



CONGRESO EUROPEO DE CARDIOLOGÍA

Estudio FEDLITY

Finerenona podría reducir la muerte súbita en las personas con diabetes y enfermedad renal.

El 29 de agosto del corriente año, en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología #ESCCongress que transcurrió en la ciudad de Barcelona España, se presentó el análisis pormenorizado de mortalidad del FIDELITY, un estudio en conjunto de los trials FIGARO y FIDELIO que evaluaron el fármaco finerenona en todo el espectro de las personas con diabetes (DM) y enfermedad renal crónica (ERC).

Se estima que los pacientes con DM y ERC tienen una esperanza de vida de 16 años más corta que las personas sin estas condiciones¹. A su vez, el 40% de las personas con DM desarrollará ERC a lo largo de su vida. Este grupo de pacientes constituyen una población de muy alto riesgo cardiovascular, de hecho, la mayoría de las muertes se deben a enfermedad cardiovascular, con una incidencia hasta seis veces mayor que la población general². Una persona con DM y ERC tienen más chances de morir de causa cardiovascular que de avanzar a enfermedad renal terminal³. La inflamación y la fibrosis son conductores principales de la enfermedad cardiovascular en las personas con DM. La sobreactivación del receptor mineralocorticoide contribuye a la progresión de la ERC al estimular vías metabólicas que activan fibrosis e inflamación.

En el congreso ESC 2021 se presentó los resultados del análisis [FIDELITY](#), que reveló que finerenone (un antagonista no esteroideo de los receptores mineralocorticodes) redujo el riesgo de eventos cardiovasculares y renales en comparación con el placebo en 13026 pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica inscritos en los ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD⁴⁻⁵.

El análisis incluyó pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica aleatorizados al tratamiento con finerenona o placebo. Todos los pacientes se encontraban en tratamiento con un inhibidor del sistema renina-angiotensina. La duración media del seguimiento fue de 3,0 años y la edad media de 64,8 años. Podemos ver una síntesis del estudio en la figura 1.

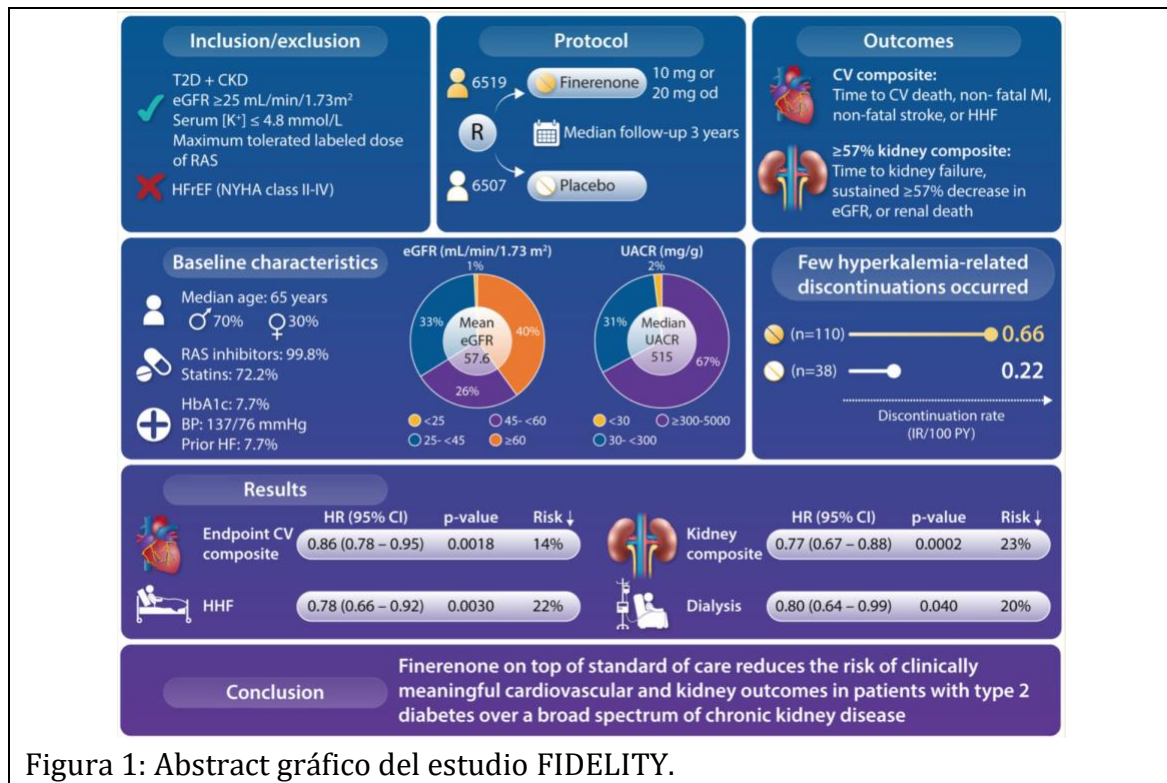
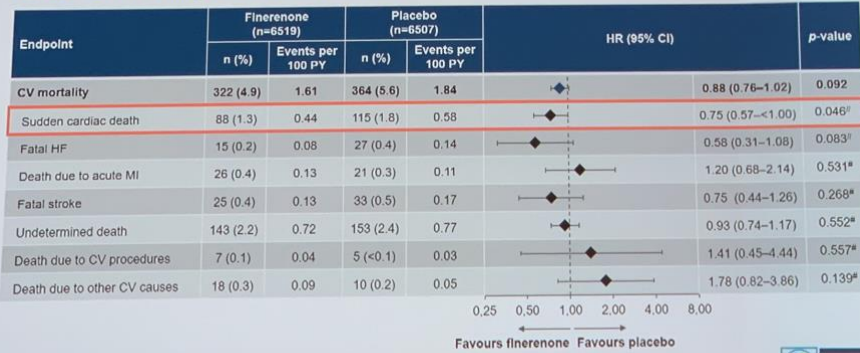


Figura 1: Abstract gráfico del estudio FIDELITY.

El subestudio preespecificado presentado hace algunos días atrás por el Dr Gerasimos Filippatos en el congreso ESC22, examinó las tasas de mortalidad y las diferentes causas en un análisis por intención de tratar y en un análisis de los pacientes bajo tratamiento efectivo. En el análisis por intención de tratar la incidencia de mortalidad por todas las causas fue del 8,5% con finerenone en comparación con el 9,4% con placebo (HR 0.89 – IC95% 0.79–1.00; p=0,051). La mortalidad se atribuyó más comúnmente a causas cardiovasculares (4,9 % en el grupo de finerenone vs. 5,6 % en el grupo de placebo), seguido de infecciones (1,5 % frente a 1,4 %, respectivamente) y malignidad (1,2 % frente a 1,6 %, respectivamente). Un análisis de los componentes de la mortalidad cardiovascular mostró que la finerenona redujo significativamente el riesgo relativo de muerte súbita cardíaca en un 25 % en comparación con el placebo (HR 0,75; IC del 95 % 0,57–0,996; p=0,046) como podemos observar en el Figura 2.

Finerenone reduced the risk of sudden cardiac death versus placebo

Risk of CV mortality and its components



^pp-value was calculated in a post hoc analysis

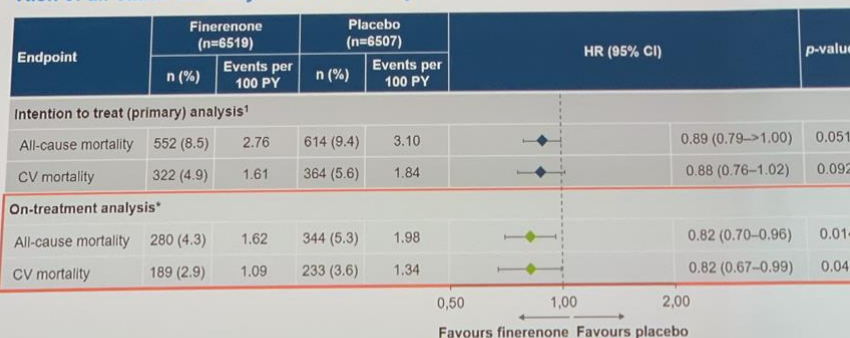


Figura 2: riesgo de mortalidad cardiovascular en sus diferentes componentes

La mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular también se evaluaron en un análisis preespecificado durante el tratamiento efectivo con finerenona (on-treatment analysis), que incluyó eventos que ocurrieron mientras los pacientes recibían tratamiento y durante hasta 30 días después de la última dosis de la medicación del estudio. En este análisis, la finerenona se asoció con una reducción del riesgo relativo del 18 % en la mortalidad por todas las causas (HR 0,82; IC del 95% 0,70–0,96; p=0,01) y 18% de mortalidad cardiovascular (HR 0,82; IC del 95% 0,67–0,99; p=0,040) frente al placebo, como podemos observar en el Figura 3.

Prespecified on-treatment analysis* showed that all-cause mortality and CV mortality were reduced with finerenone versus placebo

Risk of all-cause mortality and CV mortality



*Time frame of the primary analysis was restricted up to 30 days after last study drug intake
PY, patient-years

¹ Agarwal R, et al. Eur Heart J 2022;43:474–484

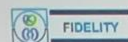


Figura 3: Análisis de todas las causas de mortalidad por intención de tratar y durante el tratamiento.

El efecto de la finerenone sobre la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular y la muerte súbita cardíaca fue consistente independientemente de

la tasa de filtración glomerular (TFG) o la relación albúmina-creatinina al inicio, pero más pronunciado en pacientes con un TFG basal más alto. Esto indica que podría justificarse el inicio más temprano de la finerenona para maximizar sus efectos protectores en estos pacientes (Figura 4).

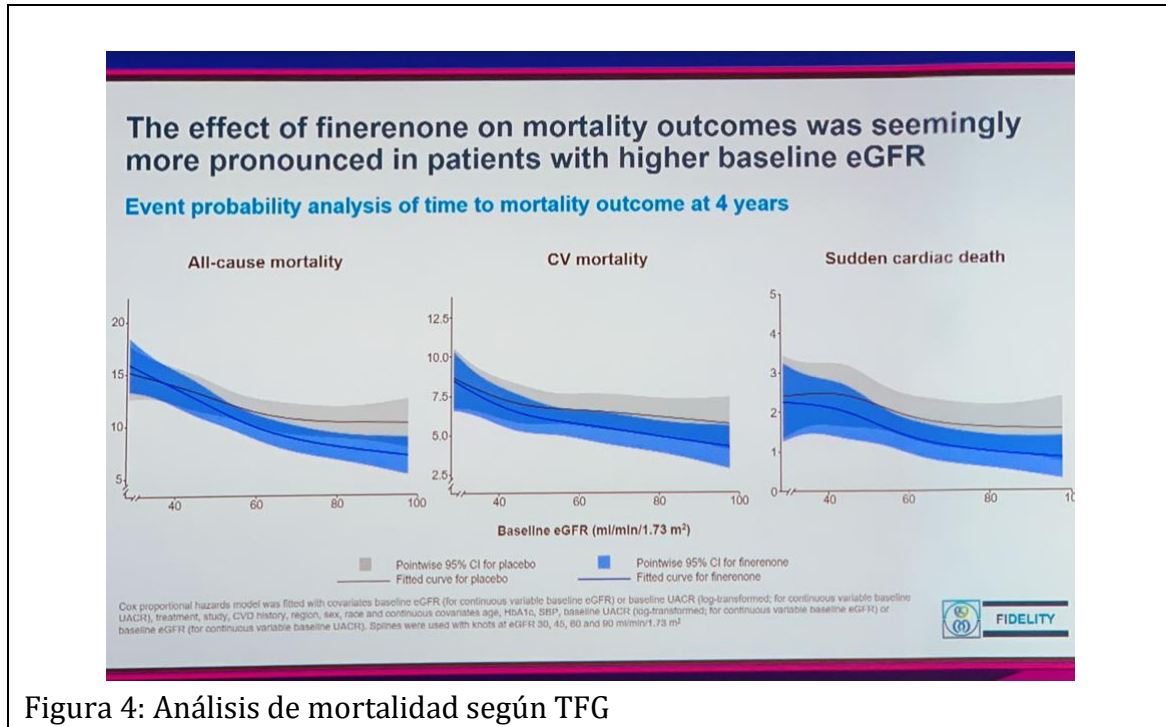


Figura 4: Análisis de mortalidad según TFG

Comentarios finales:

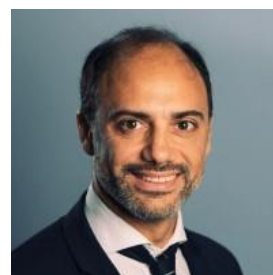
La enfermedad renal, la enfermedad cardiovascular y la diabetes están íntimamente relacionadas en un continuo cardio-reno-metabólico. Comparten vías fisiopatológicas comunes y causas similares de mortalidad. Considerarlos en forma aislada podría ser visto, hoy en día, como un error conceptual. Los pacientes con ERC y DM presentan un alto riesgo de eventos cardiovascular con una relación lineal entre el deterioro de la TFG, el aumento de la albuminuria y la mortalidad cardiovascular. Se estima que, en general, la tasa anual de muerte súbita en las personas con ERC es del 1.7 a 2.7%⁶. ¿Tendremos que incorporar Finerenona como protector cardiorrenal? El número importante de pacientes y el análisis preespecificado agrega valor al estudio. Al ser pacientes con función sistólica conservada y sin antecedentes de arritmias, la reducción de la mortalidad total y del 25% de los eventos de muerte súbita es un resultado muy promisorio como para no ser pasado por alto.

Una última consideración y una pregunta: solo el 6.7% de los pacientes se encontraban con iSGLT2. En este sentido, y conociendo los espectaculares resultados que estamos observando con estos fármacos en este grupo de pacientes, cabe preguntarse si el beneficio podría extenderse a los pacientes que están recibiendo Gliflozinas. Los beneficios vasculares y renales de la finerenona se observan en pacientes con o sin iSGLT2. A su vez, datos preclínicos sobre la

combinación inicial de finerenona y empagliflozina en un modelo de ratones de daño de órgano blanco también mostró que el enfoque combinado y el bloqueo de diferentes vías metabólicas podría conferir un efecto protector adicional⁷.

Sin lugar a dudas, son tiempos de grandes novedades, donde contamos cada vez con más herramientas para el beneficio de nuestros pacientes con enfermedades cardiorrenometaabólicas.

Autor:



Dr Ezequiel Forte

MTSAC FSIAC

CENDIC - Centro diagnóstico cardiovascular -Concordia (E.R.)

Director del consejo de cardiometabolismo (SAC)

Miembro del consejo SIACPREVENT

Bibliografía

1. Wen CP, Chang CH, Tsai MK, et al. Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years. *Kidney Int.* 2017;92:388–396.
2. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:302–308.
3. Ronco C, et al. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527; 2. Dalrymple L, et al. *J Gen Intern Med* 2011;26:379
4. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43:474–484.
5. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385:2252–2263.
6. Turakhia MP, Blanksetijn PJ, Carrero JJ, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J* 2018;39:2314–25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy060>; PMID: 29522134.
7. Kolkhof P, Hartmann E, Freyberger A et al. Effects of finerenone combined with empagliflozin in a model of hypertension-induced end-organ damage. *Am J Nephrol* 2021;52:642–652.