



Enfermedad renal y diabetes: ¿qué aporta finerenona?

Dres. Agustina De Santis, Federico Garafoni, Noelia Speranza.

En febrero de 2022 se aprueba por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), finerenona, un fármaco indicado para el tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) con albuminuria, asociada a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (1).

La prevalencia de DM a nivel mundial, continúa ascendiendo, y la Federación Internacional de Diabetes estimó en 2021 que existen en el mundo unas 537 millones de personas con diabetes (2). De estos, 40% desarrollará ERC, y un número significativo falla renal y diálisis. Por tanto existe un riesgo residual de progresión de ERC en el paciente con enfermedad renal diabética a pesar de los tratamientos tradicionales.

En los últimos años ocurrió un cambio de paradigma en el papel de la aldosterona y del receptor de mineralocorticoides en la etiopatogenia de la ERC. Finerenona, pertenece al grupo terapéutico de antagonistas del receptor de mineralocorticoides, y al igual que espironolactona y eplerenona reduce la proteinuria en pacientes con DM2 y ERC. Debido al perfil riesgo/beneficio, y sobre todo a la hiperpotasemia como principal problemática de estos fármacos, se posicionan una nueva clase de antagonistas de receptores de mineralocorticoides como finerenona. Se postula como un fármaco que contribuye a la reducción de la progresión de la ERC en DM2, y del riesgo cardiovascular, y mejora el perfil de riesgos adversos de los antagonistas más antiguos. De los fármacos pertenecientes a este grupo, finerenona es el único que se encuentra aprobado para el tratamiento de la enfermedad renal diabética.

Su papel en dicha patología está sustentado por aspectos farmacológicos básicos, principalmente por su alta selectividad por el receptor mineralocorticoideo. Se conoce que la sobreactivación de este receptor conduce a la inflamación y la fibrosis, aumentando el daño renal y cardiovascular. La unión de finerenona al receptor mineralocorticoideo bloquea el reclutamiento de coactivadores transcripcionales implicados en la expresión de mediadores proinflamatorios y profibróticos. La naturaleza voluminosa de finerenona tipo "bulky" ocupa todo el receptor, impidiendo cualquier tipo de activación y evita que el receptor se convierta o adopte una conformación agonista. Espironolactona y eplerenona, en cambio presentan una selectividad baja y media por el receptor mineralocorticoide respectivamente. Por otra parte, en ausencia de aldosterona, tanto espironolactona como eplerenona actúan como agonistas parciales, favoreciendo la transcripción de genes proinflamatorios y profibróticos. Finerenona presenta otras diferencias, como ser un agonista inverso (inhibe la unión del cofactor en ausencia de aldosterona), y se distribuye de manera balanceada a nivel renal y cardíaco, en contraposición con espironolactona y eplerenona cuya distribución es mayoritariamente renal. Esto explicaría, potencialmente, su mejor perfil de beneficio/riesgo.



Las principales características farmacológicas de finerenona se encuentran detalladas en la tabla 1.

Tabla 1. Principales características farmacológicas de finerenona.

Finerenona	
Mecanismo de acción	Antagonista selectivo no esteroideo del receptor de mineralocorticoides
Farmacocinética	Buena absorción v/o. Bd 43,5% UPP alta Metabolismo por CYP3A4 (90%) y CYP2C8 (10%) V1/2 eliminación 2-3 hs, eliminación 80% renal.
Efectos adversos	Hiperpotasemia. Hiponatremia. Hipotensión. Disminución de la hemoglobina
Interacciones medicamentosas	*Inductores citocromos hepáticos: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan, efavirenz. Inhibidores citocromos hepáticos: ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, telitromicina, nefazodona.
Contraindicaciones	Embarazo Enfermedad de Addison FG < 15ml/min/1,73 m2. No iniciar si FG <25 ml/min/1,73 m2.

*Se describen como contraindicación en ficha técnica. V/o: vía oral. Bd: biodisponibilidad. UPP: unión a proteínas plasmáticas. V1/2: vida media de eliminación del fármaco. FG: filtrado glomerular.

El inicio del tratamiento con finerenona se realiza en base al potasio sérico y filtrado glomerular (1). Si el FG es <25 ml/min/1,73 m², no se recomienda iniciar el tratamiento, y entre 25 y 60 ml/min/1,73 m², se recomienda reducir la dosis a 10 mg/día. Con niveles de potasio >5,5 mmol/l se recomienda interrumpir el tratamiento con cualquier dosis, y considerar el reinicio con niveles <5 mmol/l.

Se administra una vez al día y no es necesario ajustar la dosis en función de la edad, el peso corporal, o la presencia de insuficiencia hepática leve o moderada.

En Uruguay se comercializa Firialta® en comprimidos de 10 y 20 mg, con una dosis máxima recomendada de 20 mg/día (4). No se encuentra incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) del Ministerio de Salud Pública.

Actualmente finerenona está sujeto a seguimiento adicional por la EMA, identificado como un triángulo con vértice inferior en su ficha técnica. A su vez, se encuentra en elaboración



un Informe de Posicionamiento Terapéutico por parte del CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano, de sus siglas en inglés).

Eficacia clínica demostrada

La eficacia clínica de finerenona proviene de los estudios FIDELIO-DKD (5) y FIGARO-DKD (6), dos ensayos clínicos fase III, multicéntricos, internacionales, doble ciegos, aleatorizados y controlados con placebo (FIDELIO n=5734 y FIGARO n=7437). Se evaluó la eficacia y la seguridad de finerenona en la reducción de la progresión de la enfermedad renal, y los eventos cardiovasculares mayores en pacientes con ERC y DM2.

El estudio **FIDELIO-DKD9** (5), un ensayo clínico, doble ciego, multicéntrico, aleatorizó a finerenona o placebo, a unos 5.700 pacientes con DM2 y ERC, definido como: un cociente albúmina creatinina de $30 \leq 300 \text{mg/g}$, FG $25 \leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ y retinopatía diabética. Estos pacientes estaban bajo tratamiento con dosis máximas toleradas de un IECA o ARAII y con niveles de potasio sérico $\leq 4,8 \text{mmol/l}$. La variable primaria fue una variable compuesta: tiempo hasta la falla renal, disminución de 40% del FG desde rangos basales y muerte por causa renal. La variable secundaria también fue una variable compuesta: tiempo hasta la aparición de eventos cardiovasculares. La duración del tratamiento fue de dos años, y se observó una reducción significativa de 18% del desenlace primario compuesto renal, y de 19% en el descenso sostenido del FG $\geq 40\%$, desde los niveles basales. Se redujo 31% la albuminuria a los 4 meses, en comparación con placebo, que se mantuvo a lo largo del seguimiento. 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 hiperpotasemia. Los efectos de finerenona sobre la presión arterial sistólica fueron muy modestos ($-2,1 \text{ mmHg}$ al año de tratamiento, frente a $-0,9 \text{ mmHg}$ en el grupo placebo).

En el estudio **FIGARO-DKD** (6), un ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y randomizado con placebo; se incluyeron a más de 7.000 pacientes con DM2 y ERC. El seguimiento fue de 3,4 años, y la variable primaria fue compuesta: muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, stroke no fatal, y hospitalización por falla cardíaca. La variable secundaria también fue compuesta de eventos renales. El tratamiento con finerenona se asoció con una reducción significativa en la variable primaria cardiovascular de 13% (HR: 0,87; IC 95%: 0,76-0,98; p= 0,03). Las variables secundarias fueron estadísticamente no significativas. 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. Los efectos de finerenona sobre la presión arterial sistólica fueron modestos (la diferencia entre ambos grupos de tratamiento fue de 2,6 mmHg a los 24 meses).



En el estudio **FIDELITY** (7) se realizó un análisis combinado de los estudios FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD. La variable primaria fue compuesta e involucraba tiempo hasta eventos cardiovasculares (muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, stroke no fatal, hospitalización por falla cardíaca), y eventos renales (descenso de $>57\%$ de FG a las 4 semanas y muerte de causa renal). Se siguieron 13.026 pacientes por 3 años. La variable primaria cardiovascular ocurrió en 825 (12.7%) pacientes recibiendo finerenona y 939 (14.4%) recibiendo placebo [(HR),0.86; (IC 95%):0.78–0.95; P = 0.0018]. La variable compuesta renal se observó en 360 (5.5%) pacientes recibiendo finerenona y 465 (7.1%) con placebo [HR, 0.77;IC 95%, (0.67–0.88); P = 0.0002]. En términos de seguridad, los resultados fueron muy similares entre grupos. Se observaron casos de hiperpotasemia que llevó a la discontinuación del tratamiento, en el grupo de finerenona (1.7%) vs. placebo (0.6%).

Análisis de la evidencia disponible

La evidencia reciente ha conducido a una actualización en las guías KDIGO 2022, sobre el tratamiento de la ERC en diabetes en un breve periodo (2). Según estas, finerenona está recomendado en pacientes con DM2 que están en riesgo de progresión de su enfermedad cardiovascular y renal, demostrado por albuminuria persistente a pesar del tratamiento. La recomendación es en pacientes con un FG > 25 ml/min/1.73 m², potasemia normal, y albuminuria > 30 mg/g. Recomiendan su uso asociado con ISGLT2 (inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2), y un inhibidor del sistema renina angiotensina.

Por otra parte, en la última actualización de las guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) de 2023, se recomienda el empleo de finerenona para reducir las complicaciones cardiovasculares y el riesgo de progresión de ERC (8).

La evidencia para posicionar a finerenona en Guías de Práctica Clínica internacionales, surge de estudios patrocinados por la industria farmacéutica (Bayer®), y con algunas limitantes metodológicas.

En cuanto a su eficacia, la evidencia de finerenona surge de estudios versus placebo, en pacientes sin tratamiento completo y en en este caso sin el mejor disponible (metformina) con implicancias éticas, escasa validez interna y externa. Las variables primarias son variables compuestas; sabiendo que las variables compuestas engloban varios efectos y requieren menor tamaño muestral y menor tiempo de seguimiento. A su vez, la validez de este tipo de variable depende de si los componentes tienen similar importancia clínica, si ocurren con la misma frecuencia o si el efecto del tratamiento es similar en todos sus componentes.

En cuanto a su perfil de riesgo, existen comparaciones directas entre finereona vs espironolactona pero de estudios fase II, en donde finerenona demostró disminuir ligeramente, aunque de manera significativa, la incidencia de hiperpotasemia (estudio ARTS). No existen datos de estudios fase IV, ni de de la experiencia una vez comercializado



en la población real. Por otra parte, con la evidencia disponible ya se conocen algunas problemáticas en cuanto a las interacciones medicamentosas de finerenona no despreciables y que incluso configuran una contraindicación; que tendrían que continuar analizándose con datos en la población real.

Finerenona con estas características, concuerda con la clasificación de un fármaco "me too", el cual está estructuralmente relacionado con los fármacos del mismo grupo terapéutico, pero difiere en aspectos específicos de acción en el sitio blanco, en el perfil de reacciones adversas, en la conveniencia y en las interacciones medicamentosas.

¿Qué hacer con esta información?

Se recomienda hacer un análisis crítico de esta información, para un medicamento aún nuevo en el mercado, de reciente comercialización donde se conoce algo de sus potenciales beneficios y poco de su seguridad. En todo caso, la selección debe ser individualizada, valorando el riesgo/beneficio del uso de este medicamento al momento de prescribir para el paciente en particular, siguiendo criterios de selección del medicamento (eficacia, seguridad, conveniencia y costo).

En caso de prescribirlo, los pacientes deben cumplir con los criterios para poder comenzar el tratamiento y realizar una estrecha monitorización del tratamiento fundamentalmente con ionograma y función renal, y de sus efectos adversos. En caso de presentarlos, se recomienda también realizar su notificación a través del [MSP](#).

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Kerendia®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kerendia-epar-product-information_es.pdf
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5):1-127.
3. Fontalvo J, Arnedo R, Aguilar N. Nueva evidencia en el tratamiento de la enfermedad renal diabética: ¿qué aporta la finerenona? *Rev. Colomb. Nefrol.* 2022; 9(3),603.
4. Listado de Medicamentos. Ministerio de Salud Pública. Disponible en: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/ListadoMedicamentos/servlet/com.listadomedicamentos.listadomedicamentos>
5. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-2229.



6. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;9;385(24):2252-2263.
7. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;10;43(6):474-484.
8. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023 1;46:19-40.
9. Chung EY, Ruospo M, Natale P, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;27;10(10).
10. Kintscher U, Edelmann F. The non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone and heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Diabetol.* 2023 Jun 29;22(1):162.
11. Kintscher U, Bakris GL, Kolkhof P. Novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal disease. *Br J Pharmacol.* 2022 Jul;179(13):3220-3234.