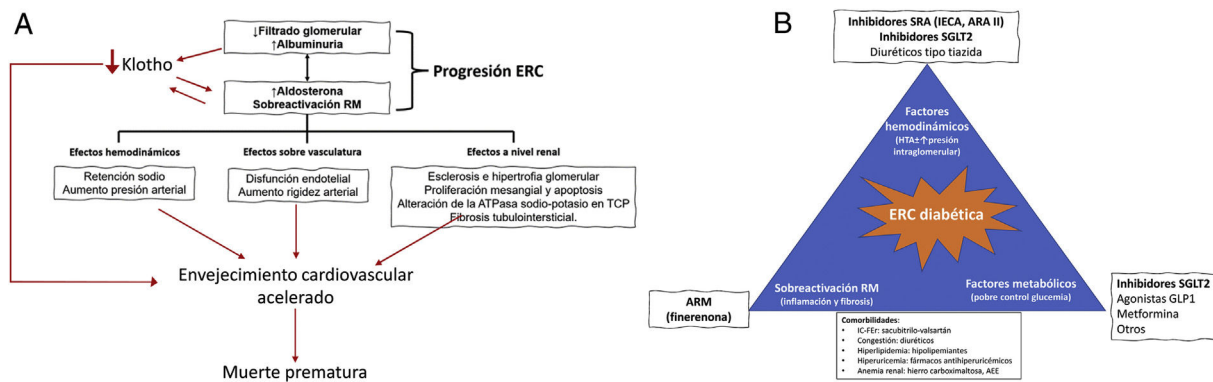
La comprensión del papel del SRA en la etiopatogenia de la ERC ha cambiado a lo largo del tiempo. Así, de acuerdo con el viejo paradigma, ante la caída de presión arterial o de volumen el SRA se activaba, aumentando la liberación de renina por el riñón, lo que incrementaba los niveles de angiotensina II, que tiene un papel directo sobre los vasos sanguíneos, estimulando la vasoconstricción, y también sobre la liberación de aldosterona en la corteza suprarrenal. La aldosterona actúa en el riñón, promoviendo la retención de sodio y del volumen sanguíneo y, concomitantemente, la excreción de potasio en el túbulo contorneado distal. De esta forma, la aldosterona desempeñaba un papel central en mantener tanto la homeostasis del volumen extracelular como para el control de la presión arterial. La hiperactivación del SRAA se asociaba a mayor riesgo de hipertensión arterial y de ERC, entre otros<sup>18,24-30</sup>.

Sin embargo, ahora se reconoce la mayor complejidad del SRAA. Así, la sobreactivación del RM desempeña un papel crucial en la génesis de la ERC (tabla 1). Antes se pensaba que la angiotensina II era el principal impulsor de la secreción de aldosterona, y que la aldosterona era el único ligando fisiológico para el RM. Sin embargo, el RM también se activa por la unión de otros ligandos (aldosterona, cortisol

y progesterona), por la pérdida de la homeostasis (glucemia elevada o exceso de sodio proveniente de la dieta) o por proteínas específicas<sup>18,24,25</sup>.

Por otra parte, clásicamente se ha pensado que el mecanismo a través del cual la aldosterona aumentaba la presión arterial era por estimular la retención de sodio, lo que llevaba a la expansión de volumen. Sin embargo, este no es el único mecanismo, ya que también actúa directamente sobre los vasos y el sistema nervioso central. Asimismo, la sobreactivación del RM disminuye la producción tubular de la proteína antienvjecimiento Klotho y aumenta la inflamación y la fibrosis, promoviendo el daño renal y cardiovascular<sup>8</sup>. De esta forma, la sobreactivación del RM favorece la glomerulosclerosis e hipertrofia glomerular, pérdida de podocitos e infiltración por macrófagos<sup>4,18</sup>. En el túbulo contorneado proximal aumenta la expresión de la ATPasa sodio-potasio, el principal consumidor de energía en estas células<sup>4,18</sup>. Además, la inflamación y el estrés oxidativo promueven la fibrosis tubulointersticial. La lesión podocitaria promueve la albuminuria y la proteinuria, lo que agrava la lesión tubular proximal y la pérdida de Klotho, generando un circuito que tiende a autoperpetuarse, favoreciendo la progresión de la ERC, incluso después de desaparecer el factor desencadenante (en el caso de la diabetes, la hiperglucemia)<sup>31</sup>. La pérdida de podocitos y la consiguiente glomerulosclerosis hace disminuir el número de glomérulos, reclutando factores hemodinámicos, como el aumento de la presión intraglomerular, que conducen a la hiperfiltración de los glomérulos restantes, arrastrando más podocitos, aumentando así la albuminuria y sobrecargando más los túbulos renales y agravando la inflamación y fibrosis. De esta forma se entiende el papel central que ejerce la sobreactivación de los RM sobre la génesis y desarrollo de la ERC, y que es mucho más complejo de lo que se pensaba en un principio (fig. 1 A)<sup>16,18</sup>.

En definitiva, la patogenia de la ERC en el paciente con DM2 implica múltiples mecanismos convergentes, que incluyen el mal control metabólico como desencadenante y potencial acelerador del proceso, pero también la inflamación y la fibrosis mediada por el RM y la hemodinámica anormal que, una vez establecidos, se autoperpetúan, incluso tras la corrección del factor desencadenante (fig. 1 B)<sup>16,18,24-33</sup>.



**Figura 1 – Aldosterona y receptor mineralocorticoide en la etiopatogenia de la enfermedad renal crónica (A) y protección integral del paciente con nefropatía diabética (B).**

AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina ii; ARM: antagonista receptor mineralocorticoide; ERC: enfermedad renal crónica; GLP1R: receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; IC-Fe: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; RM: receptor mineralocorticoide; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2; SRA: sistema renina angiotensina; TCP: túbulo contorneado proximal.

Fuente: Fernández-Fernández et al.<sup>7</sup>, Barrera-Chimal et al.<sup>16</sup>, Erráez et al.<sup>18</sup>, Epstein<sup>24</sup>, Epstein<sup>25</sup>, Alicic et al.<sup>26</sup>, Buonafine et al.<sup>27</sup>, Bauersachs et al.<sup>28</sup>, DuPont et al.<sup>29</sup>, Alicic et al.<sup>30</sup>, Ruiz Ortega et al.<sup>31</sup>, Brown et al.<sup>32</sup> y Mima<sup>33</sup>.

**Tabla 2 – Características de los antagonistas del receptor mineralocorticoide**

	Espironolactona	Eplerenona	Finerenona
Estructura	Esteroideo	Esteroideo	No esteroideo
Metabolitos	Profármaco con múltiples metabolitos activos	Sin metabolitos activos	Sin metabolitos
Vida media	> 12-24 h	3-6 h	2-3 h
Distribución	Riñón > corazón (>6:1)	Riñón > corazón (≈3:1)	Balancedo riñón-corazón (1:1)
Potencia y selectividad antagonismo RM	Alta potencia, baja selectividad	Baja potencia, media selectividad	Alta potencia, alta selectividad
Estructura	Prácticamente plano	Prácticamente plano	Voluminoso ( <i>bulky</i> )
Efecto sobre reclutamiento de cofactores en ausencia de aldosterona	Agonista parcial	Agonista parcial	Agonista inverso
Efecto sobre variante S180L del RM	Activación	Activación	No activación
Efecto sobre reclutamiento de cofactores en presencia de aldosterona	Inhibición reclutamiento cofactores	Inhibición reclutamiento cofactores	Bloqueo unión cofactores a RM (más potente que eplerenona)
Eficacia	Gran reducción de presión arterial Efecto moderado sobre proteinuria y reducción de daño renal	Gran reducción de presión arterial Efecto moderado sobre proteinuria y reducción de daño renal	Efecto muy modesto sobre la presión arterial Efecto potente sobre proteinuria y protección renal
Seguridad	Riesgo elevado de hiperpotasemia Hormonales (ginecomastia, impotencia, irregularidades menstruales)	Riesgo elevado de hiperpotasemia	Riesgo moderado de hiperpotasemia

Fuente: Chaudhuri et al.<sup>4</sup>, Finerenona. Ficha técnica<sup>19</sup>, Agarwal et al.<sup>34</sup>, Grune et al.<sup>35</sup>, Kolkhof<sup>36</sup> y Kawanami et al.<sup>37</sup>.

### Diferencias entre los distintos antagonistas del receptor mineralocorticoide

La espironolactona, la eplerenona y la finerenona son antagonistas del RM. Sin embargo, existen diferencias relevantes

entre la finerenona y los otros 2, que tienen un impacto fundamental en la eficacia y seguridad de los mismos (tabla 2).

La finerenona es un antagonista no esteroideo altamente selectivo del RM. Su unión al RM da lugar a un complejo receptor-ligando específico que bloquea el reclutamiento de

**Tabla 3 – Finerenona. Dosis de inicio y ajuste de dosis durante el seguimiento**

Inicio		Cambio de dosis de mantenimiento	
Criterio: TFG <sup>a</sup>	Dosis inicial (mg)	Criterio: [K+] en mmol/l	Cambio de dosis
≥ 60	20	> 5,5	Interrumpir, reconsiderar inicio a 10 mg/día
25-59	10		
< 25	NR	≤ 4,8	Subir a 20 mg si el FGe sube menos del 30%

TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; NR: no recomendado; K+: potasio.  
<sup>a</sup> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.  
 Fuente: Finerenona. Ficha técnica<sup>19</sup>.

coactivadores transcripcionales implicados en la expresión de mediadores proinflamatorios y profibróticos<sup>4,19,24</sup>. Esto se debe a que la finerenona tiene una naturaleza voluminosa (*bulky*) que le permite unirse al RM de una manera que ocupa todo el receptor impidiendo cualquier tipo de activación y evita que el RM se convierta o adopte una conformación agonista. En cambio, la espironolactona es un antagonista esteroideo, de estructura prácticamente plana, a modo de tarjeta de crédito, con alta potencia y baja selectividad por el RM, mientras que la eplerenona es un antagonista esteroideo con baja potencia y selectividad media por el RM. Además, en ausencia de aldosterona tanto la espironolactona como la eplerenona actúan como agonistas parciales sobre el reclutamiento de cofactores que pueden favorecer la transcripción de genes proinflamatorios y la expresión de genes profibróticos. De hecho, ambas activan la variante S810L del RM, causante de HTA grave temprana. Sin embargo, la finerenona es un agonista inverso (inhibe la unión del cofactor en ausencia de aldosterona) que por su conformación voluminosa inhibe o disminuye el reclutamiento de cofactores, por lo que es esperable una reducción de la inflamación y la fibrosis debido al antagonismo del RM. Los ARM también difieren en su distribución, como se ha mostrado en modelos animales: para la espironolactona y la eplerenona predomina la distribución en el riñón sobre el corazón, lo que podría aumentar el riesgo de hiperpotasemia, mientras que la distribución de la finerenona se encuentra balanceada (tabla 2)<sup>4,19,24,25,34-39</sup>.

Estas diferencias tienen traducción sobre la eficacia y seguridad de estos fármacos. Así, la espironolactona y la eplerenona reducen bastante la presión arterial y tienen un impacto moderado sobre la inflamación, la fibrosis y la proteinuria, lo que limita el efecto beneficioso sobre el daño renal<sup>4,19,34-37</sup>. La finerenona, sin embargo, tiene un efecto muy modesto sobre la presión arterial. Como se ha demostrado en modelos animales, la finerenona proporciona protección renal a través de múltiples mecanismos al actuar sobre el RM, al bloquear la transcripción de genes profibróticos y proinflamatorios en varios tipos de células a nivel renal, como los podocitos, las células mesangiales, los macrófagos y los fibroblastos, así como las células tubulares, lo que se va a traducir en un menor grado de lesiones, inflamación y fibrosis, y en último término, en la menor albuminuria y más lenta progresión de la ERC observadas en los ensayos clínicos<sup>40</sup>.

Además, el riesgo de hiperpotasemia es claramente superior con la espironolactona y la eplerenona que con la finerenona (tabla 2)<sup>4,19,34-37</sup>.

## Finerenona en el tratamiento de la enfermedad renal diabética

La finerenona es el único ARM aprobado para tratar la enfermedad renal diabética. En concreto, está indicado para tratar adultos con ERC categoría G3 o G4 (filtrado glomerular 15-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) con albuminuria A2 o A3 (cociente albúmina: creatinina en orina >30 mg/g) asociada a DM2<sup>22</sup>. Aunque la finerenona, una vez iniciada, se puede mantener hasta que el filtrado glomerular cae por debajo de 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, no se recomienda iniciarla si el filtrado glomerular es < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por falta de datos clínicos. El efecto de la finerenona es dosis dependiente, se absorbe (tiempo hasta la concentración máxima de 0,5-1,0 h) y elimina (vida media terminal ≈2-3 h) rápidamente. La dosis objetivo recomendada de finerenona es de 20 mg una vez al día, que es la dosis máxima recomendada. En la tabla 3 se indica la dosis de inicio y cómo ajustar la dosis durante el seguimiento. El potasio sérico y el filtrado glomerular se deben medir basalmente y a las 4 semanas tras el inicio, reinicio o aumento de dosis de finerenona. 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 clínicos. La finerenona se metaboliza vía CYP3A4. No se debe emplear de manera concomitante con inductores o inhibidores potentes del CYP3A4. Por el contrario, sí se puede tomar con inhibidores moderados o débiles del CYP3A4 y con suplementos de potasio, aunque se debe monitorizar más estrictamente la función renal y el potasio en estos pacientes<sup>19,37</sup>.

## Experiencia clínica con finerenona

Varios estudios han demostrado que la finerenona reduce eficazmente la albuminuria en pacientes con ERC. Así, en el ensayo clínico de fase 2 *Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study (ARTS)*<sup>41</sup>, la finerenona en dosis de 2,5 a 10 mg/día redujo la albuminuria en pacientes con ERC, con una menor incidencia de hiperpotasemia que la espironolactona en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida y ERC leve a moderada. En el estudio *ARTS-Diabetic Nephropathy (ARTS-DN)*<sup>42</sup> cuyo objetivo primario fue evaluar la seguridad y eficacia de 7,5, 10, 15 y 20 mg orales

Tabla 4 – Características generales de los estudios FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD

	FIDELIO-DKD	FIGARO-DKD
Diseño	Ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	
Criterios de inclusión	Edad $\geq 18$ años Diabetes tipo 2 Dosis máximas toleradas un inhibidor del sistema renina angiotensina Potasio sérico $\leq 4,8$ mmol/l ERC:	
Criterios de exclusión	CACO $30 \leq 300$ mg/g, FGe $25 \leq 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> y retinopatía diabética, o CAC 300-5000 mg/g y FGe $25 \leq 75$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ERC no diabética Hipertensión no controlada HbA1c $> 12\%$ PAS $< 90$ mm Hg IC-FER crónica sintomática Evento CV reciente Diálisis por daño renal agudo Trasplante renal	ERC: CACO $30 \leq 300$ mg/g y FGe $25-90$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , o CAC 300-5.000 mg/g y FGe $\geq 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Mediana seguimiento, años	2,6	3,4
Variable primaria	Renal <sup>a</sup>	CV <sup>b</sup>
Variable secundaria	CV <sup>b</sup>	Renal <sup>a</sup>
Características clínicas y tratamientos basales		
Edad, años	65,6 $\pm$ 9,1	64,1 $\pm$ 9,8
Sexo masculino (%)	70,2	69,4
HbA1c, %	7,7 $\pm$ 1,3	7,7 $\pm$ 1,4
FGe, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	44,3 $\pm$ 12,6	67,8 $\pm$ 21,7
Cociente albúmina creatinina, mg/g $\geq 300$ mg/g (%)	852 (446-1.634) 87,5	308 (108-740) 50,7
IECA/ARA II	100	100
Agonista receptor GLP-1	394 (6,9)	550 (7,5)
Inhibidor SGLT2	259 (4,6)	618 (8,4)
ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; CAC: cociente albúmina creatinina en orina; CV: cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; GLP1: péptido similar al glucagón tipo 1; IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IM: infarto de miocardio; PAS: presión arterial sistólica; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2.		
<sup>a</sup> Variable primaria compuesta renal: tiempo hasta fallo renal, descenso sostenido FGe $\geq 40\%$ , desde niveles basales o muerte por causa renal.		
<sup>b</sup> Variable primaria compuesta CV: tiempo hasta muerte CV, IM no mortal, ictus no mortal u hospitalización por IC.		
Fuente: Bakris et al. <sup>9</sup> y Pitt et al. <sup>10</sup>		

al día de finerenona, durante 90 días, en pacientes con DM2 y albuminuria  $> 30$  mg/g en tratamiento con IECA o ARA II, la finerenona redujo significativamente la albuminuria en comparación con el placebo. Pero sin duda, los ensayos clínicos *Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease (FIDELIO-DKD)*<sup>9</sup> y *Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease (FIGARO-DKD)*<sup>10</sup> han sido los estudios pivotaes que más evidencias han aportado acerca de los beneficios de la finerenona sobre la protección renal.

El estudio FIDELIO-DKD<sup>9</sup> aleatorizó a finerenona o placebo a unos 5.700 pacientes con DM2 y ERC, definida como un cociente albúmina creatinina  $30 \leq 300$  mg/g, filtrado glomerular estimado  $25 \leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y retinopatía diabética, o como cociente albúmina creatinina 300-5.000 mg/g y filtrado glomerular estimado  $25 \leq 75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, en tratamiento

con dosis máximas toleradas un IECA o ARA II y un potasio sérico  $\leq 4,8$  mmol/l (tabla 4). Tras un seguimiento medio de 2,6 años, en comparación con placebo, el tratamiento con finerenona se asoció con una reducción significativa del 18% del desenlace primario compuesto renal y del 19% en el descenso sostenido del filtrado glomerular  $\geq 40\%$  desde los niveles basales (tabla 5 y fig. 2). Además, la finerenona redujo un 31% la albuminuria a los 4 meses, en comparación con placebo, que se mantuvo a lo largo del seguimiento. Es decir, la finerenona enlenteció la progresión de la ERC en los pacientes con DM2 y ERC. El riesgo de efectos adversos graves que llevaron a la discontinuación, así como el daño renal agudo, fueron similares en ambos grupos. En cambio, la incidencia de hiperpotasemia grave fue mayor en el grupo de finerenona (1,6% vs. 0,4%), pero hubo pocos casos de hiperpotasemia que llevaron a la discontinuación (2,3% vs. 0,9%) y no hubo casos de muerte por

Tabla 5 – Resultados principales de los estudios FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD

	FIDELIO-DKD HR (IC 95%)	FIGARO-DKD HR (IC 95%)	FIDELITY HR (IC 95%)
<b>Desenlaces renales</b>			
Variable renal compuesta <sup>a</sup>	0,82 (0,73-0,93)	0,87 (0,76-1,01)	0,85 (0,77-0,93)
Variable renal compuesta <sup>b</sup>	0,68 (0,55-0,82)	0,77 (0,60-0,99)	0,77 (0,67-0,88)
Fallo renal	0,87 (0,72-1,05)	0,72 (0,49-1,05)	0,84 (0,71-0,99)
Enfermedad renal terminal <sup>c</sup>	0,86 (0,67-1,10)	0,64 (0,41-0,99)	0,80 (0,64-0,99)
Descenso sostenido	0,82 (0,67-1,01)	0,71 (0,43-1,16)	0,81 (0,67-0,98)
FGe < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			
Descenso sostenido FGe ≥ 40% desde los niveles basales	0,81 (0,72-0,92)	0,87 (0,75-1,00)	0,84 (0,76-0,92)
<b>Desenlaces cardiovasculares</b>			
Variable primaria cardiovascular compuesta <sup>d</sup>	0,86 (0,75-0,99)	0,87 (0,76-0,98)	0,86 (0,78-0,95)

FGe: filtrado glomerular estimado; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

<sup>a</sup> Fallo renal, descenso sostenido FGe ≥ 40% desde los niveles basales o muerte de causa renal (variable renal secundaria en estudio FIDELITY; objetivo renal primario en estudios FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD).

<sup>b</sup> Fallo renal, descenso sostenido FGe ≥ 57% desde los niveles basales o muerte de causa renal (variable renal primaria en estudio FIDELITY; objetivo renal secundario en estudios FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD).

<sup>c</sup> Inicio de diálisis crónica ≥ 90 días o trasplante renal.

<sup>d</sup> Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por insuficiencia cardiaca.

Fuente: Bakris et al.<sup>9</sup>, Pitt et al.<sup>10</sup> y Agarwal et al.<sup>43</sup>

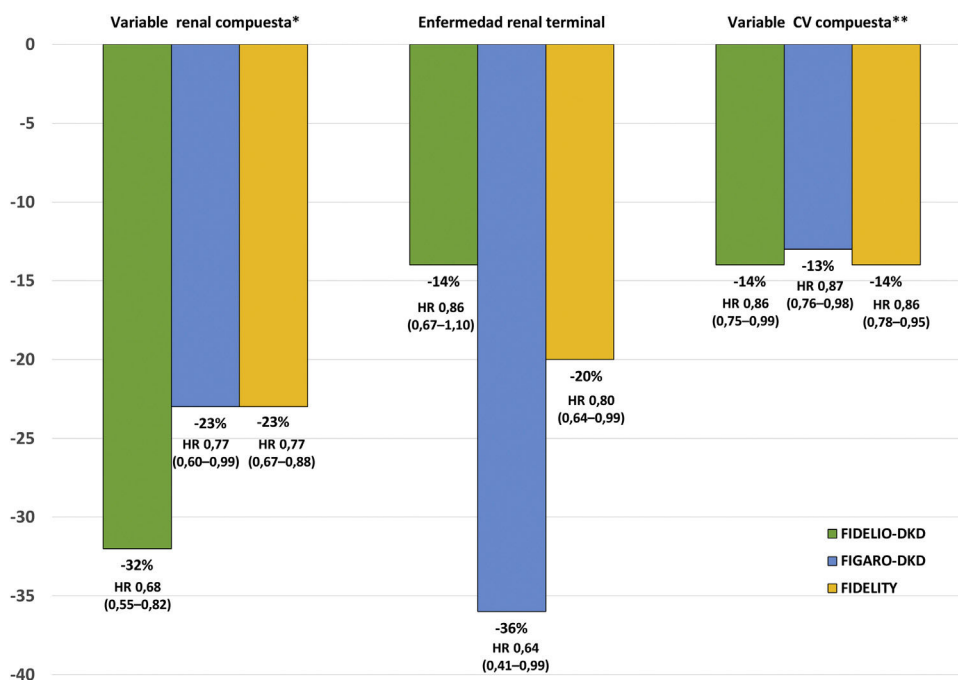


Figura 2 – Resultados principales de los estudios FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD y FIDELITY (finerenona vs. placebo).

\*Variable renal compuesta: fallo renal, descenso sostenido FGe ≥ 57% desde los niveles basales o muerte de causa renal (variable renal primaria en estudio FIDELITY; objetivo renal secundario en estudios FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD).

\*\*Variable CV compuesta: tiempo hasta la primera muerte CV, IM no mortal, ictus no mortal u hospitalización IC.

CV: cardiovascular; FGe: filtrado glomerular estimado; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

Fuente: Bakris et al.<sup>9</sup>, Pitt et al.<sup>10</sup> y Agarwal et al.<sup>43</sup>.

hiperpotasemia (tabla 6). Los efectos de la finerenona sobre la presión arterial sistólica fueron muy modestos (-2,1 mm Hg al año de tratamiento, frente a -0,9 mm Hg en el grupo placebo).

En el estudio FIGARO-DKD<sup>10</sup> se incluyeron a más de 7.000 pacientes con DM2 y ERC, definida como un cociente albúmina creatinina  $30 \leq 300$  mg/g y filtrado glomerular

25-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, o un cociente albúmina creatinina 300-5.000 mg/g y filtrado glomerular  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, en tratamiento con dosis máximas toleradas un IECA o ARA II y un potasio sérico  $\leq 4,8$  mmol/l (tabla 4). Tras 3,4 años de seguimiento, en comparación con placebo, el tratamiento con finerenona se asoció con una reducción significativa en el objetivo

Tabla 6 – Efectos adversos en los estudios FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenona	Placebo	Finerenona	Placebo
<b>Eventos adversos</b>				
Eventos adversos que llevan a la discontinuación	7,3%	5,9%	5,6%	5,0%
Eventos adversos graves que llevan a la discontinuación	2,7%	2,8%	1,9%	2,1%
<b>Hiperpotasemia<sup>a</sup></b>				
Hiperpotasemia <sup>a</sup>	15,8%	7,8%	10,8%	5,3%
Hiperpotasemia relacionada con el tratamiento	11,8%	4,8%	6,5%	3,1%
Hiperpotasemia que lleva a discontinuación	2,3%	0,9%	1,2%	0,4%
Hiperpotasemia grave	1,6%	0,4%	0,7%	0,1%
<b>Daño renal agudo</b>				
Daño renal agudo	4,6%	4,8%	2,5%	2,7%
Hospitalización debido a daño renal agudo	1,9%	1,7%	0,9%	1,1%
Discontinuación debido al daño renal agudo	0,2%	0,2%	0,2%	0,1%

<sup>a</sup> Reportado por los investigadores empleando los términos hiperpotasemia o aumento de potasio sanguíneo según *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.  
Fuente: Bakris et al.<sup>9</sup> y Pitt et al.<sup>10</sup>.

primario cardiovascular (CV) del 13% (HR: 0,87; IC 95%: 0,76-0,98; p=0,03). Además, se asoció con una reducción no significativa del 13% del desenlace compuesto renal y significativa del 36% en el riesgo de enfermedad renal terminal (tabla 5 y fig. 2). Además, la finerenona redujo un 32% la excreción urinaria de albúmina a los 4 meses de tratamiento en comparación con placebo. El riesgo de efectos adversos graves que llevaban a la discontinuación, así como el daño renal agudo fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, la incidencia de hiperpotasemia grave fue mayor en el grupo de finerenona (0,7% vs. 0,1%), pero hubo pocos casos de hiperpotasemia que llevaron a la discontinuación (1,2% vs. 0,4%), y no hubo casos de muerte por hiperpotasemia (tabla 6). Los efectos de finerenona sobre la presión arterial sistólica fueron modestos (la diferencia entre ambos grupos de tratamiento fue de 2,6 mm Hg a los 24 meses).

En *Finerenone in chronic kidney disease and type 2 diabetes: Combined FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Trial programme analysis* (FIDELITY)<sup>43</sup> se realizó un análisis combinado de los estudios FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD para, de esta forma, lograr una estimación más robusta de los resultados de ambos estudios. Globalmente, de acuerdo con las categorías de riesgo KDIGO que combinan filtrado glomerular estimado y albuminuria basales, el 48% de los participantes era de muy alto riesgo, el 41% de alto riesgo, el 10% de moderado riesgo y el 0,5% de bajo riesgo (fig. 3). Tras una mediana de seguimiento de 3 años, en comparación con el placebo, el tratamiento con finerenona redujo en un 23% la variable compuesta de fallo renal, descenso sostenido  $\geq 57\%$  del filtrado glomerular desde los niveles basales, o muerte renal (HR 0,77; IC 95%: 0,67-0,88), y en un 15% la variable renal compuesta de fallo renal, descenso sostenido del filtrado glomerular  $\geq 40\%$  desde los niveles basales o muerte de causa renal (HR 0,85; IC 95%: 0,77-0,93). Asimismo, el tratamiento con finerenona también se asoció con reducciones significativas en el riesgo de progresión de enfermedad renal. Además, se observó una reducción significativa del 14% en el riesgo de desarrollar la variable combinada muerte CV, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal (tabla 5 y fig. 2). En consecuencia, la finerenona enlenteció la progresión de la ERC y disminuyó el riesgo de eventos

CV. Si bien el riesgo de efectos adversos fue similar entre la finerenona y el placebo, la hiperpotasemia que conduce a la discontinuación fue más frecuente con finerenona, aunque fue igualmente baja (1,7% vs. 0,6%).

En una revisión sistemática de 4 ensayos clínicos (n = 7.048), que incluyó a FIDELIO-DKD, en comparación con placebo, la finerenona redujo significativamente el cociente albúmina creatinina en pacientes con ERC, sin aumentar el riesgo de efectos adversos, salvo por un mayor riesgo de hiperpotasemia frente al placebo<sup>44</sup>. En otro metaanálisis de 13.945 pacientes con DM2 y ERC, que incluyó a FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD, entre otros estudios, se confirmó la misma reducción del cociente albúmina creatinina. Además, hubo menos pacientes con una pérdida de filtrado glomerular  $\geq 40\%$  desde los niveles basales en comparación con el placebo (RR 0,85; IC 95%: 0,78-0,93), sin aumentar el riesgo de efectos adversos, salvo por un mayor riesgo de hiperpotasemia<sup>45</sup>.

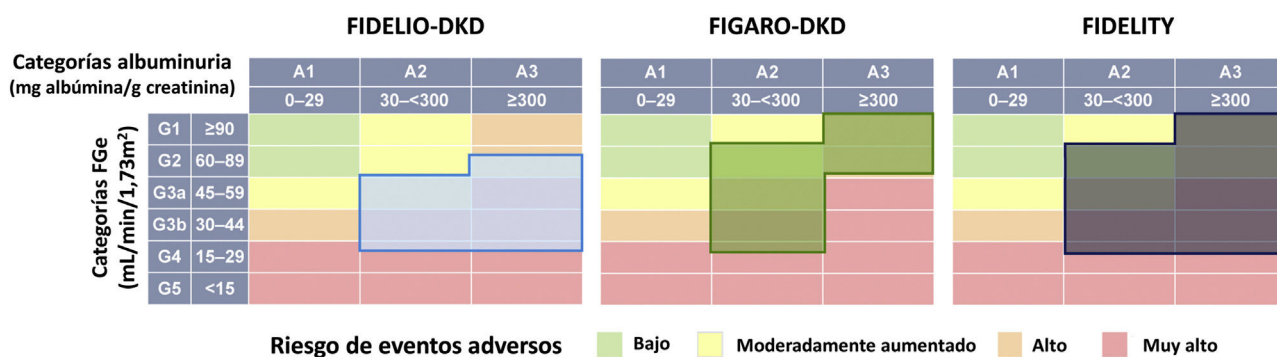
En definitiva, los ensayos clínicos con finerenona han demostrado este fármacoreduce la albuminuria y retrasa la progresión de la ERC en pacientes con DM2, contribuyendo a reducir el riesgo residual.

### La finerenona en el abordaje global del paciente con enfermedad renal diabética

En estos momentos los únicos fármacos específicamente aprobados para enlentecer la progresión de la ERC en la diabetes mellitus son los IECA, los ARA II, la finerenona, la canagliflozina y la dapagliflozina<sup>22</sup>. La patogenia de la ERC es múltiple, y solo desde un abordaje integral, que implica el tratamiento con fármacos con mecanismos de acción complementarios, es posible una protección completa (fig. 1 B)<sup>16,18,24-33</sup>.

En los estudios FIDELIO-DKD<sup>9</sup> y FIGARO-DKD<sup>10</sup> todos los pacientes estaban siendo tratados con IECA o ARA II. En consecuencia, estos estudios muestran que la finerenona añadida a los IECA y ARA II, en los pacientes con DM2 y ERC, aporta beneficios adicionales sobre la progresión de la ERC. Ahora





**Figura 3** – Categorías de riesgo de los estudios FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD y FIDELITY.

FGe: filtrado glomerular estimado.

Fuente: Bakris et al.<sup>9</sup>, Pitt et al.<sup>10</sup> y Agarwal et al.<sup>43</sup>

bien ¿podría la terapia combinada con finerenona e inhibidores SGLT2 producir un beneficio cardiorenal adicional? Desafortunadamente solo un pequeño porcentaje de pacientes en estos estudios estaba siendo tratado con inhibidores SGLT2. Así, en el análisis FIDELITY<sup>43</sup> aproximadamente el 7% de los pacientes tomaba inhibidores SGLT2. Los beneficios de la finerenona fueron independientes del tratamiento con inhibidores SGLT2, tanto para el descenso de la albuminuria, como sobre la progresión de la ERC y eventos cardiovasculares<sup>43,46</sup>. De hecho, los mejores desenlaces se observaron en los pacientes que combinaban inhibidores de SGLT2 y finerenona. En este sentido, en el estudio ROTATE-3, realizado en pacientes con albuminuria  $\geq 100$  mg/24 h y filtrado glomerular estimado 30-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, en tratamiento con dosis máximas toleradas de IECA o ARA II, la combinación de dapagliflozina con eplerenona resultó en un efecto aditivo robusto sobre la reducción de la albuminuria<sup>47</sup>. Además, en el estudio DAPA-CKD, como en los ensayos clínicos de insuficiencia cardiaca realizados con iSGLT2, el beneficio sobre la reducción de eventos fue independiente del empleo de antagonistas de la aldosterona<sup>15,48-51</sup>. Apoyando los resultados de los ensayos clínicos, en un modelo animal de daño orgánico asociado a la hipertensión, la combinación de finerenona y empagliflozina se asoció con reducciones en la proteinuria, la presión arterial, así como lesiones histológicas renales y cardiacas, sugiriendo un beneficio adicional con la combinación de ambos fármacos<sup>52</sup>. Existe una plausibilidad biológica para estas observaciones, ya que probablemente la finerenona y los inhibidores SGLT2 tienen mecanismos de acción complementarios, que disminuyen el riesgo de progresión de la ERC. Así, la finerenona tiene propiedades antiinflamatorias y anti-fibróticas según modelos preclínicos, y los inhibidores SGLT2 reducen la hiperfiltración glomerular y tienen efectos directos sobre la función metabólica y celular.

Además, el riesgo de hiperpotasemia de la finerenona puede disminuir con la adición de los inhibidores SGLT2. Por ejemplo, en el estudio CREDENCE, la canagliflozina redujo el riesgo de hiperpotasemia en pacientes con DM2 y ERC tratados con un inhibidor del SRA<sup>49</sup>. Además, en FIDELIO ningún paciente tratado con finerenona y un inhibidor SGLT2 de manera concomitante presentó un potasio sérico  $> 6,0$  mmol/l, lo que indica que el tratamiento combinado facilitaría el mayor

uso de los antagonistas del RM, al presentar un menor riesgo de hiperpotasemia<sup>15,46,49</sup>. En consecuencia, todos estos datos indican que ambos fármacos son complementarios y podrían aportar beneficios adicionales cuando se emplean de manera concomitante.

En la actualidad hay ensayos clínicos en marcha que están analizando específicamente el impacto de la asociación de finerenona e inhibidores de SGLT2 sobre la seguridad y eficacia (CONFIDENCE trial, NCT05254002).

Si bien algunos agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) han mostrado un efecto nefro-protector, fundamentalmente antiproteinúrico, se necesitan estudios específicamente diseñados, para valorar los efectos del tratamiento combinado con finerenona<sup>53-55</sup>. En el estudio FIDELIO-DKD el 6,9% de los pacientes estaba tomando agonistas del receptor de GLP1 y los efectos de finerenona sobre la albuminuria y los eventos renales fueron independientes del tratamiento con agonistas del receptor de GLP1 o del uso de insulina<sup>56</sup>.

Desde un punto de vista de coste-efectividad, si bien la finerenona *a priori* es más cara que la espironolactona y la eplerenona, solo la finerenona ha demostrado enlentecer la progresión de la ERC, lo que se asocia con una reducción de costes importantes, en particular las hospitalizaciones, enfermedad renal terminal y diálisis, que son los mayores determinantes del coste sanitario asociado en el abordaje del paciente con ERC, por lo que es esperable que un mayor uso de finerenona en la práctica clínica se traduzca en una reducción de los costes sanitarios asociados a la ERC<sup>57,58</sup>.

En consecuencia, la triple terapia de inhibidores del SRA, inhibidores SGLT2 y finerenona supone un cambio en la historia natural del paciente con ERC y DM2. Ahora bien ¿cómo se puede garantizar el acceso a las terapias cardiorenales comprobadas para quienes más las necesitan? Es necesario vencer las barreras que impiden su implementación. En este sentido, todo paciente con DM2 debería conocer su albuminuria por lo menos una vez al año, independientemente del tratamiento, tal y como recomiendan las últimas guías de la ADA de 2022<sup>23</sup>. Una mejor coordinación entre los niveles asistenciales (atención primaria y nefrología) podría ayudar a la implementación de un abordaje óptimo a los pacientes con diabetes mellitus y ERC, que pasa por una detección

temprana de la ERC en la DM2. Tanto el inicio como la titulación de la finerenona son sencillos, y siguiendo unas pautas simples no debería ofrecer grandes complicaciones en su empleo en el día a día. Su escaso efecto sobre la presión arterial, el bajo riesgo de hiperpotasemia en comparación con la espirolactona y la eplerenona, así como los beneficios demostrados en los ensayos clínicos sobre la progresión de la enfermedad renal, deberían facilitar su implementación en la práctica clínica, independientemente del nivel asistencial donde fuese atendido el paciente<sup>59-61</sup>.

Sin embargo, todavía existen dudas que hay que resolver: ¿qué posición ocupará la finerenona en las guías de práctica clínica en el abordaje del paciente con DM2 y ERC?, ¿qué efectos tendrá la finerenona en los pacientes con nefropatía no diabética?, ¿se puede iniciar finerenona en pacientes con un filtrado glomerular < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o presenta beneficios en pacientes en diálisis, trasplante renal o sin albuminuria? Finalmente, cabe recordar que existe también la esaxerenona, otro antagonista no esteroideo del RM, que si bien ha demostrado aumentar la probabilidad de normalizar la albuminuria y disminuir la progresión a mayores niveles de albuminuria en pacientes con DM2 y microalbuminuria tratados con inhibidores del SRA, todavía no existen evidencias sobre su capacidad para reducir la progresión de la ERC en esta población<sup>62</sup>.

## Conclusiones

La finerenona es un antagonista no esteroideo potente y selectivo del RM, que en pacientes con DM2 y ERC reduce la albuminuria, enlentece la progresión de la ERC y ofrece protección cardiovascular. Este beneficio parece independiente de otros tratamientos nefroprotectores, como los inhibidores del SRA y los inhibidores SGLT2, con un buen perfil de seguridad y un bajo riesgo de hiperpotasemia. El mayor beneficio en el abordaje terapéutico de estos pacientes se conseguirá mediante un tratamiento integral, que actúe sobre la etiopatogenia multifactorial de la ERC asociada a la diabetes. Una vez que el tratamiento con IECA o ARA II y los inhibidores SGLT2 se han consolidado en las guías de práctica clínica en el abordaje del paciente con diabetes y ERC, la finerenona supone una gran innovación en el armamentario terapéutico, constituyendo también uno de los pilares en el tratamiento de esta población. Por su mecanismo de acción, el beneficio ofrecido por la finerenona podría extenderse más allá de la enfermedad renal diabética, por lo que en el futuro se podría extender a otras formas de ERC e incluso a otras indicaciones terapéuticas.

### Puntos clave

- A pesar de los tratamientos actuales los pacientes con diabetes siguen teniendo un elevado riesgo de progresión de ERC.
- La patogenia de la ERC en el paciente con diabetes es compleja, e intervienen factores hemodinámicos, metabólicos y de inflamación y fibrosis.

- El RM desempeña un papel clave en la génesis y desarrollo de la ERC.
- La espirolactona y la eplerenona, a pesar de disminuir la proteinuria, no han demostrado reducir la progresión de la ERC.
- La finerenona es un antagonista no esteroideo altamente selectivo del RM caracterizado por una estructura voluminosa.
- La unión de la finerenona al RM da lugar a un complejo receptor-ligando específico que bloquea el reclutamiento de coactivadores transcripcionales implicados en la expresión de mediadores proinflamatorios y profibróticos.
- La finerenona ha demostrado reducir de forma importante la albuminuria en pacientes con DM2 y ERC ya desde el 4.º mes de tratamiento.
- En pacientes con ERC y DM2 la finerenona reduce tanto la progresión de la ERC como el riesgo de eventos CV.
- El riesgo de hiperpotasemia es menor con finerenona que con espirolactona y eplerenona, lo que facilita su uso en la práctica clínica.
- El abordaje de los pacientes con diabetes y ERC debe ser multifactorial e incluiría los IECA o ARA II, los inhibidores SGLT2 y la finerenona.

## Financiación

Los autores no han recibido ningún tipo de honorarios y/o compensación económica por su participación en este artículo. Los autores agradecen a Content Ed Net por la colaboración en la redacción del artículo y la asistencia editorial. Estas tareas fueron financiadas por Bayer Hispania.

## Conflicto de intereses

JLG declara honorarios personales de NovoNordisk (honorarios, advisory), Boehringer (honorarios, asesoramiento y consultoría), Eli Lilly (honorarios), AstraZeneca (honorarios, asesoramiento y subvenciones), Esteve (honorarios), Bayer (honorarios, asesoramiento y consultoría) y Vifor (honorarios y asesoramiento).

JRGJ reporta honorarios por conferencias y por participar en consejo asesor de Bayer.

LF ha recibido honorarios de Novonordisk, Boehringer, AstraZeneca, Bayer, Esteve y Eli Lilly.

AO ha recibido subvenciones de Sanofi y honorarios por consultoría o conferencias o apoyo para viajes de Advicciene, Astellas, Astrazeneca, Amicus, Amgen, Fresenius Medical Care, GSK, Bayer, Sanofi-Genzyme, Menarini, Mundipharma, Kyowa Kirin, Alexion, Freeline, Idorsia, Chiesi, Otsuka, NovoNordisk, Sysmex y Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma y es Director de la Cátedra Mundipharma-UAM de enfermedad renal diabética y de la Cátedra Astrazeneca-UAM de enfermedad renal crónica y electrolitos.

MJS ha recibido honorarios personales de NovoNordisk (honorarios, asesoramiento), Janssen (honorarios), Boehringer

(honorarios, asesoramiento, subvenciones y consultoría), Eli Lilly (honorarios), AstraZeneca (honorarios y asesoramiento), Esteve (honorarios), Fresenius Medical Care (honorarios), Mundipharma (honorarios y asesoramiento), NovoNordisk (honorarios, asesoramiento y consultoría), Bayer (honorarios, asesoramiento y consultoría), Travere Therapeutics (honorarios y asesoramiento), GE Healthcare (asesoramiento) y Vifor (honorarios y asesoramiento). MJS también es el editor en jefe de *Clinical Kidney Journal*.

AV ha recibido honorarios por ponencias de Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo y Pfizer-BMS.

## Agradecimientos

La investigación de AO está apoyada por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) RICORS program to RICORS2040 (RD21/0005/0001) y SPACKDc PMP21/00109, fondos FEDER. La investigación de MJS está apoyada por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) RICORS program to RICORS2040 (RD21/0005/0016) y Marató TV3 2020 421/C/2020, Marató TV3 2021 215/C/2021, (PI21/01292) fondos FEDER, y EIN2020-1123381.

## BIBLIOGRAFÍA

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edition 2021. Disponible en: [https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF\\_Atlas\\_10th\\_Edition\\_2021.pdf](https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf).
- Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:1803-5, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfz174>.
- Ortiz A. RICORS2040: The need for collaborative research in chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2021;15:372-87, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfab170>.
- Chaudhuri A, Ghanim H, Arora P. Improving the residual risk of renal and cardiovascular outcomes in diabetic kidney disease: A review of pathophysiology, mechanisms, and evidence from recent trials. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24:365-76, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14601>.
- Wen CP, Chang CH, Tsai MK, Lee JH, Lu PJ, Tsai SP, et al. Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years. *Kidney Int*. 2017;92:388-96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.01.030>.
- Perez-Gomez MV, Bartsch LA, Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Fernandez-Fernandez B, Martin-Cleary C, et al. Clarifying the concept of chronic kidney disease for non-nephrologists. *Clin Kidney J*. 2019;12:258-61, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfz007>.
- Fernandez-Fernandez B, Izquierdo MC, Valiño-Rivas L, Nastou D, Sanz AB, Ortiz A, et al. Albumin downregulates Klotho in tubular cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1712-22, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfx376>.
- Kanbay M, Demiray A, Afsar B, Covic A, Tapoi L, Ureche C, et al. Role of Klotho in the development of essential hypertension. *Hypertension*. 2021;77:740-50, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16635>.
- 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;383:2219-29, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>.
- Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al., FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385:2252-63, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM19931113292004>.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al., RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011161>.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al., Collaborative Study Group. 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011303>.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al., CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295-306, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al., DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-46, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
- Barrera-Chimal J, Lima-Posada I, Bakris GL, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease - mechanistic and therapeutic effects. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18:56-70, <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-021-00490-8>.
- Cortinovis M, Perico N, Cattaneo D, Remuzzi G. Aldosterone and progression of kidney disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2009;3:133-43, <http://dx.doi.org/10.1177/1753944708100409>.
- Erraez S, López-Mesa M, Gómez-Fernández P. Bloqueantes del receptor mineralocorticoide en la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2021;41:258-75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2020.10.001>.
- Finerenone. Ficha técnica. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kerendia-epar-product-information.es.pdf>.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150.
- Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2020;98(4S):S1-115, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.019>.
- KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease [consultado Mar 2022]. Disponible en: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/03/KDIGO-2022-Diabetes-Management-GL-Public-Review-draft.1Mar2022.pdf>.
- Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Chronic kidney disease and risk management: Standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S175-S184. DOI: 10.2337/dc22-S011.
- Epstein M. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury:

- From hans selye to the present. *Am J Nephrol.* 2021;52:209–16, <http://dx.doi.org/10.1159/000515622>.
25. Epstein M. A podcast discussing aldosterone and mineralocorticoid receptor antagonists in 2021: A paradigm shift. *Diabetes Ther.* 2022;13:583–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-022-01236-w>.
  26. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:2032–45, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.11491116>.
  27. Buonafina M, Bonnard B, Jaïsser F. Mineralocorticoid receptor and cardiovascular disease. *Am J Hypertens.* 2018;31:1165–74, <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpy120>.
  28. Bauersachs J, Jaïsser F, Toto R. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases. *Hypertension.* 2015;65:257–63, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04488>.
  29. DuPont JJ, Jaffe IZ. 30 years of the mineralocorticoid receptor: The role of the mineralocorticoid receptor in the vasculature. *J Endocrinol.* 2017;234:T67–82, <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-17-0009>.
  30. Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR. Inflammatory mechanisms as new biomarkers and therapeutic targets for diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25:181–91, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2017.12.002>.
  31. Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodriguez-Diez RR. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:269–88, <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-019-0248-y>.
  32. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PN, Williams GH, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism: A cross-sectional study. *Ann Intern Med.* 2020;173:10–20, <http://dx.doi.org/10.7326/M20-0065>.
  33. Mima A. A narrative review of diabetic kidney disease: Previous and current evidence-based therapeutic approaches. *Adv Ther.* 2022, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-022-02223-0>. En prensa.
  34. 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, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa736>.
  35. Grune J, Beyhoff N, Smeir E, Chudek R, Blumrich A, Ban Z, et al. Selective mineralocorticoid receptor cofactor modulation as molecular basis for finerenone's antifibrotic activity. *Hypertension.* 2018;71:599–608, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10360>.
  36. Kolkhof P, Jaïsser F, Kim SY, Filippatos G, Nowack C, Pitt B. Steroidal and novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure and cardiorenal diseases: comparison at bench and bedside. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:271–305, [http://dx.doi.org/10.1007/164\\_2016\\_76](http://dx.doi.org/10.1007/164_2016_76).
  37. Kawanami D, Takashi Y, Muta Y, Oda N, Nagata D, Takahashi H, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease. *Front Pharmacol.* 2021;12:754239, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.754239>.
  38. Frampton JE. Finerenone: First approval. *Drugs.* 2021;81:1787–94, <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-021-01599-7>.
  39. Amazit L, Le Billan F, Kolkhof P, Lamribet K, Vengchareun S, Fay MR, et al. Finerenone impedes aldosterone-dependent nuclear import of the mineralocorticoid receptor and prevents genomic recruitment of steroid receptor coactivator-1. *J Biol Chem.* 2015;290:21876–89, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M115.657957>.
  40. Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, Yang W, Kanetsky P, Shlipak M, et al., CRIC Study Investigators. Inflammation and progression of CKD: The CRIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1546–56, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.13121215>.
  41. Dojki FK, Bakris G. Nonsteroidal mineralocorticoid antagonists in diabetic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017;26:368–74, <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0000000000000340>.
  42. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study-Diabetic Nephropathy. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314:884–94, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.10081>.
  43. 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;43:474–84, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>.
  44. Fu Z, Geng X, Chi K, Song C, Wu D, Liu C, et al. Efficacy and safety of finerenone in patients with chronic kidney disease: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Ann Palliat Med.* 2021;10:7428–39, <http://dx.doi.org/10.21037/apm-21-763>.
  45. Zheng Y, Ma S, Huang Q, Fang Y, Tan H, Chen Y, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of finerenone in diabetic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2022;47:219–28, <http://dx.doi.org/10.1159/000521908>.
  46. Rossing P, Filippatos G, Bakris GL, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, et al. Finerenone in patients with CKD and type 2 diabetes by SGLT-2i treatment: The fidelity analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32:45.
  47. Provenzano M, Puchades MJ, Garofalo C, Jongs N, D'Marco L, Andreucci M, et al., ROTATE-3 study group. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin, eplerenone, and their combination in patients with chronic kidney disease: A randomized cross-over clinical trial. *J Am Soc Nephrol.* 2022, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2022020207>. ASN. 2022020207. En prensa.
  48. Neuen BL, Jardine MJ. SGLT2 inhibitors and finerenone: one or the other or both? *Nephrol Dial Transplant.* 2022, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfac046>. En prensa.
  49. Neuen BL, Oshima M, Perkovic V, Agarwal R, Arnott C, Bakris G, et al. Effects of canagliflozin on serum potassium in people with diabetes and chronic kidney disease: The CREDENCE trial. *Eur Heart J.* 2021;42:4891–901, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab497>.
  50. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al., DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995–2008, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
  51. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al., EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413–24, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.
  52. Kolkhof P, Hartmann E, Freyberger A, Pavkovic M, Mathar I, Sandner P, et al. Effects of finerenone combined with empagliflozin in a model of hypertension-induced end-organ damage. *Am J Nephrol.* 2021;52:642–52, <http://dx.doi.org/10.1159/000516213>.
  53. Alicic RZ, Cox EJ, Neumiller JJ, Tuttle KR. Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17:227–44, <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-00367-2>.
  54. Yin WL, Bain SC, Min T. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on renal outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2020;11:835–44, <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-020-00798-x>.
  55. Górriz JL, Romera I, Cobo A, O'Brien PD, Merino-Torres JF. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use in people living

- with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A narrative review of the key evidence with practical considerations. *Diabetes Ther.* 2022;13:389-421, <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-021-01198-5>.
56. Rossing P, Agarwal R, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Ruilope LM, et al. FIDELIO-DKD Investigators. Efficacy and safety of finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by GLP-1RA treatment: A subgroup analysis from the FIDELIO-DKD trial. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24:125-34, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14558>.
57. Ruiz-Ortega M, Lamas S, Ortiz A. Antifibrotic agents for the management of CKD: A review. *Am J Kidney Dis.* 2022, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.11.010>. En prensa.
58. Escobar C, Palacios B, Aranda U, Capel M, Sicras A, Sicras A, et al. Costs and healthcare utilisation of patients with chronic kidney disease in Spain. *BMC Health Serv Res.* 2021;21:536, <http://dx.doi.org/10.1186/s12913-021-06566-2>.
59. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E, Grupo de trabajo para el documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2014;34:34-45.
60. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Endocrinol Nutr.* 2014;61:e25-43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2014.06.003>.
61. Górriz JL, Navarro-González JF, Ortiz A, Vergara A, Nuñez J, Jacobs-Cachá C, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: Towards an indication to treat diabetic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35 Suppl 1:i13-23, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfz237>.
62. Ito S, Kashihara N, Shikata K, Nangaku M, Wada T, Okuda Y, et al. Esaxerenone (CS-3150) in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria (ESAX-DN): Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15:1715-27, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.06870520>.