














## Revisión

# Nueva evidencia en el tratamiento de la enfermedad renal diabética: ¿qué aporta la finerenona?

Jorge Rico Fontalvo  <sup>1</sup>, Rodrigo Daza Arnedo <sup>1</sup>, Nataly Aguilar Salcedo <sup>2</sup>, Mercedes Alfaro <sup>1</sup>, Diana Navas Torrejano <sup>2</sup>, María Cardona Blanco <sup>1</sup>, Isabela Uparella Gulfo <sup>3</sup>, Maria Raad Sarabia <sup>3</sup>, Emilio Abuabara Franco <sup>3</sup> y Jose Cabrales <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial (Asocolnef), Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

<sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia

<sup>4</sup>Universidad de Stanford, California, Estados Unidos

**Cómo citar:** Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, Aguilar-Salcedo N, Alfaro M, Navas-Torrejano D, Cardona-Blanco M, et al. Nueva evidencia en el tratamiento de la enfermedad renal diabética: ¿qué aporta la finerenona? Rev. Colomb. Nefrol. 2022; 9(3), e603. <https://doi.org/10.22265/acnef.9.3.603>

## Resumen

**Contexto:** la enfermedad renal diabética (ERD) es la primera causa a nivel mundial de enfermedad renal crónica (ERC) e impacta directamente en el riesgo cardiovascular y mortalidad de los pacientes con diabetes *mellitus* (DM). La finerenona, un antagonista selectivo del receptor mineralocorticoide (ARM), ha sido descrito en diversos estudios recientes como un fármaco que contribuye a la reducción de la progresión de la ERD y la disminución del riesgo cardiovascular, con un adecuado perfil de seguridad.

**Objetivo:** realizar una revisión de la literatura sobre el impacto de la finerenona en la progresión del daño renal y el riesgo cardiovascular en los pacientes con ERD.

**Metodología:** se realizó una búsqueda sistemática en diversas fuentes: PubMed (Medline, Biblioteca del Congreso de los Estados Unidos), Science Direct, Scopus, Embase y Lilacs; la búsqueda fue restringida a referencias en idioma español e inglés, sin límites en la fecha de publicación. Se utilizaron las siguientes palabras clave en el idioma inglés: diabetic renal disease, chronic kidney disease, diabetes *mellitus*, spironolactone, eplerenone, finerenone, mineralocorticoid receptor antagonist y sus correspondientes versiones en español.

### Recibido:

06/Mar/2022

### Aceptado:

17/May/2022

### Publicado:

14/Dic/2022

✉ **Correspondencia:** Jorge Rico Fontalvo, IPS Nephromedical, Clínica Oftalmológica de San Diego, primer piso, Medellín, Colombia. Correo-e: [jorgericof@yahoo.com](mailto:jorgericof@yahoo.com)



**Resultados:** Las referencias encontradas en la búsqueda fueron revisadas entre los diferentes autores para, posteriormente, proceder a realizar la elaboración del documento.

**Conclusiones:** la finerenona es un medicamento que brinda cardio y nefroprotección en pacientes con ERD de fenotipo albuminúrico.

**Palabras clave:** finerenona, enfermedad renal diabética, antagonista mineralocorticoide, espironolactona, eplerenona, diabetes *mellitus*.

---

## New evidence in the treatment of diabetic kidney disease: What is finerenone's contribution?

---

### Abstract

**Background:** Diabetic kidney disease (DKD) is the leading cause of chronic kidney disease (CKD) worldwide and has a direct impact on cardiovascular risk and mortality in patients with diabetes mellitus (DM). Finerenone, a selective mineralocorticoid receptor (MRA) antagonist, has been described in several recent studies as a drug that contributes to slowing the progression of CKD and reducing cardiovascular risk, with an adequate safety profile.

**Purpose:** To carry out a review of the literature on the impact of finerenone on the progression of renal damage and cardiovascular risk in patients with DKD.

**Methodology:** A systematic search were carried out in various sources: PubMed (Medline, United States Library of Congress), Science Direct, Scopus, Embase and Lilacs; the search was restricted to references in Spanish and English, with no limits on publication date. The following keywords in the English language were used: diabetic renal disease, chronic kidney disease, diabetes mellitus, spironolactone, eplerenone, finerenone, mineralocorticoid receptor antagonist and their corresponding Spanish versions.

**Results:** The references found in the search were reviewed among the different authors to subsequently proceed to prepare the document.

**Conclusions:** Finerenone is a drug that provides cardio and nephroprotection in patients with DKD albuminuric phenotype.

**Keywords:** Finerenone, Diabetic Kidney Disease, Mineralocorticoid Antagonist, Spironolactone, Eplerenone, Diabetes *Mellitus*.

---

### Introducción

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) es uno de los principales problemas de salud pública en Latinoamérica. Según la Federación Internacional de Diabetes, para el año 2019 se reportaron alrededor de 32 millones de casos de pacientes diabéticos en Centro y Suramérica, con una prevalencia promedio estimada del 9,4 % y una proyección a más de 49 millones de casos en el año 2045 [1]. Una de las complicaciones más frecuentes que presentan los pacientes diabéticos es la enfermedad renal diabética (ERD), una patología cuya incidencia se ha duplicado en la

última década debido, principalmente, al aumento en el número de casos de pacientes que padecen de DMT2 [2].

La ERD es la primera causa de enfermedad renal crónica (ERC) a nivel mundial. Aproximadamente el 40 % de los pacientes con DMT2 y hasta un tercio de los pacientes con DMT1 desarrollarán enfermedad renal crónica asociada a DM, la cual se caracteriza por un descenso de la tasa de filtración glomerular estimada o un aumento en la albuminuria.

El tratamiento estándar para la ERD se compone de un conjunto de acciones destinadas al adecuado manejo de su etiología, el control glicémico y el control de otros factores de riesgo como la obesidad, la tensión arterial, la dislipidemia y la reducción en el consumo de alcohol y tabaco. Dentro de las estrategias farmacológicas, se dispone de un arsenal de medicamentos que procuran la regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con el fin de disminuir los cambios a nivel glomerular que llevan al deterioro de la tasa de filtración glomerular y la progresión de la albuminuria. A pesar de ser tratados adecuadamente, un porcentaje no despreciable de pacientes con enfermedad renal diabética progresan a estadios avanzados, con necesidad de terapia de reemplazo renal si no mueren de forma temprana por causas cardiovasculares, por ende, es importante la búsqueda de una terapia multimodal efectiva que disminuya el riesgo de progresión de la enfermedad renal diabética residual.

En el presente artículo se realiza una revisión inicial de la enfermedad renal diabética y su fisiopatología, recalcando la importancia del sistema renina-angiotensina-aldosterona para posteriormente revisar la utilidad de la finerenona como nueva terapia en la enfermedad renal.

## Materiales y métodos

El desarrollo del presente artículo, para definir la evidencia reciente de qué aporta la finerenona en el manejo de los pacientes con enfermedad renal diabética ( ERD), se basó en la realización inicial de una búsqueda sistemática en diversas fuentes: PubMed (Medline, Biblioteca del Congreso de los Estados Unidos), ScienceDirect, Scopus, Embase y Lilacs; la búsqueda fue restringida a referencias en idioma español e inglés, sin límites en la fecha de publicación.

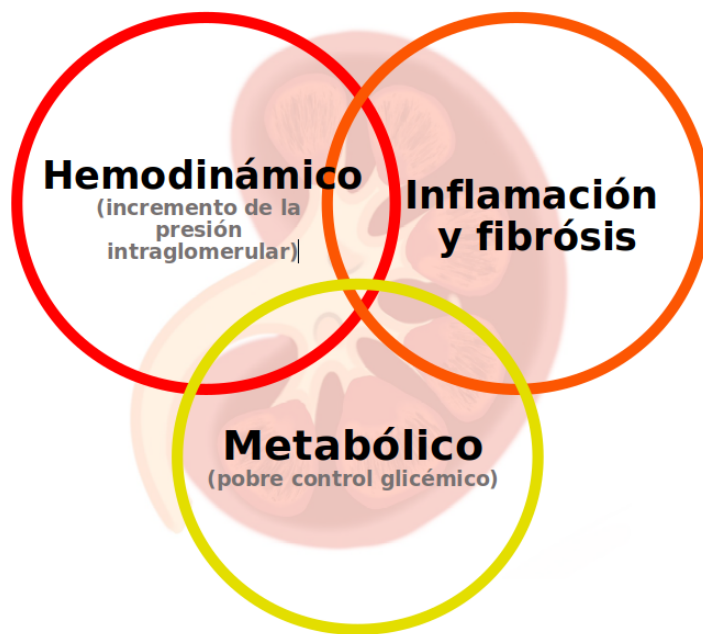
Se utilizaron las siguientes palabras clave en el idioma inglés: *diabetic renal disease, chronic kidney disease, diabetes mellitus, spironolactone, eplerenone, finerenone, mineralocorticoid receptor antagonist* y sus correspondientes versiones en español. Las referencias encontradas en la búsqueda fueron revisadas entre los diferentes autores para, posteriormente, proceder a realizar la elaboración del documento.

## Resultados

### Enfermedad renal diabética

La ERD es una complicación crónica y frecuente de los pacientes con diabetes *mellitus* (DM) que se caracteriza por la presencia de una alteración en la función renal, en exclusión de otras causas de enfermedad renal crónica. De acuerdo con las últimas guías de la Asociación Americana de Diabetes, el diagnóstico se basa en los hallazgos de una TFGe disminuida  $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  o una excreción de albúmina urinaria, determinada por un índice de albuminuria-creatinuria (UACR por sus siglas en inglés)  $\geq 30 \text{ mg/g}$  por más de tres meses [3,4].

En la patogénesis y la progresión de la ERD (figura 1), se distinguen tres ejes fundamentales: el hemodinámico, el metabólico y el inflamatorio, este último con importancia y evidencia creciente. Hay múltiples mecanismos convergentes que favorecen la inflamación y el aumento del estrés oxidativo que en últimas llevan al daño glomerular y tubular de estos pacientes [5].



**Figura 1.** Fisiopatología de la ERD

**Fuente:** tomado de [16].

Los cambios patogénicos son inducidos por los productos finales de glicación avanzada (AGE) [6]. La inflamación y el estrés oxidativo tienen un rol importante, aumentando la fibrosis y la glomeruloesclerosis. También hay aumento de factores proinflamatorios como proteína quimio-atrayente de monocitos-1 (MCP-1), osteopontina (OPN) y factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), además, se encuentra una sobreexpresión del receptor de mineralocorti-

coide y una mayor señalización de aldosterona, la cual aumenta el factor inflamatorio NF- $\kappa$ B, provocando la estimulación de los factores de crecimiento necesarios para la diferenciación y la proliferación de fibroblastos y células epiteliales mesangiales y tubulares en el riñón; adicionalmente, la aldosterona también induce la síntesis de citocinas profibróticas y causa estrés oxidativo en el riñón, llevando a deterioro de la TFG y aumento de la proteinuria [7].

## Estrategias terapéuticas en ERD

Mantener un adecuado control glicémico es crucial para el control de ERD y diferentes estudios han mostrado que lograr las metas de glucosa disminuye la ocurrencia de complicaciones microvasculares, incluida la ERD. Dentro de los estudios pivotaes, el estudio “Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)” [8] demostró una reducción del 39 % en la tasa de albuminuria grado I y una reducción del 54 % en la albuminuria grado II con meta de hemoglobina glicada (HbA1c) <6 % vs. 9 % en DM1 sin enfermedad renal diabética [8], mientras que el estudio UKPDS demostró que el control intensivo de la glicemia reduce significativamente las complicaciones microvasculares en diabéticos tipo 2 [9].

En cuanto al manejo farmacológico, el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) es uno de los pilares del manejo de la enfermedad renal diabética y su efecto se explica principalmente por la disminución de la presión intraglomerular, con impacto en la disminución de la lesión por hiperfiltración y de la albuminuria, siendo este último uno de los principales objetivos del tratamiento. Los inhibidores de la ECA o ARA II son los fármacos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con diabetes con TFGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y UACR  $\geq$  300 mg/g, debido a sus beneficios en la prevención de la progresión de la ERD y su efecto antiproteinúrico.

Ensayos clínicos han demostrado la eficacia del tratamiento con el bloqueo del RAAS, empezando en 1993 con el *Collaborative study group* en pacientes con DMT1 [10], donde el captopril disminuyó la duplicación de la creatinina sérica en un 43 %. En pacientes con DMT2, los estudios IDNT (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*) con irbersartán frente a amlodipino [11] y RENAAL (*Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan*) [12] con losartán, comparado con placebo, disminuyeron la progresión de la enfermedad renal en un 20 %. En el contexto de niveles más bajos de albuminuria (30-299 mg/g), se ha demostrado que el tratamiento con inhibidores de la ECA o ARA II reduce la progresión a albuminuria más avanzada ( $\geq$  300 mg/g) y los eventos cardiovasculares, pero no la progresión a enfermedad renal terminal.

El tratamiento de la ERD está basado en cambios en el estilo de vida, con chequeo de factores de riesgo cada seis meses. Los medicamentos de primera línea incluyen metformina en inhibidores de la SGLT2, con bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Si hay albuminuria persistente, se pueden agregar antagonistas del receptor mineralocorticoide o agonistas GLP-1 si se requiere control glicémico individualizado. El manejo de la hiperlipidemia y la presión arterial con agentes como las estatinas y los bloqueadores de los canales de calcio o diuréticos, respectivamente, son importantes para el manejo integral de la ERD.

En cuanto a los medicamentos más recientes para el tratamiento de la DM2, el uso de inhibidores SGLT2 ha demostrado su efecto cardioprotector y renoprotector, independiente de su efecto en el control de la hiperglicemia con resultados demostrados en el ensayo de Steiner [13] con empagliflozina [13], el cual logró disminuir el riesgo residual (RR) para desarrollo de nefropatía en un 39% y el riesgo de duplicación de creatinina en 44%; de igual forma, el estudio de Mahaffey *et al.* [14] con canagliflozina redujo la progresión de albuminuria en un 27% y disminuyó el desenlace de compuesto renal en 40%; mientras que el estudio CREDENCE [15] con canagliflozina, en 4401 pacientes con DM2, UACR  $\geq$  300 mg/g y TFGe media de 56 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con un promedio de albuminuria de más de 900 mg/día. Este estudio también evaluó como desenlace principal el compuesto cardiorrenal de falla renal, la duplicación de la creatinina sérica y la muerte renal o cardiovascular; el estudio fue terminado antes de tiempo por los resultados positivos; los pacientes intervenidos con canagliflozina presentaron una reducción del riesgo del 32% para el desarrollo de enfermedad renal terminal versus el grupo control.

Recientemente, se publicaron los estudios DAPA-CKD [15] y posteriormente el EMPA-KIDNEY [16], los cuales confirmaron que estos medicamentos son nefroprotectores tanto en pacientes con ERD y no diabéticos. Por la anterior evidencia, se concluye que este grupo de medicamentos disminuye el riesgo de empeoramiento de la enfermedad renal, la progresión de la albuminuria, la muerte por causas cardiovasculares y aumenta el tiempo hasta el desarrollo de enfermedad renal terminal [16].

En cuanto a los análogos de GLP1, también se ha postulado su impacto en la disminución de la progresión de la ERD, independiente de su efecto sobre la hiperglicemia; en los estudios LEADER con liraglutida [17], REWIND con dulaglutida [18] y el estudio SUSTAIN-6 con semaglutida [19], se evidenció una disminución en el riesgo de desarrollo de macroalbuminuria, progresión a fallo renal, disminución de la TFG en un 30% y muerte por causa renal.

## Receptor mineralocorticoide y su papel en la ERD

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) se encuentra regulado por la secreción de renina desde la zona granular del aparato yuxtaglomerular, que se desencadena por tres principales vías fisiológicas:

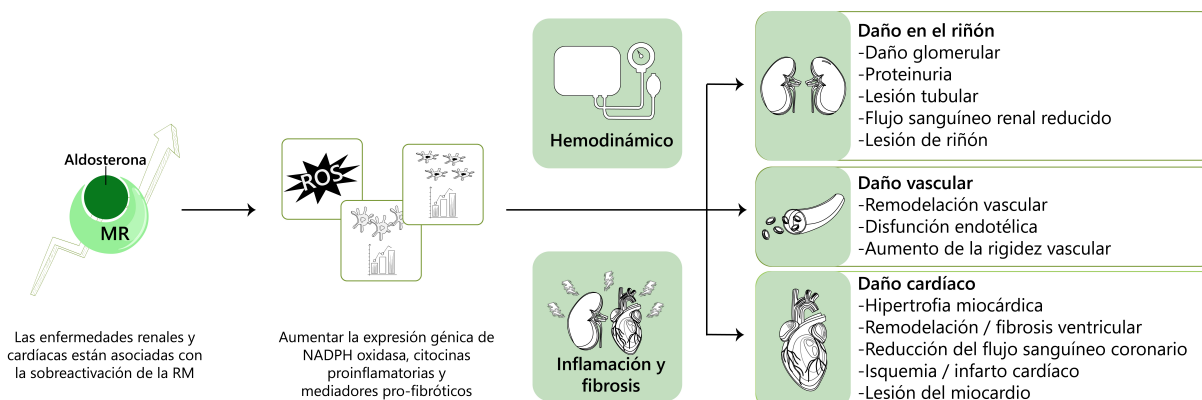
1. Estímulo simpático de los receptores  $\beta_1$  del aparato yuxtaglomerular.
2. Reducción de la llegada de sodio al túbulo contorneado distal detectado por la mácula densa.
3. Una presión de perfusión reducida en el riñón detectada por los baroreceptores de las arteriolas aferentes.

La secreción de renina se inhibe por la liberación de BNP y NT-proBNP desde el tejido cardiaco en respuesta a la distensión de las cámaras cardiacas con el aumento del volumen sanguíneo. El efecto enzimático de la renina produce clivaje del angiotensinógeno a angiotensina I (ATI), la cual a su vez es convertida en angiotensina II (ATII) por la ECA producida por las células endoteliales en los pulmones y el riñón. La AT II estimula dos receptores diferentes acoplados a proteínas G transmembranas, regulando de esta forma la tasa de filtrado glomerular y la excreción de sodio a través de la vasoconstricción de las arteriolas aferentes y eferentes, la liberación de aldosterona desde la corteza adrenal, la liberación de adrenalina y la ADH, resultando en un aumento de la reabsorción de sodio, la excreción de potasio, la elevación de la presión hidrostática para aumento de la TFG, la reabsorción desde los túbulos colectores y el incremento del volumen circulante.

La aldosterona actúa directamente sobre las bombas de Na/K/ATP-asa de la membrana basolateral de las células principales del riñón [20], sin embargo, los receptores de mineralocorticoides (RM) están presentes en múltiples tejidos, incluyendo las células del músculo liso vascular y endotelial, cardiomiocitos, fibroblastos, riñón (células mesangiales y podocitos), adipocitos, macrófagos y cerebro (hipotálamo), activando la remodelación en respuesta a la inflamación y el daño (figura 2). Esta amplia distribución explica por qué la aldosterona ejerce múltiples efectos cardiacos, vasculares y renales, los cuales incluyen disfunción endotelial, vasoconstricción, natriuresis, retención de  $K^+$ , activación simpática, remodelación adversa cardiovascular (hipertrofia, fibrosis) y renal (esclerosis glomerular y tubular) y estrés oxidativo; además, aumenta el estrés vascular, la rigidez y ejerce efectos proarrítmicos, proinflamatorios y protrombóticos [21].

Los antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM) bloquean directamente el receptor, inactivando la acción de la aldosterona y otros ligandos e impidiendo la respuesta

## LA SOBREATIVACIÓN DE LA RM CAUSA DAÑO RENAL Y CARDIOVASCULAR A TRAVÉS DE LA DESREGULACIÓN DE LA HOMEOSTASIS Y LA INFLAMACIÓN Y LA FIBROSIS



**Figura 2.** Papel del RM en ERD

**Fuente:** elaboración propia.

genómica y no genómica de la interacción con el receptor, disminuyendo así el grado de inflamación y remodelación en el riñón y el corazón.

Los ARM se clasifican en selectivos o no selectivos según su composición química, los primeros son no esteroideos. Los ARM no selectivos de primera generación (espironolactona) se utilizan para inhibir los efectos mineralocorticoides, sin embargo, por su composición esteroidea también inhiben los efectos de los andrógenos, como testosterona y dihidrotestosterona, llevando al desarrollo de ginecomastia, sensibilidad mamaria y feminización, de ahí que la espironolactona también se use en el manejo del acné y el síndrome del ovario poliquístico. Estos también tienen amplia evidencia en el manejo de enfermedades cardiovasculares, como por ejemplo, en el campo de la falla cardíaca con FEVI reducida, la HTA refractaria, hiperaldosteronismo, ascitis secundaria a cirrosis y la hipocalcemia.

Por su mecanismo de acción, los ARM se han propuesto como agentes terapéuticos en los pacientes con albuminuria, principalmente aquellos con excreción de albumina urinaria >1 gramo/día. Diferentes ensayos clínicos y metaanálisis, evaluando la espironolactona, objetivan la reducción de la proteinuria y la progresión de la enfermedad renal diabética; sin embargo, el efecto de la espironolactona sobre la albuminuria es variable, con descensos del 15 % al 60 % en estudios que variaron entre 4 y 52 semanas de duración, además debe recordarse que este medicamento no es selectivo para RM y, por lo tanto, su uso se ve limitado por los efectos secundarios sexuales [22].



Por otro lado, la eplerenona es un ARM esteroideo más selectivo, con una afinidad mínima por los receptores de progesterona y andrógenos, lo que reduce los efectos adversos relacionados con el eje gonadal, sin embargo, tiene una potencia 20 a 40 veces menor que la espironolactona [23].

Los ensayos clínicos que evalúan desenlaces renales en pacientes con ERD y uso de ARM, generalmente se limitan a estudios pequeños a corto plazo en los que se vio una alta tasa de efectos secundarios como hiperpotasemia, ginecomastia y otros efectos secundarios relacionados con las hormonas sexuales, como se describió anteriormente.

Dados los efectos secundarios de los ARM no selectivos, actualmente se han seguido estrategias para diseñar ARM más selectivos, con el objetivo de mejorar la relación entre eficacia y seguridad. Algunos ARM de nueva generación son no esteroideos y su estructura se basa en una cadena principal de dihidropiridina con ausencia de actividad sobre los canales de calcio de tipo L a nivel del músculo, de estos medicamentos la finerenona ha mostrado resultados alentadores en ensayos clínicos fase III y se ha posicionado en los últimos años como un probable fármaco para obtener el beneficio terapéutico máximo en ERD.

## **Finerenona: conceptos generales y evidencia**

### **Farmacología y farmacodinamia de la finerenona**

Cada vez hay mayor evidencia que muestra cómo la sobreactivación del receptor de mineralocorticoides lleva a inflamación y fibrosis, proceso clave en el desarrollo y la progresión de la enfermedad renal, que a su vez se asocia a un mayor riesgo cardiovascular. La finerenona es un nuevo antagonista selectivo de los receptores de mineralocorticoides no esteroideo con una alta afinidad por el receptor, que lleva a una reducción de inflamación y fibrosis en varios modelos animales. Asimismo, se han llevado a cabo estudios de Fase II para evaluación de finerenona en la reducción de albuminuria y asociación con eventos adversos, encontrando que este medicamento tiene un muy buen perfil de seguridad, con menor producción de hiperkalemia comparado con espironolactona.

### **Mecanismo de acción**

La espironolactona y la eplerenona son antagonistas competitivos que se unen al dominio de unión del ligando, evitando que los receptores de los mineralocorticoides adopten la conformación activa y los vuelven transcripcionalmente inactivos, es decir, producen un antagonismo “pasivo”, sin embargo, estos dos medicamentos son incapaces de estabilizar la

hélice (H12) en el dominio de activación en el extremo C-terminal del receptor, y no puede evitar que la hélice (H12) adopte la conformación de agonista, explicando la actividad agonista parcial de los ARM no selectivos y los efectos adversos asociados a su ingesta [23].

La finerenona, cuya fórmula molecular es  $C_{21}H_{22}N_4O$ , es un potente antagonista no esteroideo, voluminoso, potente y altamente selectivo que se une fuertemente al RM, actuando como un antagonista pasivo (agonista inverso) al acoplarse al dominio de unión al ligando del RM con una acomodación diferente en comparación con los ARM esteroideos, lo que lleva a la formación de una protuberancia de la hélice 12 en el dominio 2 en el extremo C-terminal del receptor de mineralocorticoides. Esta protuberancia forma un complejo ligando-receptor de mineralocorticoides inestable, incapaz de reclutar factores transcripcionales, cambiando la estabilidad, la translocación nuclear y la activación del receptor de mineralocorticoides, llevando a una rápida degradación de este. De esta forma, la finerenona disminuye la acumulación nuclear de receptores de mineralocorticoides de forma más eficaz que la espironolactona, inhibe el reclutamiento de los receptores de mineralocorticoides en las secuencias diana de ADN y suprime el reciclaje de los receptores de mineralocorticoides [22].

Se ha demostrado, *in vitro*, que la finerenona reduce la proliferación de células de músculo liso inducida por la aldosterona en una dosis dependiente. En un modelo preclínico de hipertensión en ratas no uninefrectomizadas, la finerenona a dosis de 1 mg/kg disminuyó significativamente la hipertrofia cardíaca y renal, el daño glomerular y tubulointersticial, los niveles de pro-BNP y la expresión de varios genes de biomarcadores de remodelación y profibróticos renales (PAI 1, MCP-1, osteopontina, MMP-2) en comparación con placebo, sin disminuir la presión arterial. La finerenona se une a las glucoproteínas ácidas alfa-1, se metaboliza a través de CYP3A4 (90 %) y CYP2C8 (10 %) y la eliminación renal representa solo el 0,57 % del fármaco inalterado, incluso en individuos con insuficiencia renal [22, 24]. La acumulación renal reducida y el aclaramiento renal mínimo sugieren que la finerenona puede presentar una seguridad más favorable que otros antagonistas de los receptores de mineralocorticoides en pacientes con insuficiencia renal.

## Efectos de finerenona sobre el potasio

Datos de ensayos de fase II con finerenona en pacientes con falla cardíaca y DMT2 han demostrado que esta tiene un bajo impacto en los niveles de potasio y que su uso no se ve limitado por menores tasas de filtración glomerular. Se desconoce el motivo de los efectos mínimos que tiene la finerenona en los niveles de potasio sérico, sin embargo, podría estar relacionado a un modelo distinto de interacción con el receptor de mineralocorticoides con menor reclutamiento de cofactores, corta vida media plasmática y una distribución tisular

**Tabla 1.** Farmacocinética y farmacodinamia de ARM

Datos preclínicos	ARM ESTEROIDES		FINERENONE
	ESPIRONOLACTONA	ESPLERENONA	
Propiedades estructurales	Plano (esteroide)	Plano (esteroide)	Voluminoso (no esteroideo)
Potencia a MR	Elevado	Moderado	Elevado
Selectividad a MR	Bajo	Moderado	Elevado
Reclutamiento de cofactores	Reclutamiento de cofactor agonista parcial	Reclutamiento de cofactores agonistas parciales	Agonista inverso (es decir, inhibe la unión del cofactor)
Penetración del SNC	Sí	sí	No basado en datos preclínicos
Efectos secundarios sexuales	Sí (ginecomastia)	Menos de espironolactona	Sin señal en estudios de fase II
Hiperpotasemia	Sí	sí	Moderadamente aumentado
Distribución de tejidos	Riñón > corazón (al menos 6 veces)	Riñón > corazón (~ 3 veces)	Equilibrado riñón:corazón (1:1)

Basado en datos preclínicos y el programa ARTS fase II

**Fuente:** elaboración propia.

más uniforme entre riñones y corazón, a diferencia de la eplerenona y la espironolactona, las cuales se concentran en mayor cantidad en los riñones [23, 25].

El programa clínico ARTS (*mineralocorticoid receptor antagonist tolerability study*) [26], que incluyó a más de 2000 pacientes y que fue diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de la finerenona en pacientes con DMT2 y enfermedad renal diabética con o sin falla cardiaca, demostró que la finerenona se asoció con una menor ocurrencia de hiperkalemia (definida por  $K > 5,6$  mEq/l) comparada con espironolactona, con similar efectividad en la disminución de los niveles de NT pro-BNP y de UACR en pacientes con falla cardiaca crónica.

En el estudio ARTS-HF (ARTS -Heart Failure) [27], ensayo en fase IIb, en pacientes con hospitalización en los últimos siete días por falla cardiaca descompensada, la finerenona redujo los niveles de NT proBNP, similar a la eplerenona y con mayor reducción en desenlaces como muerte por cualquier causa, hospitalización por causa cardiovascular, descompensación de la falla cardiaca comparada con eplerenona con un menor incremento en los niveles de potasio ( $K > 5,6$  mEq/l). Finalmente, en el estudio ARTS-DN (*ARTS Diabetic Nephropathy*), de 823 pacientes con DMT2 y albuminuria (UACR  $> 30$  mg/g) en tratamiento con IECA o ARA II, se evaluó la seguridad de la administración de la finerenona en dosis de 20 mg, encontrando una reducción de dosis dependiente en la albuminuria del 25-38 %, comparado con placebo a los 90 días, con

efecto mínimo sobre el potasio (hipercalemia 2,1 % vs. 0 %) y sobre las cifras tensionales, sin documentarse cambios en la Hba1c con finerenona [28].

## **Evidencia de finerenona en ERD: FIDELIO-DKD , FIGARO-DKD y *fidelity***

Los ensayos FIDELIO-DKD (29) y FIGARO-DKD [30] constituyen dos grandes estudios clínicos en fase III, multicéntricos, internacionales, doble ciegos, aleatorizados y controlados por placebo (FIDELIO n = 5734 y FIGARO n = 7437), los cuales buscaron evaluar la eficacia y la seguridad de la finerenona en la reducción de la progresión de la enfermedad renal y los eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad renal diabética y DMT2 [31, 32].

Los pacientes elegibles en los estudios FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD fueron adultos mayores de 18 años con DMT2 y enfermedad renal diabética en tratamiento con dosis máxima toleradas de IECA o ARA II y niveles de potasio menores de 4,8 mmol/L. La enfermedad renal diabética fue definida por cualquiera de los siguientes dos criterios:

1. Albuminuria moderada, persistente (UACR 30 a <300 mg/gr) o TFG por CKD-EPI de 25 a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e historia de nefropatía diabética.
2. Albuminuria persistente severa (UACR 300 a 5000 mg/gr) y una TFGe entre 25 y 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [29].

En el estudio FIGARO-DKD, los criterios de elegibilidad variaron considerándose:

1. Albuminuria severamente elevada (UACR>300 mg/gr) y TFGe >60 ml/min /1,73 m<sup>2</sup>.
2. TFGe de 25-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y albuminuria moderadamente elevada, persistente (UACR <300 mg/gr) [30].

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria en una proporción de 1:1 para recibir placebo o finerenona oral en dosis inicial de 10 mg una vez al día en caso de TFGe <60 ml/min, que se titularía a la dosis de 20 mg/día cada mes, siempre y cuando los niveles de potasio fueran menores de 4,8 mmol/L; caso contrario la dosis de finerenona debía mantenerse/disminuirse a la de 10 mg OD. Aquellos con TFG >60 ml/min, al momento de la aleatorización, recibían una dosis de 20 mg al día que se disminuiría a 10 mg en caso de hipercalemia (K >4,8 mmol/L). En las visitas de seguimiento cada cuatro meses hasta la culminación del estudio (2,6 años y 3,4 años, respectivamente) se recomendaba la suspensión de finerenona si los niveles de potasio se elevaban por encima de 5,5 mmol/L.

El desenlace primario evaluado en FIDELIO-DKD es un compuesto de tiempo a insuficiencia renal, disminución sostenida de  $\geq 40\%$  de TFGe desde la línea de base o muerte renal. En el FIGARO-DKD, los desenlaces primarios y secundarios fueron los mismos del FIDELIO-DKD pero invertidos, sin embargo, otros desenlaces secundarios evaluados fueron mortalidad general, reducción de albuminuria y hospitalización por cualquier causa.

En el estudio FIDELIO-DKD se encontró que los pacientes tratados con finerenona tuvieron una incidencia más baja para el desenlace primario renal con menor ocurrencia de disminución de la TFGe de al menos  $40\%$  y menor tasa de muerte de causas renales que el grupo control ( $17,8\%$  vs.  $21,1\%$  HR 0,82; IC95 % 0,73-0,93;  $p = 0,001$ ) con un NNT de 29 a 3 años para prevenir un evento. Adicionalmente, los pacientes intervenidos con finerenona tuvieron un menor riesgo de frecuencia del desenlace secundario cardiovascular, definido como muerte de causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, accidente cerebro vascular (ACV) no fatal y hospitalización por IC ( $14\%$  vs.  $14,8\%$ ; *hazard ratio* [HR]: 0,86; IC95 %: 0,75-0,99;  $p = 0,03$ ) con un número necesario que tratar (NNT) de 42 casos en tres años.

Resultados exploratorios mostraron a la finerenona con una mayor reducción de RAC a los cuatro meses comparado con placebo (HR 0,69; IC95 % 0,66-0,71), resultado que se mantuvo durante todo el estudio. La incidencia de hiperpotasemia grave fue mayor en el grupo de finerenona ( $1,6\%$  vs.  $0,4\%$ ), pero hubo pocos casos que llevaran a la suspensión del tratamiento y no se presentaron casos de muerte por este efecto [29].

En el estudio FIGARO-DKD, el punto primario compuesto cardiovascular (que representa el punto secundario de eficacia en FIDELIO-DKD) definido por la incidencia de muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal u hospitalización por falla cardíaca fue significativamente más baja en el grupo de finerenona vs. placebo ( $12,4\%$  vs.  $14,2\%$ , HR 0,87; IC95 % 0,76-0,98;  $p = 0,03$ ) con un NNT de 47. La incidencia de enfermedad renal terminal fue menor con finerenona y ocurrió en 32 pacientes vs. 49 en el grupo placebo ( $0,9\%$  vs.  $1,3\%$ , HR 0,64, IC95 % 0,4-0,95), la reducción de la UACR también fue  $32\%$  mayor en el grupo de finerenona. Con respecto a los eventos adversos, la incidencia fue similar en ambos grupos ( $31,4\%$  vs.  $33,2\%$ ).

Al igual que en FIDELIO-DKD, la incidencia de hiperkalemia fue mayor con finerenona que con placebo ( $10,8\%$  vs.  $5,3\%$ ), observándose una diferencia en los niveles de potasio de ambos grupos de  $0,16$  mmol/L, que permaneció estable durante todo el estudio, no hubo casos de muerte y pocos llevaron a discontinuación del tratamiento ( $1,2\%$  vs.  $0,4\%$ ), la ginecomastia

fue muy poco reportada y similar en ambos grupos. Con respecto al impacto sobre cifras tensionales, la PAS fue de -3,5 mmHg al mes, 4 y -2,6 mmHg al mes 24. El promedio de hemoglobina glicada fue similar en ambos grupos durante todo el estudio [30].

Fidelity es un análisis preespecificado de los datos del total de ambos estudios FIDELIO DKD y FIGARO DKD, que en conjunto abordan 13.171 pacientes, evaluando los desenlaces de eficacia durante un periodo de seguimiento de tres años. Se observó que el uso de finerenona redujo de forma significativa el desenlace primario cardiovascular (12,7 % vs. 14,4 %; HR 0,86; IC95 % 0,78-0,95; p = 0,0018) con un número necesario a tratar (NNT) de 46.

Para el desenlace renal, la finerenona redujo el riesgo de descenso de TFGe  $\geq 57$  % en un 23 % en relación con el placebo, con una diferencia estadísticamente significativa entre los subgrupos analizados (5,5 % vs. 7,1 %, HR 0,77; IC95 % 0,67-0,88; p = 0,0002) y con un NNT = 60, sin observarse una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad asociada a causa renal.

En cuanto a eventos adversos y ocurrencia de hiperpotasemia, se presentaron más eventos en el grupo de finerenona vs. placebo con una frecuencia de hiperpotasemia del 14 % para finerenona vs. 6,9 % placebo (HR 0,86, IC95 % 0,78-0,95; p = 0,0018); sin embargo, la hiperpotasemia que llevó a suspensión del medicamento fue del 1,7 % para finerenona vs. 0,6 % en el grupo placebo. No se informaron casos de mortalidad directamente asociados a hiperpotasemia en ninguno de los estudios [32].

El riesgo de eventos cardiovasculares y falla cardiaca aguda en los pacientes diabéticos incrementa de forma proporcional con el aumento de la UACR y la disminución de la TFGe  $< 75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Es de destacar que los resultados observados con finerenona se presentaron en el contexto de terapia médica estándar titulada a dosis máximas toleradas con al menos un agente bloqueador del RAAS como IECA O ARA II y que algún porcentaje de los pacientes recibía adicionalmente manejo con ISGLT2 o ArGLP1, lo que nos permite concluir que el uso de finerenona en adición al bloqueo del RAAS permite disminuir el efecto de escape de aldosterona que puede existir en los pacientes diabéticos, permitiendo una reducción aún mayor de la progresión de la enfermedad renal diabética y la albuminuria con un adecuado impacto sobre el riesgo residual y un buen perfil de seguridad, incluyendo el riesgo de hiperkalemia (IECA+ ARA II 9,2 %).

En el estudio FIDELIO-DKD, la finerenona mejoró los resultados renales en pacientes con enfermedad renal diabética en estadios 3 y 4 y albuminuria severa, población de muy alto

riesgo cardiovascular, mientras que en el estudio FIGARO-DKD se demostró que los pacientes con ERD en estadios de 2 a 4 con albuminuria moderadamente elevada o ERD en estadios 1 y 2 con albuminuria severamente elevada, tratados con finerenona, tienen un menor riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular.

### ¿Qué dicen las guías?

Según las guías Kdigo recientes, el uso de finerenona está indicado en paciente adultos mayores de 18 años con diagnóstico de DM2 y ERD con fenotipo albuminúrico de alto o muy alto riesgo cardiovascular en quienes, a pesar del uso a dosis máxima tolerable de IECA/ARA II como tratamiento de primera línea de ERD, no se logra controlar la albuminuria. Los pacientes que inicien tratamiento con finerenona deben estar estables en cuanto a su función renal con TFG mayor de 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, albuminuria >de 30 mg/g y potasio sérico con niveles ≤ a 5 mEq/l [33].

### Conclusión

La complicación microvascular más frecuente de la diabetes *mellitus* es la enfermedad renal diabética, la cual se caracteriza por deterioro de la TFGe o la presencia de albuminuria (UACR >30 mg/g). Dentro de sus principales mecanismos fisiopatológicos, se destaca la hiperreactividad de los receptores de mineralocorticoides y el aumento de la actividad del RAAS que lleva a un estado inflamatorio permanente con secreción de factores de transcripción como el TGF y NF Kb, que llevan a un aumento del estrés oxidativo y un aumento de la actividad de fibroblastos, ocasionando fibrosis y daño de la membrana basal glomerular. Mediante las medidas de control de factores de riesgo y control sobre el RAAS, se ha logrado disminuir la progresión de la ERD en una proporción de pacientes, sin embargo, el riesgo residual persiste con un porcentaje no despreciable de pacientes que progresan en su enfermedad renal o presentan desenlaces cardiovasculares.

Con la creación de la nueva molécula finerenona, se responde a una necesidad insatisfecha en los pacientes con enfermedad renal y diabetes, los estudios de fases 2 y 3, como el FIDELIO DKD y el FIGARO DKD y el más reciente análisis Fidelity, han logrado demostrar el impacto que tiene el uso de finerenona sobre la reducción de la progresión de ERD, disminución de la albuminuria, reducción de la mortalidad y el riesgo cardiovascular, con un adecuado perfil de seguridad y una menor producción de hiperkalemia en comparación con otros los ARM clásicos, lo que lo convierte en una estrategia segura y eficaz para su uso en pacientes con ERD.

## Contribución de los autores

JRF, MCB, MA y RDA: búsqueda de la literatura y coordinación general del artículo; NAS, JC, DNT y EAF: redacción del artículo y IUG y MRS: búsqueda de las imágenes.

## Declaración de fuentes de financiación

Los autores reportan que la financiación para este artículo fue con recursos propios.

## Conflictos de interés

Jorge Rico Fontalvo y Rodrigo Daza Arnedo han recibido honorarios por concepto de conferencias y han participado en Advisory Board para Laboratorios Bayer, y Diana Navas Torrejano es Medical Scientific Liaison de Laboratorios Bayer. El resto de autores no reportan ningún conflicto de interés para esta publicación.

## Referencias

- [1] Castillo GA, Aroca G, Buelvas J, Buitrago AF, Carballo V, Cárdenas JM, *et al.* Recomendaciones para el manejo del riesgo cardiorrenal en el paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Colomb Cardiol.* 2020;27(supl. 3):3-22. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2020.07.005> ↑Ver página 2
- [2] Rico-Fontalvo JE. Guía de práctica clínica para la enfermedad renal diabética. *Rev Colomb Nefrol.* 2021;8(2). <https://doi.org/10.22265/acnef.8.2.561> ↑Ver página 3
- [3] American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(supl. 1):S151-67. <https://doi.org/10.2337/dc21-S011> ↑Ver página 4
- [4] Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, *et al.* Executive summary of the KDIGO 2021. Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99(3):S1-87. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003> ↑Ver página 4
- [5] Rico-Fontalvo J, Aroca G, Cabrales J, Daza-Arnedo R, Yáñez-Rodríguez T, Martínez-Ávila MC, *et al.* Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8668. <https://doi.org/10.3390/ijms23158668> ↑Ver página 4
- [6] Rico-Fontalvo JE, Daza-Arnedo R, Raad-Sarabia M, Pájaro-Galvis N, Bello-Espinosa A, Uparella-Gulfo I, *et al.* Proteoma urinario en la enfermedad renal diabética. Estado del arte. *Rev Colomb Nefrol.* 2021;8(3). <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.8.3.546> ↑Ver página 4



- [7] Patel V, Joharapurkar A, Jain M. Role of mineralocorticoid receptor antagonists in kidney diseases. *Drug Develop Res.* 2021;82(3):341-63. <https://doi.org/10.1002/ddr.21760> ↑Ver página 5
- [8] Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, *et al.* DCCT research trial. *N Engl J Med.* 1993. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199309303291401> ↑Ver página 5
- [9] The Lancet. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-53. ↑Ver página 5
- [10] 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM19931113292004> ↑Ver página 5
- [11] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, *et al.* 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011303> ↑Ver página 5
- [12] Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, *et al.* Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-69. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161> ↑Ver página 5
- [13] Steiner S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *Zeitschrift fur Gefassmedizin.* 2016. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504720> ↑Ver página 6
- [14] Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, De Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, *et al.* Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation.* 2018;137(4):323-34. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038> ↑Ver página 6
- [15] Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, Cardona-Blanco MX, Leal-Martínez V, Abuabara E, Pajaro-Galvis N, *et al.* SGLT2 Inhibitors and nephroprotection in diabetic kidney disease: From mechanisms of action to the latest evidence in the literature. *J Clin Nephrol.* 2020;4:44-55. <https://doi.org/10.29328/journal.jcn.1001058> ↑Ver página 6

- [16] Rico-Fontalvo J, Vázquez-Jiménez LC, Rodríguez-Yáñez T, Daza-Arnedo R, Raad- Sarabia M, Montejo-Hernández JD, *et al.* Enfermedad renal diabética: puesta al día. *An Fac Cienc Méd.* 2022;55(3):86-98. <https://doi.org/10.18004/anales/2022.055.03.86> ↑Ver página 4, 6
- [17] Marso SP, Daniels GH, Frandsen KB, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, *et al.* Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827> ↑Ver página 6
- [18] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, *et al.* Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3) ↑Ver página 6
- [19] Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, *et al.* Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141> ↑Ver página 6
- [20] Lytvyn Y, Godoy LC, Scholtes RA, van Raalte DH, Cherney DZ. Mineralocorticoid Antagonism and Diabetic Kidney Disease. *Curr Diabetes Rep.* 2019;19. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1123-8> ↑Ver página 7
- [21] Ruilope LM, Tamargo J. Renin-angiotensin system blockade: Finerenone. *Nephrol Ther.* 2017;13(supl. 1):S47-53. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.02.003> ↑Ver página 7
- [22] Rico-Mesa JS, White A, Ahmadian-Tehrani A, Anderson AS. Mineralocorticoid Receptor Antagonists: a Comprehensive Review of Finerenone. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01399-7> ↑Ver página 8, 10
- [23] Vodošek-Hojs N, Bevc S, Ekart R, Piko N, Petreski T, Hojs R. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease. *Pharmaceuticals.* 2021;14(6):561. <https://doi.org/10.3390/ph14060561> ↑Ver página 9, 10, 11
- [24] Stockand JD, Meszaros JG. Aldosterone stimulates proliferation of cardiac fibroblasts by activating Ki-RasA and MAPK1/2 signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284(1). <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00421.2002> ↑Ver página 10
- [25] Erraez S, López-Mesa M, Gómez-Fernández P. Bloqueantes del receptor mineralcorticoide en la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2021;41(3):258-75. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.10.001> ↑Ver página 11
- [26] Pitt B, Kober L, Ponikowski P, Gheorghide M, Filippatos G, Krum H, *et al.* Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862

- in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: A randomized, double-blind trial. *Eur Heart J*. 2013;34(31). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehh187> ↑Ver página 11
- [27] Pitt B, Anker SD, Böhm M, Gheorghide M, Køber L, Krum H, *et al*. Rationale and design of MinerAlocorticoid Receptor antagonist Tolerability Study-Heart Failure (ARTS-HF): A randomized study of finerenone vs. eplerenone in patients who have worsening chronic heart failure with diabetes and/or chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(2):224-32. <https://doi.org/10.1002/ejhf.218> ↑Ver página 11
- [28] Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Nowack C, *et al*. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol*. 2019;50:333-44. <https://doi.org/10.1159/000503713> ↑Ver página 12
- [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;383:2219-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845> ↑Ver página 12, 13
- [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;385:2252-63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956> ↑Ver página 12, 14
- [31] American Diabetes Association. Introduction: Standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(supl. 1):S1-2. <https://doi.org/10.2337/dc22-Sint> ↑Ver página 12
- [32] 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(6):474-84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777> ↑Ver página 12, 14
- [33] de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, *et al*. 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. <https://doi.org/10.2337/dci22-0027> ↑Ver página 15