

Revisión

Acción de la aldosterona y el receptor de mineralocorticoides en insuficiencia renal crónica y falla cardiaca

Yesid Camilo Hurtado Amézquita ¹, Laura Rocío Rodríguez Paéz ¹, Henry Tovar Cortés ^{1, 2},
Carlos Arturo Révérend Lizcano ¹

¹Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

²Hospital San José, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Hurtado Amézquita YC, Rodríguez Paéz LR, Tovar Cortés H, Révérend Lizcano CA. Acción de la aldosterona y el receptor de mineralocorticoides en insuficiencia renal crónica y falla cardiaca. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(2):e788. <https://doi.org/10.53853/encr.10.2.788>

Recibido: 05/Noviembre/2022

Aceptado: 17/Enero/2023

Publicado: 07/Junio/2023

Resumen

Contexto: el papel de la aldosterona y el de su receptor son motivos de investigación y aprendizaje continuo por su impacto en condiciones patológicas, en especial cardíacas y renales.

Objetivo: realizar una revisión narrativa acerca del efecto renal y cardiaco de la aldosterona junto a su receptor y describir la evidencia disponible en estudios clínicos de los medicamentos que tienen como objetivo terapéutico.

Metodología: para responder a las preguntas: ¿cuáles son los efectos cardíacos y renales de la activación del receptor de aldosterona en condiciones patológicas? y ¿qué estrategias terapéuticas implementadas se han utilizado en estudios aleatorizados? Se realizó una búsqueda en la base de datos Pubmed con las palabras clave y los términos Mesh relacionados.

Resultados: esta revisión presenta una gran variedad de mecanismos de acción alternativos de la aldosterona y el receptor de mineralocorticoides y su relación con respecto a otros receptores, marcando su acción genómica y no genómica, que llevan finalmente a promover la inflamación y la fibrosis a nivel cardíaco y renal. Por último, se realiza un resumen de los estudios fase II y III de antagonistas de la aldosterona.

Conclusiones: la aldosterona es una hormona de gran relevancia por su acción en el riñón y el corazón desde su desarrollo y el receptor de mineralocorticoides se revela como un objetivo terapéutico, en el que los medicamentos mejorados se destacan por ser más específicos y por tener menos efectos adversos.

Palabras clave: aldosterona, mineralocorticoides, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, espironolactona, eplerenona, finerenona.

Destacados

- La enfermedad cardiovascular y, particularmente, la enfermedad renal crónica, continúa incrementando la mortalidad a nivel global, incluso antes de requerir una terapia de soporte.
- A pesar de contar con un amplio arsenal terapéutico estándar, el riesgo residual de progresión de la enfermedad renal y de eventos cardiovasculares sigue siendo elevado.
- Está demostrada la interconexión riñón-corazón, la cual se establece como blanco terapéutico para disminuir eventos cardiovasculares.
- Existen nuevas estrategias farmacológicas con resultados prometedores en cuanto a desenlaces renales y cardiovasculares, como lo son los antagonistas del receptor de aldosterona no esteroideos.

 **Correspondencia:** Yesid Camilo Hurtado Amézquita, Hospital San José, calle 10 # 18-75.
Correo-e: camilohurtado88@gmail.com

Aldosterone and mineralocorticoid receptor action in chronic renal failure and heart failure

Abstract

Background: The role of aldosterone and its receptor is the subject of continuous research and learning, due to its impact on pathological conditions, especially cardiac and renal conditions.

Purpose: Realize a narrative review about the renal and cardiac effect of aldosterone together with its receptor and describe the available evidence in clinical studies of drugs that have aldosterone and its receptor as a therapeutic target.

Methodology: In order to answer the question what are the cardiac and renal effects of aldosterone receptor activation in pathological conditions? In addition to, what implemented therapeutic strategies in randomized studies have used? A search we made in the Pubmed database with the keywords and the related Mesh terms.

Results: This review presents a wide variety of alternative action mechanisms of aldosterone and mineralocorticoid receptor and their relationship with other receptors, marking their genomic and non-genomic action, which ultimately lead to promoting inflammation and fibrosis at the cardiac level and renal. Finally, a summary of the phase II and phase III studies of aldosterone antagonists was included and discussed.

Conclusions: Aldosterone is a hormone of great relevance for its action on kidney and heart since its development, the mineralocorticoid receptor revealed as a therapeutic target in which improved drugs stand out for being more specific and for having fewer adverse effects

Keywords: aldosterone, mineralocorticoids, heart failure, renal Insufficiency, spironolactone, eplerenone, finerenone

Highlights

- Cardiovascular disease, and particularly chronic kidney disease, continues to increase mortality globally, even before requiring supportive therapy.
- Despite having a broad standard therapeutic arsenal, the residual risk of kidney disease progression and cardiovascular events remains high.
- The kidney-heart interconnection has been demonstrated, establishing itself as therapeutic targets to reduce cardiovascular events.
- There are new pharmacological strategies with promising results in terms of renal and cardiovascular outcomes, such as non-steroidal aldosterone receptor antagonists.

Introducción

La diabetes *mellitus* es la principal causa de enfermedad renal crónica en el mundo, estos pacientes usualmente mueren de causas cardiovasculares (1), incluso antes de requerir una terapia de reemplazo renal.

A pesar de contar con la terapia estándar, el riesgo residual de progresión de la enfermedad renal y de los eventos cardiovasculares sigue siendo elevado, por lo que en los últimos años, la búsqueda constante de nuevos objetivos terapéuticos ha sido primordial, no solo para la enfermedad renal diabética, sino para otras causas de enfermedad renal crónica, e incluso, ante la cada vez más estudiada interconexión riñón-corazón, en pacientes con síndrome cardiorrenal y falla cardíaca.

Una de las nuevas estrategias que ha captado la atención por sus resultados prometedores en

cuanto a desenlaces renales y cardiovasculares son los antagonistas del receptor de aldosterona no esteroideos, por lo que a través de esta revisión narrativa, nos propusimos resolver las siguientes preguntas: ¿cuáles son los efectos cardíacos y renales de la activación del receptor de aldosterona en condiciones patológicas? y ¿qué estrategias terapéuticas implementadas se han utilizado en estudios aleatorizados?

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda de artículos publicados entre 1999 y 2022, en los que se relacionaron las siguientes palabras clave: aldosterona, antagonistas de la aldosterona, receptor de aldosterona, mineralocorticoide y bloqueador de aldosterona. Además, se utilizaron como criterios de inclusión que los artículos estuvieran escritos en inglés, que incluyeran estudios aleatorizados,

aspectos moleculares asociados con la acción de la aldosterona y las vías de señalización asociadas a los mineralocorticoides y su receptor, así como la acción de antagonistas. El criterio de exclusión fue que los artículos estuvieran escritos en idiomas diferentes al inglés, fueran cartas al editor o comunicaciones breves. Finalmente, se seleccionaron los artículos con los cuales se construyó esta revisión.

Resultados

A continuación, se presenta la construcción de la revisión narrativa.

La aldosterona

La aldosterona es una hormona sintetizada en la zona glomerular de la corteza de la glándula suprarrenal y es fundamental para la regulación del volumen intravascular y la presión arterial, normalmente se activa en respuesta a la disminución del volumen intravascular, así como con la reducción de la ingesta de sodio o un aumento en el potasio sanguíneo (2). Desde el punto de vista funcional, esta hormona presenta acciones tanto genómicas como no genómicas (3). En las primeras, se une al receptor de mineralocorticoides en la nefrona distal y forma un complejo que activa los elementos de respuesta a glucocorticoides, con el fin de actuar como factor de transcripción para la activación de diversos genes, esto aumenta la expresión del canal de sodio epitelial y de la bomba Na K ATPasa, estimula el cotransportador de sodio y cloro y aumenta la reabsorción de sodio, cloro y la excreción de potasio (3, 4).

Otro mecanismo de acción lo realiza aumentando la pendrina en células intercaladas, estimulando la reabsorción de cloro e inhibiendo la secreción de potasio (4). Respecto a sus

acciones no genómicas, las cuales cada vez han sido más estudiadas, se sabe que la acción hormonal no solo se da a nivel citoplasmático, sino que existen proteínas que anclan al receptor mineralocorticoide a la membrana plasmática, tales como la estriatina y la caveolina, por lo que activan diversas vías moleculares, tales como las acopladas a receptores de proteína G y tirosina quinasa, propias de los factores de crecimiento (EGFR, PDGFR e IGF1R), al igual que el receptor AT1. Entre estas vías tenemos la PI3K/AKT/mTOR, MAP quinasa, SCR, ERK1/2, las cuales finalmente conducen a la activación de diferentes acciones a nivel renal y cardiovascular (3).

Receptor de mineralocorticoides

El receptor de mineralocorticoide puede ser activado por aldosterona, cortisol e incluso ser activado por estrés oxidativo (1). Aún con aldosterona normal, una sobreexpresión de los receptores de mineralocorticoides, aumenta las células T CD8, activa las células dendríticas y transforma los linfocitos T CD4 en células T helper 17 y activa los linfocitos B y los macrófagos, aumentando las citoquinas pro inflamatorias como IL-1 β , IL-6 y sustancias que favorecen la fibrosis como TGF- β , la fibronectina y la osteopontina (5), lo que aumenta la actividad del inflamosoma 3 (NLRP3), con lo cual también se ha asociado a inducción de especies reactivas de oxígeno por la actividad de la NADPH oxidasa (4), la cual contribuye a la mortalidad cardiovascular y la enfermedad coronaria (4).

Esto muestra la complejidad de este receptor, ya que no solo es estimulado por la aldosterona, sino también por otras hormonas esteroideas como el cortisol o por otros ligandos como el RAC 1 (*ras-related C3 botulinum substrate*), lo que evidencia la promiscuidad en sus uniones (3, 6).

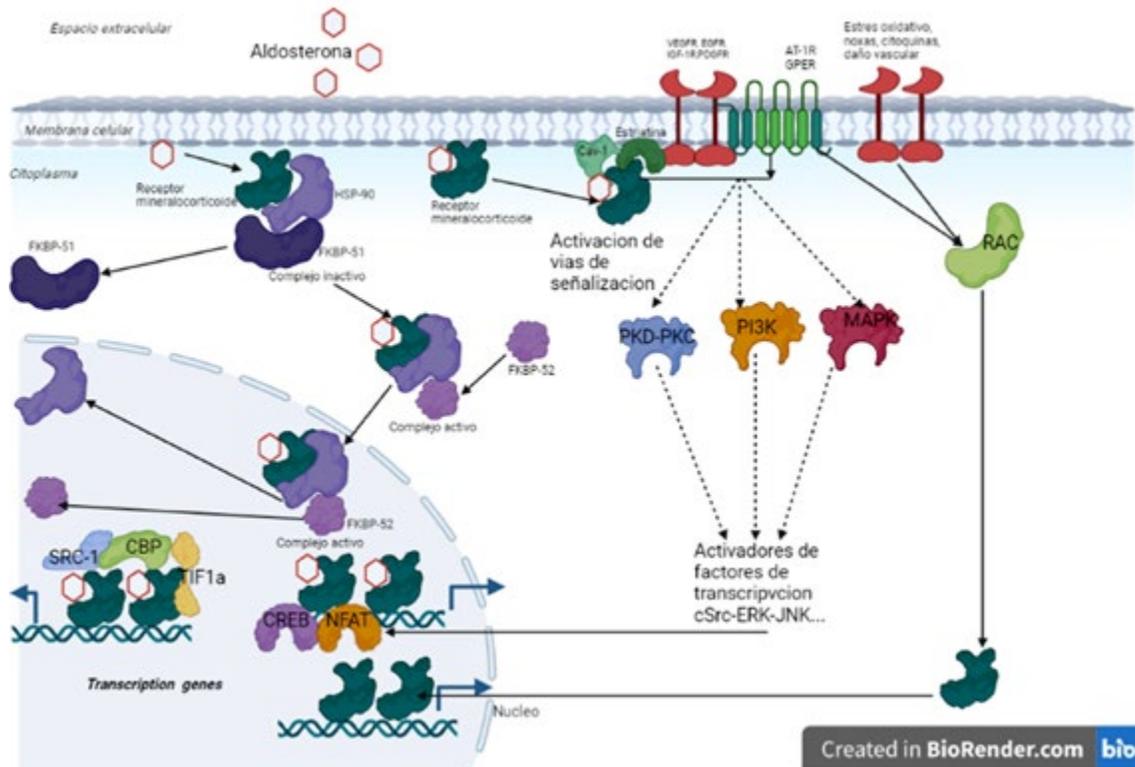


Figura 1. La vía canónica de la acción de la aldosterona y el receptor de mineralocorticoides (RM) hacen parte de un complejo citoplasmático junto con la proteína de choque térmico (Hsp90) y la proteína de 51KDa de unión a la inmunofilina FK506 (FKBP51)

Fuente: elaboración propia.

En la figura 1 se puede observar que, una vez que la aldosterona se une al complejo, FKBP51, es sustituida por FKBP52, una proteína de la misma familia. La unión de FKBP52 facilita la traslocación del complejo desde el citoplasma al núcleo, donde las proteínas Hsp90 y FKBP52 se disocian del complejo y dos dímeros de receptor-aldosterona se unen a sus correspondientes elementos de respuesta en el ADN, donde la actividad transcripcional es regulada, la cual se da por la unión con otras proteínas, como el coactivador 1 del receptor de esteroides (SRC1), la proteína de unión al elemento de respuesta a cAMP (CREB), el factor intermediario de la transcripción 1a (TIF1a) y el factor nuclear de células T activadas (NFAT), entre otros.

Por otro lado, la aldosterona unida al receptor de aldosterona asociado a la membrana junto con la caveolina 1(Cav1) y la estriatina funcionan

como un complejo transactivador de receptores tirosina quinasa como el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el receptor del factor de crecimiento semejante a la insulina 1 (IGF1R), los receptores acoplados a proteínas G que responden a estrógenos (GPER) y el receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1R), todos ellos promueven la transducción de señales mediadas por diferentes tipos de quinasas que regulan las respuestas rápidas no genómicas de la aldosterona y las respuestas genómicas adaptativas.

Finalmente, el receptor de aldosterona puede ser activado sin el concurso de la aldosterona a través de la proteína G pequeña, substrato 1 de la toxina botulínica C3 y relacionada con Ras (Rac1), la cual es inducida a activarse por acción

de la glucosa, el estrés oxidativo y la angiotensina II (AII), entre otros estímulos, así, el receptor de mineralocorticoides es traslocado al núcleo para promover la actividad transcripcional

Adicionalmente, se ha encontrado que no solo la actividad y la cantidad de receptores mineralocorticoides está asociados con una desregulación de la inflamación y la fibrosis, sino que la relación entre mineralocorticoides y glucocorticoides podría ser muy importante, causando impacto desde antes del nacimiento, alterando la diferenciación y organización de los cardiomiocitos y generando complicaciones cardiovasculares (7).

Además, dado el hecho de que a nivel renal no siempre se expresa la isoenzima corticosteroide 11- β -deshidrogenasa 2, la cual induce el paso de cortisol (hormona activa) a cortisona (hormona inactiva), el glucocorticoide induce sobreactivación del receptor de mineralocorticoides, aumentando sus efectos nocivos en la respuesta inflamatoria, fibrótica y contribuyendo a la génesis de la disfunción renal en la enfermedad renal crónica diabética y no diabética (4, 6).

Aldosterona en condiciones patológicas

En condiciones patológicas, el receptor de mineralocorticoides aumenta el reclutamiento de células inflamatorias, lo cual tiene efectos en la respuesta fibrótica cicatricial tisular, por lo que clásicamente los antagonistas del receptor de mineralocorticoides han mostrado mejoría en la morbilidad y la mortalidad (7). Dichos medicamentos han impactado no solo en el cardiomiocito, alterando la conducción eléctrica y la respuesta mecánica, sino en células inflamatorias como macrófagos, a través de las cuales se podría disminuir la fibrosis, como se ha visto en modelos murinos (4, 7). Adicionalmente, la aldosterona elevada se asoció con insuficiencia cardíaca congestiva con un HR de 1,21; IC 95%, 1,02-1,35 (8).

Los pacientes con enfermedad renal crónica y niveles de aldosterona elevados tienen de 11% a 45% mayor riesgo de progresión independientemente de la diabetes (9). A nivel renal, en pacientes diabéticos con bloqueadores

del sistema renina angiotensina se aumenta la aldosterona y esto podría acrecentar la velocidad del descenso de la TFG, por lo tanto, aunque no sería el único mecanismo, sí constituye un potencial blanco terapéutico (7).

En diabetes *mellitus*, el receptor de mineralocorticoides está sobreactivado por RAC1 (*ras-related C3 botulinum substrate*), por lo que incluso en condiciones de hipoaldosteronismo, existe una respuesta en el receptor de mineralocorticoides con efectos genómicos y no genómicos, y es el mecanismo principal de inflamación y fibrosis. Rac1 pertenece a la familia de las RhoGTPasa, que es estimulado por citocinas inflamatorias, factores de crecimiento, glucosa, aldosterona y estrés oxidativo, entre otros (10). Estudios *in vitro* han demostrado que Rac1 mejora la actividad del receptor de mineralocorticoides aumentando su translocación nuclear (6, 11), llevando así a proteinuria y a lesión de los podocitos (6).

Con todo lo anterior, se puede decir que los agonistas del receptor de mineralocorticoides han mostrado un menor descenso de la TFG, independiente de su efecto antihipertensivo, probablemente con acciones como la disminución de la hiperfiltración por pérdida de la regulación túbulo-glomerular que se presenta en pacientes diabéticos (7), pero también impactando en las respuestas genómicas y no genómicas inflamatorias a través del receptor de aldosterona (6).

Introducción a antagonistas del receptor mineralocorticoide

La aldosterona afecta principalmente el componente cardíaco y renal, estimulando por medio del receptor de mineralocorticoides las vías moleculares que llevan a la activación de ERK1/2 y PI3K/AKT/mTOR (6) y PDGFR, PI3K y MAPK (3). A través de estas vías, a nivel renal se da una lesión a nivel de los podocitos, afectando así la membrana de filtración glomerular y adicionalmente existe un compromiso en células mesangiales con la consiguiente hiperplasia mesangial, que va a conducir finalmente a la respuesta inflamatoria, apoptosis y recambio celular a fibroblastos para aumentar fibrosis, afectando directamente el riñón, pero indirectamente también va a

existir una afección cardíaca (3, 12). A nivel cardíaco se ha visto que el cortisol, a través de su acción en el receptor de mineralocorticoides, afecta la diferenciación y la organización de los cardiomiocitos, causando así el compromiso cardíaco directamente.

De igual manera, a nivel vascular se ha visto el papel del receptor de mineralocorticoides en los vasos sanguíneos, tanto en células endoteliales como en el músculo liso vascular, donde se ve que aumenta el óxido nítrico, favoreciendo la vasodilatación y los procesos de perfusión tisular, los cuales finalmente impactarían en desenlaces cardiovasculares y renales (4, 13, 14).

Los medicamentos dirigidos a regular la aldosterona en condiciones patológicas se dirigen a bloquear su receptor y se conocen como antagonistas del receptor de mineralocorticoides, que a su vez se dividen en esteroideos y no esteroideos (6).

Antagonistas esteroideos selectivos del receptor de mineralocorticoides

La espirolactona y la eplerenona se presentan como los principales antagonistas esteroideos selectivos del receptor de mineralocorticoides.

Estos se han descrito en estudios como el RALES, en el que se analizó a 1663 pacientes con falla cardíaca con FEVI < 35% que venían en manejo con IECA y diurético de asa, posteriormente fueron asignados para recibir espirolactona de 25 mg al día o placebo, este tratamiento redujo la mortalidad, las hospitalizaciones de causa cardiovascular y los síntomas, con aumento de los efectos adversos de forma significativa pero no grave (15).

En el estudio EPHESUS se aleatorizó a 3313 pacientes con FEVI, media de 33 +/- 6 y clase III o IV de la New York Heart Association, para que recibieran eplerenona o placebo y se encontró que este medicamento disminuyó la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones, aunque aumentó de forma similar el riesgo de hiperkalemia (16).

En el estudio EMPHASIS-HF se aleatorizaron a 2737 pacientes con falla cardíaca con clase II de la New York Heart Association en 2 grupos, uno con eplerenona y otro con placebo, donde también

disminuyeron la mortalidad y las hospitalizaciones. Sus criterios de inclusión eran más estrictos, por lo que solo tuvo pacientes mayores de 55 años, FEVI < 30%, de hospitalización reciente con causa cardiovascular, BNP o NT proBNP elevados, potasio < 5,0 y TFG > 30 ml/min y con terapia óptima previa con IECA, ARA II y betabloqueador (17).

El estudio ATHENA-HF incluyó a 360 pacientes con falla cardíaca aguda que fueron aleatorizados a dosis altas de espirolactona vs. atención habitual. Este estudio no encontró mejoría del péptido natriurético (NT-proBNP) ni diferencias en desenlaces clínicos (18).

A nivel renal, la administración de bloqueadores del receptor de aldosterona, junto a IECA o ARA2 y los iSGLT2 se ha visto que disminuye la reabsorción de sodio, de igual forma inhibe el *feedback* túbulo conector-glomérulo, induciendo de esta forma la vasoconstricción de la arteriola aferente y potenciando el efecto de los iSGLT2 sobre la hemodinámica glomerular, llevando así a la nefroprotección (19, 20, 21).

En pacientes con terapia dialítica, el estudio DOHAS (*Dialysis outcomes heart failure aldosterone study*) (22) analizó a 309 sujetos en hemodiálisis, con 25 mg/día de espirolactona vs. terapia convencional, observándose una reducción de la mortalidad o ingreso por eventos cardiovasculares en el grupo de espirolactona (HR 0,40 con IC del 95%, 0,20-0,80; p valor = 0,017). Un 1,9% del grupo de espirolactona presentó hiperkalemia severa y 10,2% ginecomastia o mastodinia, en otros 2 metaanálisis tuvieron resultados semejantes (23, 24). Actualmente se encuentran en marcha dos ensayos clínicos para tener más claridad en este grupo de pacientes, el ALCHEMIST (*Aldosterone antagonist chronic hemodialysis interventional survival trial*) y el ACHIEVE (*Aldosterone blockade for health improvement evaluation in end-stage renal disease*) (6).

Como se observa, a pesar de la excelente respuesta que tienen este tipo de medicamentos en relación con sus efectos cardiorrenales, dada la posibilidad de efectos adversos tales como la hiperkalemia, la ginecomastia o la mastodinia, se hace necesario plantear otras opciones terapéuticas como los antagonistas del receptor de mineralocorticoides no esteroideos (6).

Antagonistas no esteroideos selectivos del receptor de mineralocorticoides

En este arsenal terapéutico se encuentran los antagonistas selectivos del receptor de mineralocorticoides no esteroideos con resultados muy prometedores y con menos efectos adversos, dentro de ellos la finerenona, la apararenona y la esaxerenona (25), nos centraremos en el primero de ellos.

Finerenona

La finerenona es una molécula voluminosa de tipo no esteroidea, altamente selectiva que debido a su tamaño modifica cofactores nucleares que la hacen más potente en relación con sus efectos antiinflamatorios y antifibróticos y con menores efectos adversos, reflejados en el estudio ARTS, donde se presentó un menor aumento del potasio comparado con la espironolactona (25). Esta tiene una unión más fuerte al receptor de mineralocorticoides en donde actúa como agonista inverso (14) con mayor reducción de la hipertrofia cardíaca y renal y mayor reducción del BNP y de la proteinuria en modelos murinos (26). Otra ventaja de la finerenona es que no cuenta con metabolitos activos que puedan producir efectos adversos (14).

Actualmente se cuenta con varios ensayos clínicos en relación con la finerenona, en esta revisión hablaremos de los más importantes y se resaltarán sus principales características.

Ensayos clínicos fase II: el estudio ARTS se dividió en dos partes, una de seguridad y tolerabilidad en 65 pacientes y en la segunda parte se comparó con placebo y espironolactona (25 o 50 mg/día) vs. finerenona (5–10 mg/día) en 392 pacientes en falla cardíaca con FEVI \leq 40% y enfermedad renal crónica con TFG de 30 a 90 ml/min/1,73 m², NYHA II–III. En este, la finerenona presentó hiperkalemia significativamente menor y disminución del NT proBNP, albuminuria, tasa de filtración glomerular y de presión arterial sistólica (27).

En el estudio ARTS-DN (*Diabetic Nephropathy*), 823 pacientes recibieron placebo y 821 recibieron finerenona a dosis de 2,5 a 10 mg/d y se encontró una mejoría dependiente

de la dosis en la relación albúmina–creatinina en orina en pacientes con diabetes tipo 2, albuminuria (\geq 30 mg/g) y TFG $>$ 30 ml/min/1,73 m² (25, 28).

Como estudio complementario se realizó el ARTS-DN en Japón. En este se contó con 96 pacientes con diabetes *mellitus* con nefropatía diabética y se evaluó la eficacia y la seguridad de su uso en aquellos que venían recibiendo un bloqueador del sistema renina–angiotensina. En el caso, finerenona vs. placebo, se demostró la disminución de la relación albuminuria/creatinuria sin encontrar efectos adversos, teniendo en cuenta que era requisito un potasio $<$ 4,8 para ingresar al estudio (29).

El estudio ARTSHF (*heart failure*) evaluó una disminución $>$ 30% en el NT proBNP el día 90, se analizó a 1066 pacientes con dosis progresivas de finerenona vs. dosis progresivas de eplerenona y valoración de un compuesto de empeoramiento de la falla cardíaca, hospitalización por causa cardíaca y muerte de cualquier causa. Como requisito, los pacientes tenían FEVI \geq 40%, empeoramiento de la falla cardíaca y diabetes *mellitus* o enfermedad renal crónica, este estudio estableció que una dosis de 10 mg aumentada a 20 mg a los 30 días tenía la mejor relación seguridad–eficacia, aunque la disminución de NT proBNP fue mayor en el grupo de eplerenona, el grupo de finerenona tenía mayores niveles iniciales de NT proBNP (25, 30).

En la versión asiática, el ARTS-HF en Japón, se aleatorizó a 72 pacientes a finerenona o eplerenona y se valoró una disminución de más del 30% del proBNP en pacientes con FEVI \leq 40% en los últimos 12 meses, donde también se encontró que la dosis de 10 mg y luego 20 mg tuvieron una mejor relación seguridad–eficacia, sugiriendo esta dosis para futuros estudios (26).

Ensayos clínicos fase III: en el estudio FIDELIO-DKD se analizó a 5734 pacientes con ERC y albuminuria con relación albúmina/creatinina en orina de 30 a $<$ 300 y TFG 25–60 ml/min y diabetes *mellitus* con retinopatía diabética que recibieron IECA o ARA a dosis máxima, tolerada con potasio $<$ 4,8 mEq/L y se encontró que los pacientes con finerenona tenían una disminución sostenida de \geq 40% en la TFG

o muerte por causas renales; así como también menos eventos cardiovasculares mayores por un probable mecanismo natriurético (1, 31). Cabe decir que a pesar de que se excluyeron los pacientes con FEVI reducida menor de 40% y NYHA mayor o igual a II, los eventos renales disminuyeron.

En el estudio FIGARO-DKD se evaluó el efecto de finerenona vs. placebo en 7437 pacientes con diabetes *mellitus* y ERC en estadio de 2 a 4 con albuminuria moderadamente elevada (> 30 mg/gr) o ERC estadio 1 y 2 con albuminuria elevada (> 300 mg/gr), sin FEVI reducida en manejo con un inhibidor del sistema renina-angiotensina, encontrando disminución del 13% en el compuesto cardiovascular (muerte CV, IM no fatal, ACV y hospitalización por falla cardíaca) (32).

Por último, el estudio FIDELITY presenta un análisis de estos dos estudios (FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD) con un total de 13.026 pacientes, que muestra reducción en desenlaces renales y cardiovasculares en un grupo más amplio de pacientes con enfermedad renal crónica en todo el espectro de la enfermedad (ERC estadios del 1 al 4) y diabetes, confirmando los beneficios encontrados en los estudios primarios con reducción del 14% en compuesto cardiovascular y del 23% del riesgo de progresión de ERC en compuesto renal que incluía el deterioro del 57% en la TFG basal (11). Pese a la poca adopción que tenían los iSGLT2 al momento de realización de estos estudios, que ha demostrado tener efectos cardiorrenales, se ha analizado un porcentaje de pacientes con el uso conjunto de este grupo de medicamentos, encontrando que, independiente del uso de iSGLT2, existe un beneficio significativo con la finerenona (22). Al tener en cuenta que los pacientes se encontraban en manejo con IECA y ARA II, la finerenona podría considerarse como la principal estrategia contra el alto riesgo residual de estos medicamentos, no solo como una nueva terapia sino como una terapia conjunta (4), tal como se ha postulado en la más reciente guía ADA del 2022, la cual incluye en los capítulos de manejo de riesgo cardiovascular y manejo de la ERC, la implementación de los bloqueadores no esteroideos del receptor de mineralocorticoides (33).

Conclusión

La aldosterona y principalmente el receptor de mineralocorticoides, junto con su relación con otros receptores como los acoplados a proteína G y los de tirosina quinasa y las vías moleculares de PI3K/AKT/mTOR, MAPK, SCR, ERK1/2 son de gran relevancia en el funcionamiento del riñón y el corazón, que en condiciones patológicas inducen la activación de inflamación y fibrosis a nivel de estos tejidos, marcando así un objetivo terapéutico que se refleja en estudios actuales y medicamentos como los bloqueadores no esteroideos del receptor de aldosterona, los cuales se resaltan por ser más potentes, específicos y tener menos efectos adversos.

Aspectos éticos

El presente estudio toma en consideración los aspectos éticos de la resolución N.º 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, donde en su artículo 11 se disponen los riesgos de la investigación en humanos y, según dicha clasificación, este proyecto se encuentra como "investigación sin riesgo".

Declaración de fuentes de financiación

Los recursos destinados para el presente artículo son propios de los autores.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés en el presente artículo.

Referencias

- [1] Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, *et al.* Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation*. 2021;143(6):540-52. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051898>
- [2] Bollag W. Regulation of Aldosterone Synthesis and Secretion. *Compr Physiol*.

- 2014;4. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130037>
- [3] Ruhs S, Nolze A, Hübschmann R, Grossman C. Nongenomic effects via the mineralocorticoid receptor. *J Endocrinol.* 2017;234:T107–24. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0659>
- [4] 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(1):56–70. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00490-8>
- [5] Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, Schiffrin EL. Aldosterone, inflammation, immune system and hypertension. *Am J Hypertens.* 2021;34(1):15–27. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa137>
- [6] Erraez S, López-Mesa M, Gómez-Fernández P. Bloqueantes del receptor mineralocorticoide en la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2021;41(3):258–75. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.10.001>
- [7] Richardson RV, Batchen EJ, Denvir MA, Gray GA, Chapman KE. Cardiac GR and MR: From Development to Pathology. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27(1):35–43. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.10.001>
- [8] Deo R, Yang W, Khan AM, Bansal N, Zhang X, Leonard MB, *et al.* Serum aldosterone and death, end-stage renal disease, and cardiovascular events in blacks and whites: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Hypertension.* 2014;64(1):103–10. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03311>
- [9] Verma A, Vaidya A, Subudhi S, Waikar SS. Aldosterone in chronic kidney disease and renal outcomes. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3781–91. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac352>
- [10] Nagase M, Ayuzawa N, Kawarazaki W, Ishizawa K, Ueda K, Yoshida S, *et al.* Oxidative stress causes mineralocorticoid receptor activation in rat cardiomyocytes: Role of small GTPase Rac1. *Hypertension.* 2012;59:5006. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.185520>
- [11] Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawarazaki W, Kurihara H, Tanaka H, *et al.* Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase: Implication in proteinuric kidney disease. *Nat Med.* 2008;14:1370–6. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.1879>
- [12] Verdugo F, Montellano F, Carreño J, Marusic E. Aplicaciones y proyecciones de los antagonistas del receptor de mineralocorticoides en el tratamiento de patologías cardiovasculares. *Rev Med Chile.* 2014;142:61–71. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872014000100010>
- [13] 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>
- [14] Veneti S, Tziomalos K. The Role of Finerenone in the Management of Diabetic Nephropathy. *Diabetes Ther.* 2021;12(7):1791–7. <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01085-z>
- [15] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709–17. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>
- [16] Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, *et al.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030207>
- [17] Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, *et al.* Eplerenone in patients with systolic

- heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>
- [18] Butler J, Anstrom K, Felker M, Givertz M, Kalogeropoulos A, Konstam M, *et al.* Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure The ATHENA–HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(9):950–8. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2198>
- [19] Fu Y, Hall JE, Lu D, Lin L, Manning RD Jr, Cheng L, *et al.* Aldosterone blunts tubuloglomerular feedback by activating macula densa mineralocorticoid receptors. *Hypertension.* 2012;59:599–606. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173195>
- [20] Wang H, d'Ambrosio MA, Garvin JL, Ren Y, Carretero OA. Connecting tubule glomerular feedback in hypertension. *Hypertension.* 2013;62:738–45. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01846>
- [21] Wang H, d'Ambrosio MA, Ren Y, Monu SR, Leung P, Kutskill K, *et al.* Tubuloglomerular and connecting tubuloglomerular feedback during inhibition of various Na transporters in the nephron. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308:F1026–31. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00605.2014>
- [22] Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, Arihara K, Sugiyama T, Ohmura H, *et al.* Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:528–36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.056>
- [23] Quach K, Lvtvyn L, Baigent C, Buetti J, Garg AX, Hawley C, *et al.* The safety and efficacy of mineralocorticoid receptor antagonists in patients who require dialysis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;68:591–8. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.04.011>
- [24] Li Y, Xie N, Liang M. Aldosterone antagonists reduce the risk of cardiovascular mortality in dialysis patients: A meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;1925243. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/1925243>
- [25] 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(3):365–76. <https://doi.org/10.1111/dom.14601>
- [26] Sato N, Ajioka M, Yamada T, Kato M, Myoishi M, Kim SY, *et al.* A Randomized Controlled Study of Finerenone vs. Eplerenone in Japanese Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Diabetes and/or Chronic Kidney Disease. *Circ J.* 2016;80(5):1113–22. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0122>
- [27] 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):2453–63. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs187>
- [28] 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.* 2015;314(9):884–94. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10081>
- [29] 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.* 2017;31(4):758–65. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.11.021>
- [30] Filippatos G, Anker SD, Böhm M, Gheorghide 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*. 2016;37(27):2105–14. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw132>
- [31] 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(23):2219–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
- [32] Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker S, Bakris G, 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>
- [33] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2022. 2022;45(supl. 1):S1–2. <https://doi.org/10.2337/dc22-Sint>.