

Nuevos antagonistas del receptor de mineralocorticoides

Autor: Dr. Julián Minetto, médico, especialista en clínica médica, especialista en hipertensión arterial (SAHA), especialista en docencia universitaria (UNLP)

Institución: Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas, Hospital San Martín de La Plata. Docente, cátedras de Farmacología Aplicada y de Medicina Interna C y D, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina

Introducción

En el pasado, algunos antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM), como la espironolactona y la eplerenona, no pudieron demostrar efectos beneficiosos en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) por falta de eventos reportados en los ensayos, pero también han mostrado una gran prevalencia de hiperpotasemia, lo que limitaba su uso.^{1,2}

La finerenona es un ARM no esteroideo y altamente selectivo del componente mineralocorticoide, sin afinidad por otros componentes como los glucocorticoides y los androgénicos. Comparado con otros ARM, como la espironolactona o la eplerenona, tiene una afinidad que llega a ser 20 veces mayor. Además, la finerenona actúa inhibiendo completamente la unión del coactivador del receptor de mineralocorticoides (MR), tanto en presencia como en ausencia de aldosterona, donde actúa como agonista inverso.³

Basados en estos principios y estudios preclínicos, la finerenona parecía posicionarse como una alternativa al tratamiento para subgrupos de pacientes con ERC y con persistencia de proteinuria. Actualmente, se cuenta con ensayos clínicos en los que se discute su rol, así como nueva evidencia, que desarrollamos más adelante.

Fisiopatología y farmacodinamia

El MR está presente principalmente en las células epiteliales del riñón, pero también en otras células

no epiteliales distribuidas en el corazón y los vasos sanguíneos.² En diferentes procesos patológicos, la activación aumentada de este receptor favorece la transcripción de genes profibróticos, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β1) y el activador de plasminógeno 1 (PAI-1), los cuales aumentan la fibrosis vascular y cardíaca.⁴ En el riñón, la sobreactivación del MR por la aldosterona también puede generar actividad inflamatoria en los podocitos, con afectación glomerular, mecanismos de oxidación y, finalmente, fibrosis mesangial. Todos estos últimos mecanismos llevan a albuminuria, reducción de flujo e inflamación intersticial, con pérdida del filtrado glomerular (FG) a largo plazo.^{2,4}

Sobre la base de estos mecanismos, bloquear el MR puede llevar a beneficios múltiples, no solo a nivel renal, sino también cardiovasculares (Tabla 1).⁴

Tabla 1. Diferencias farmacológicas entre distintos antagonistas de receptores de mineralocorticoides.

Variables	Espironolactona	Eplerenona	Finerenona
Potencia	Alta potencia	Baja potencia	Alta potencia
Selectividad	Baja selectividad	Media selectividad	Alta selectividad
Mecanismos con receptor	Agonista parcial (con cofactores)	Agonista parcial (con cofactores)	Agonista inverso (con cofactores)
Estructura química	Esteroides	Esteroides	No esteroideo

Eficacia clínica

Inicialmente, pequeños estudios piloto que compararon finerenona vs. espironolactona⁵ o eplere-

nona⁶ parecían tener beneficios en cuanto a resultados renales y cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes; sin embargo, eran ensayos abiertos, con pocos participantes y sesgos. No obstante, fueron las bases sobre las que se realizaron los estudios más grandes.

El estudio FIDELIO-DKD⁷ fue un ensayo clínico a doble ciego y multicéntrico, que aleatorizó a alrededor de 5700 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) y ERC. La ERC se definió como un cociente albúmina/creatinina de $30 \leq 300$ mg/g, un FG de $25 \leq 60$ ml/min/1.73 m² y la presencia de retinopatía diabética o más de 300 mg/galalbuminuria/creatinuria y FG 25-75 ml/min. Estos pacientes estaban recibiendo tratamiento con dosis máximas toleradas de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA II), y tenían niveles séricos de potasio ≤ 4.8 mmol/l. El criterio de valoración primario del estudio fue una variable compuesta que incluía el tiempo hasta la aparición de falla renal, una disminución del 40% en el FG desde los niveles basales y la muerte por causas renales.

El criterio de valoración secundario también fue una variable compuesta que evaluó el tiempo hasta la aparición de eventos cardiovasculares. Los pacientes con FG menor de 60 ml/min se aleatorizaron a 10 mg, mientras que aquellos con FG mayor de este valor iniciaban con 20 mg/día de finerenona. Al mes, se elevaban las dosis a 20 mg si el FG se mantenía estable y no había hiperpotasemia. El 97% de los pacientes eran hipertensos y un 45% tenían eventos cardiovasculares previos. A pesar de que casi el 100% de los individuos estaba tratado con IECA o ARA II, como se muestra en la Tabla 1, posteriormente en los apéndices suplementarios refieren que hubo alrededor de un 15% y 26% de pacientes que iniciaban IECA/ARA II luego de la aleatorización en los dos grupos. También se inician, de manera similar en ambas ramas, otras medicaciones antihipertensivas. La duración del tratamiento fue de 2.6 años, durante los cuales se observó una reducción significativa del 18% en el desenlace primario compuesto renal (17.8% finerenona vs. 21.1% placebo; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.73 a 0.93; $p = 0.001$ y NNT = 29 en 3 años), así como una disminución del 19% en el descenso sostenido del $FG \geq 40\%$ desde los niveles basales. Además, se registró una reducción del 31% en la albuminuria a los 4 meses, en comparación con el grupo placebo, la cual se mantuvo durante el seguimiento. Se reportó mayor incidencia de hiperpotasemia grave en el grupo tratado con finerenona (1.6% vs. 0.4%), aunque hubo pocos casos de

hiperpotasemia que requirieron la discontinuación del tratamiento (2.3% vs. 0.9%), y no se registraron casos de muerte debido a la hiperpotasemia. Los efectos de la finerenona sobre la presión arterial sistólica fueron modestos, con una reducción de -2.1 mm Hg al año de tratamiento, en comparación con -0.9 mm Hg en el grupo placebo.

En el ensayo clínico FIGARO-DKD,⁸ una investigación de fase III, a doble ciego, multicéntrica y aleatorizada con placebo, participaron 7437 pacientes con DBT2 y ERC en tratamiento con IECA/ARA II dosis máxima tolerada. El período de seguimiento fue de 3.4 años, y el criterio de valoración primario fue una medida compuesta que incluía muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

El criterio de valoración secundario también fue compuesto y abordó eventos renales. Los criterios de inclusión fueron: albuminuria moderada (30-300 mg/g albuminuria-creatinuria) y FG entre 25-90 ml, o albuminuria elevada mayor de 300 mg/g y FG de al menos 60 ml/min; además, todos los pacientes debían tener valores de potasio sérico menores de 4.8 mEq/l. Se administró la dosis de finerenona (10-20 mg) igual que en el ensayo anterior. Nuevamente se observan frecuencias de comorbilidades similares a las del otro ensayo, como hipertensión y enfermedades cardiovasculares, y se repite que hasta un 30% de los pacientes iniciaban los IECA/ARA II luego de la aleatorización. El tratamiento con finerenona mostró una reducción significativa del 13% en el criterio de valoración primario cardiovascular (*hazard ratio* [HR]: 0.87; IC 95%: 0.76 a 0.98; $p = 0.03$, NNT = 47 en 3 años). Sin embargo, los criterios de valoración secundarios no alcanzaron significación estadística. El riesgo de efectos adversos graves que condujeron a la interrupción del tratamiento, así como el daño renal agudo, fueron similares en ambos grupos. No obstante, se observó mayor incidencia de hiperpotasemia grave en el grupo de finerenona (0.7% vs. 0.1%), aunque pocos casos de esta complicación provocaron la interrupción del tratamiento (1.2% vs. 0.4%), y no se registraron muertes por hiperpotasemia. Los efectos de la finerenona sobre la presión arterial sistólica fueron modestos, con una diferencia de 2.6 mm Hg entre ambos grupos de tratamiento a los 24 meses.

En el estudio FIDELITY⁹ se llevó a cabo un análisis combinado de los ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD. El análisis fue preespecificado antes de la publicación de los trabajos previos. Se analizaron 13 026 pacientes con los criterios de

inclusión de los estudios y se excluyeron aquellos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, ya que los ARM demostraron eficacia en ese grupo de pacientes. El criterio de valoración primario fue una combinación de eventos cardiovasculares (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por insuficiencia cardíaca) y eventos renales (descenso > 57% del FG a las 4 semanas y muerte por causa renal). Se realizó el seguimiento durante 3 años. La incidencia del criterio de valoración primario cardiovascular fue del 12.7% en los pacientes tratados con finerenona y del 14.4% en aquellos que recibieron placebo (HR: 0.86; IC 95%: 0.78 a 0.95; $p = 0.0018$, NNT = 46 en 3 años). Respecto de la variable compuesta renal, se observó en el 5.5% de los pacientes que recibieron finerenona y en el 7.1% de los que recibieron placebo (HR: 0.77; IC 95%: 0.67 a 0.88; $p = 0.0002$, NNT = 60 en 3 años). En cuanto a la seguridad, los resultados fueron muy similares en los dos grupos. Se registraron casos de hiperpotasemia que condujeron a la interrupción del tratamiento en el grupo tratado con finerenona (1.7%), en comparación con el grupo placebo (0.6%).

Hay que tener en cuenta que todos los estudios realizados fueron diseñados y financiados por Bayern, que es el laboratorio que tiene la patente del fármaco.

En 2021, la *Food and Drug Administration* (FDA) autorizó el uso de esta agente para disminuir los eventos cardiovasculares y renales en pacientes con ERC y DBT2,¹⁰ mientras que la *European Medicine Agency* (EMA) lo autorizó para este mismo uso en 2022.¹¹

Las guías *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO)¹² ya están recomendando su utilización en pacientes diabéticos, con un nivel de evidencia calificado por ellos como 2 A, mientras que las guías de DBT2, como la de la *American Diabetes Association* (ADA), también lo han recomendado en casos de proteinuria persistente en estos pacientes bajo tratamiento con IECA/ARA II y máxima dosis tolerada, con nivel de evidencia A.¹³

Seguridad

Los potenciales efectos adversos esperados de la finerenona son la hiperpotasemia, la caída del FG o los efectos hormonales con respecto a la testosterona.

Previamente, en los estudios en fase II se observó^{5,6} menor hiperpotasemia que con otros ARM como la espironolactona (con incidencias del 5.3% vs. 12.7%, $p = 0.048$) o la eplerenona. Sin embargo, frente al placebo sí ha demostrado tener este efecto

significativo, con una incidencia de abandono de alrededor del 1.7% con las dosis de 20 mg de finerenona, por lo que ha demostrado ser segura inclusive en pacientes con ERC.

En los ensayos clínicos vs. placebo en la población antes mencionada con DBT2 y ERC, las incidencias de hiperpotasemia fueron mucho mayores, de hasta el 21%-17%, lo que casi duplica las del placebo, pero se debe destacar que solo el 1.4% necesitó hospitalización para tratarla, por ejemplo, y no hubo informes de fallecimientos o eventos graves con ellas. Al igual que lo reportado antes, el abandono de la medicación debido a la hiperpotasemia persistente fue de alrededor del 2% en los ensayos clínicos.

Con respecto a la caída del FG, lo que se evaluó fue una disminución de este del 30%, lo cual no pudo observarse en comparación con el placebo.^{14,15} En el análisis FIDELITY tampoco se registraron diferencias vs. placebo con finerenona en daño renal agudo u hospitalización por esta.

En el análisis del FIDELITY no se observan efectos sexuales/reproductivos adversos de la finerenona vs. placebo, los cuales fueron del 5.6% para ambos grupos; no se detallaron cuáles fueron, a excepción de la ginecomastia, cuyas frecuencias fueron del 0.2% y el 0.1%, respectivamente.

Conveniencia

Contraindicaciones

Actualmente, los fármacos no se han iniciado estrictamente en ensayos clínicos en pacientes con:

- Filtrado glomerular < 25 ml/min
- Hiperpotasemia > 5.5 mEq/l
- Embarazadas/lactancia
- Cirrosis categoría C, según escala Child-Pugh

Precauciones

Se debe tener especial precaución en pacientes que estén tomando suplementos de potasio y otros fármacos ahorradores como IECA u ARA II, así como aquellos que potencialmente puedan deteriorar la función renal, como antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o diuréticos.¹⁶

En los ensayos clínicos, el monitoreo del potasio se realizó al mes del tratamiento, junto con la función renal. En los estudios, la dosis inicial estaba relacionada con el FG basal de los pacientes, con dosis de 10 mg iniciales si este era < 60 ml/min, y 20 mg si era mayor de este valor.

La titulación de los pacientes con 10 mg podía llevarse a 20 mg si el FG se mantenía estable (no se reducía un 30%), y si el potasio sérico era menor de 4.8 mEq/l.

En caso de que el control al mes superara 5.5 mEq/l, se reducía la dosis o se suspendía.

Farmacocinética

Se puede administrar por vía oral. Su biodisponibilidad es de alrededor del 44% y no la modifican los alimentos.¹⁶ Tiene elevada unión a proteínas (92%) y no se espera que sea dializable.¹⁷ Con respecto al metabolismo, en un 90% es metabolizada en el hígado por el sistema CYP3A4, y es un inductor de estos, con las potenciales interacciones que esto implica. Tiene una vida media de 2-3 horas y se elimina en un 80% por orina.

Costo

Hasta nuestro conocimiento actual, solo existe un estudio de costo/eficacia¹⁸ relacionado con el agregado de finerenona al tratamiento estándar actual en la diabetes (el grupo control de FIDELIO, o sea IECA/ARAII en dosis máxima tolerada), a través de un modelo de Markov. Los pacientes del estudio estaban representados por los del FIDELIO, con una media de edad de 68 años, y el horizonte de vida era para la expectativa de vida de la población holandesa. Se calcularon los abandonos del grupo de tratamiento por hiperpotasemia y la discontinuación del tratamiento una vez iniciada la terapia de reemplazo renal. El modelo era complejo y consideraba estados sin evento (con 6 estadios de ERC), pacientes con evento agudo, pacientes posterior al evento agudo y muerte, con sus respectivas probabilidades de transición.

Las utilidades fueron calculadas mediante los años de vida ajustados por calidad (QALY, por su sigla en inglés) y las utilidades del EuroQol-5D. Los costos fueron totales y en el contexto de los Países Bajos en 2023. Sorprendentemente, hay una mejora en 0.2 QALY y hasta 7 años de vida ganados, con disminución de los costos totales para el sistema, lo que soporta un análisis de sensibilidad, es decir, utilizando diferentes escenarios con algunas variables.

Este estudio estuvo financiado por Bayern, además que, de los 7 autores, 3 trabajan para dicho laboratorio, y al menos 2 declararon recibir financiamiento para ser comentaristas de este. Además

Tabla 2. Resumen esquemático de la revisión.

Variables	Espironolactona	Eplerenona	Finerenona
Potencia	Alta potencia	Baja potencia	Alta potencia
Selectividad	Baja selectividad	Media selectividad	Alta selectividad
Mecanismos con receptor	Agonista parcial (con cofactores)	Agonista parcial (con cofactores)	Agonista inverso (con cofactores)
Estructura química	Esteroido	Esteroido	No esteroideo
Vida media	12-24 horas	3-6 horas	2-3 horas
Efecto en la presión arterial	XXX	XX	X
Proteinuria	XX	XX	XXX
Ginecomastia	XX	-	-
Hiperpotasemia	XX	XX	X
Evidencia clínica en eventos cardiovasculares y renales	-	-	Positiva
Costo	X	XX	XXX

que esto se evaluó en un único escenario y país, con un sistema de salud totalmente distinto al nuestro, por lo que requiere muchísima mejora en cuanto a la evaluación para poder trasladarlo a otras poblaciones.

Conclusiones

La finerenona es un tratamiento farmacológico disponible en Argentina que ha demostrado eficacia clínica para eventos clínicos relevantes, en ensayos clínicos aleatorizados, efectuados en una población específica: pacientes con DBT2 con ERC y proteinuria persistente pese al tratamiento con dosis máxima tolerada de IECA/ARAII. No hay evidencia en otras poblaciones, y quedan algunas dudas acerca de las cointervenciones que pudieron haberse realizado en los ensayos; además, todos fueron financiados por el mismo laboratorio productor. En cuanto a la seguridad, la finerenona ha demostrado ser segura en ensayos clínicos, pero faltan estudios de fase IV y de farmacovigilancia para implementar su utilización en la práctica clínica habitual, donde se expone a interacciones y comorbilidades múltiples. Finalmente, la rentabilidad es un tema pendiente en los países en vías de desarrollo como el nuestro. Como conclusión, podemos decir que la finerenona debe utilizarse en pacientes con la indicación precisa, y evaluar individualmente beneficios, riesgos y costos.

Bibliografía

1. Ng KP, Arnold J, Sharif A, Gill P, Townend JN, Ferro CJ. Cardiovascular actions of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 16(3):599-613, 2015.
2. Barrera-Chimal J, Lima-Posada I, Bakris GL, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease - mechanistic and therapeutic effects. *Nat Rev Nephrol* 18(1):56-70, 2022.
3. Ashjian E, Clarke M, Pogue K. Pharmacotherapy considerations with finerenone in the treatment of chronic kidney disease associated with type 2 diabetes. *Am J Health Syst Pharm* 80(23):1708-1721, 2023.
4. Chen W, Zheng L, Wang J, Lin Y, Zhou T. Overview of the safety, efficiency, and potential mechanisms of finerenone for diabetic kidney diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 14:1320603, 2023.
5. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, Gheorghiade 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* 34(31):2453-2463, 2013.
6. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, Gheorghiade M, Køber L, Krum H, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J* 37(27):2105-2114, 2016.
7. 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* 383(23):2219-2229, 2020.
8. 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* 385(24):2252-2263, 2021.
9. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, 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* 43(6):474-484, 2022.
10. FDA Approves Treatment for Chronic Kidney Disease. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-reduce-risk-serious-kidney-and-heart-complications-adults-chronic-kidney-disease>.
11. Annex I. Summary of Product Characteristics. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kerendia>
12. Mottl AK, Nicholas SB. KDOQI commentary on the KDIGO 2022 update to the Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD. *Am J Kidney Dis* 83(3):277-287, 2024.
13. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care* 47(Suppl 1):S179-S218, 2024.
14. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: A randomized clinical trial. *JAMA* 314(9):884-894, 2015
15. Katayama S, Yamada D, Nakayama M, Yamada T, Myoishi M, Kato M, et al. A randomized controlled study of finerenone versus placebo in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 31(4):758-765, 2017.
16. Ashjian E, Clarke M, Pogue K. Pharmacotherapy considerations with finerenone in the treatment of chronic kidney disease associated with type 2 diabetes. *Am J Health Syst Pharm* 80(23):1708-1721, 2023.
17. Ortiz A, Alcázar Arroyo R, Casado Escribano PP, Fernández-Fernández B, Martínez Debén F, Mediavilla JD, et al. Optimization of potassium management in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes on finerenone. *Expert Rev Clin Pharmacol* 16(6):519-531, 2023.
18. Quist SW, van Schoonhoven AV, Bakker SJL, Pochopie M, Postma MJ, van Loon JMT, Paulissen JHJ. Cost-effectiveness of finerenone in chronic kidney disease associated with type 2 diabetes in The Netherlands. *Cardiovasc Diabetol* 22(1):328, 2023.