



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“USO DE GLIFOZINAS Y FINERENONA EN PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 PORTADORES DE
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: PEDRO NICOLÁS MALDONADO CASTILLO

DIRECTOR: ANDRÈS SANTIAGO BUENO

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“USO DE GLIFOZINAS Y FINERENONA EN PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 PORTADORES DE
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: PEDRO NICOLÀS MALDONADO CASTILLO

DIRECTOR: DR. ANDRÈS SANTIAGO BUENO

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Pedro Nicolás Maldonado Castillo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105828123**. Declaro ser el autor de la obra: **“USO DE GLIFOZINAS Y FINERENONA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 PORTADORES DE ENFERMEDAD RENAL CRONICA”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 20 de mayo de 2024

PEDRO NICOLAS
MALDONADO
CASTILLO

Digitally signed by PEDRO
NICOLAS MALDONADO
CASTILLO
Date: 2024.05.22 11:00:19 -05'00'

F:

Pedro Nicolás Maldonado Castillo
C.I. 0105828123

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**USO DE GLIFOZINAS Y FINERENONA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 PORTADORES DE ENFERMEDAD RENAL CRONICA**" realizado por **Pedro Nicolás Maldonado Castillo** con documento de identidad No. **0105828123**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 20 de mayo de 2024



Firmado electrónicamente por:

ANDRES SANTIAGO
BUENO CASTRO

F:

Dr. Andrés Bueno
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A Dios, por permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida, por los triunfos y los momentos difíciles que me han enseñado a valorar este proceso cada día más, A mi familia por ser los que me ha acompañado durante todo mi trayecto estudiantil y de vida. A mi abuelo quien con sus consejos ha sabido guiarme para culminar mi carrera profesional. A Natalia, mi amor, que me ha sostenido en las adversidades y ha sido mi motivo para seguir adelante. A mi comunidad, quienes con sus oraciones han sido luz en este camino.

AGRADECIMIENTO

Principalmente darle gracias a Dios por todos estos años de formación académica que me ha regalado y que ahora me permite finalizar, a mis padres quienes han estado en todo momento para ayudarme a salir adelante y poder formarme como persona y como profesional. A mi persona incondicional Natalia, que me alienta todos los días a ser mejor y poder superarme, por tu apoyo incondicional y por ser parte fundamental de este logro. A mi abuelo quien siempre ha sido ejemplo de superación y trabajo duro, finalmente, a mi docente tutor por guiarme y ayudarme en la elaboración de este proyecto

RESUMEN

La prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC) y la diabetes mellitus (DM) como patologías coexistentes ha crecido proporcionalmente, por lo que es necesario destacar la importancia de estas enfermedades como una preocupación prioritaria para la salud global debido a su asociación con un mayor riesgo de mortalidad. La DM es una de las principales causas de ERC, afectando aproximadamente al 40% de los adultos diagnosticados con esta patología, la DM se encuentra caracterizada por presentar hiperglucemia crónica, lo que puede conducir a complicaciones vasculares, entre las cuales se incluye la nefropatía diabética, que puede progresar a enfermedad renal terminal, para lo cual es de suma importancia un control glucémico adecuado, además de, un manejointegral en la prevención y tratamiento de este tipo de pacientes. Se presenta la finerenona como un nuevo fármaco aprobado para el tratamiento de la ERC con albuminuria ligada a la DM tipo 2, destacando su mecanismo de acción y diferencias farmacológicas con otros fármacos, además de los beneficios de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2) en el manejo de la DM tipo 2 y su impacto en la prevención de la progresión de la ERC. Se aborda también la importancia de un enfoque integral y multidisciplinario en el manejo de pacientes con DM y ERC, así como la necesidad de futuras investigaciones para evaluar la eficacia de la terapia combinada con finerenona e iSGLT2 en la ERC.

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 2, Enfermedad renal crónica, Finerenona, Glifozinas

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) and diabetes mellitus (DM) as co-existing diseases have grown proportionally in prevalence and, therefore, need to be highlighted as a priority global health concern due to their associated increased risk of mortality. DM is one of the main causes of CKD, affecting approximately 40% of adults diagnosed with this pathology. DM is characterized by chronic hyperglycaemia, which can lead to vascular complications, including diabetic nephropathy, and can progress to end-stage renal disease, so adequate glycemic control is significant, as well as a comprehensive management in preventing and treating these patients. Finerenone is presented as a new drug approved for treating CKD with albuminuria linked to type 2 DM, highlighting its mechanism of action and pharmacological differences with other medications, besides the benefits of sodium-glucose cotransporter 2 (iSGLT2) inhibitors in managing type 2 DM and their impact on preventing progression of CKD. The importance of a comprehensive and multidisciplinary approach in managing patients with DM and CKD is also addressed, as well as the need for future research to examine the efficacy of combining therapy with Finerenone and iSGLT2 in CKD.

KEYWORDS

Diabetes mellitus type 2, Chronic kidney disease, Finerenone, Glyphozines

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|--------------------------------------|
| RESUMEN..... | 6 |
| ABSTRACT..... | 7 |
| INTRODUCCIÓN | 9 |
| MÉTODOLÓGÍA | 11 |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN..... | 11 |
| CRITERIOS DE EXCLUSIÓN..... | 11 |
| RESULTADOS ESPERADOS | 12 |
| DESARROLLO DEL TRABAJO..... | 13 |
| PROBLEMA DE INVESTIGACION | 13 |
| JUSTIFICACION..... | 14 |
| MARCO TEORICO | 15 |
| RESULTADOS | 23 |
| CONCLUSIONES | 25 |
| DISCUSION..... | 26 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 27 |
| AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL | ¡Error! Marcador no definido. |

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son enfermedades crónicas de alta prevalencia, representando así un considerado problema en la salud pública y requieren un manejo multidisciplinario. La diabetes mellitus tipo 2 está catalogada como causa principal de enfermedad renal crónica, provocando también una comorbilidad importante respecto a la nefropatía no diabética. Esta clase de pacientes debido a que tienen una mayor morbimortalidad, representan un grupo de alto riesgo, así como una mayor prevalencia de hipoglucemia que los individuos diabéticos que presentan alteraciones en la función renal. Existe una gran controversia para el manejo de pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 2 y a su vez son portadores de enfermedad renal crónica es controvertido ya que se tiene una escasez de evidencia disponible.

A nivel mundial la prevalencia de la diabetes, ha aumentado considerablemente, alcanzando proporciones epidémicas. Por parte de la Federación Internacional de Diabetes, estimaron que alrededor de 537 millones de personas tenían un diagnóstico de diabetes, todo esto en el año 2021, se espera que este número aumente a 784 millones para el 2045. Se ha calculado que el 40% o más de las personas con diabetes desarrollarán enfermedad renal crónica, incluyendo un número significativo que desarrollarán una insuficiencia renal que requerirá diálisis o trasplante.

Los pacientes portadores de enfermedad renal crónica (ERC) y diabetes tipo 2 tienen una alta morbilidad y mortalidad cardiorrenal residual, a pesar de las terapias actuales y los riesgos de progresión hacia insuficiencia renal y eventos cardiovasculares aumentan con la gravedad y el estadio de la ERC. Comparando con los pacientes diagnosticados de enfermedad renal avanzada, los cuales poseen más probabilidades de progresar a diálisis, los pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) mejor preservada tienen un mayor riesgo de por

vida de morbilidad cardiovascular, como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular, o morir por causas cardiovasculares.

MÉTODOLÓGÍA

Revisión bibliográfica tipo narrativa

Para la elaboración de la revisión bibliográfica primeramente se procederá a la revisión de artículos científicos, revistas y publicaciones relacionadas con el tema, como segundo punto se recolectará toda la información que sea de relevancia durante la investigación, como tercer punto se sacará las ideas más importantes para después poder armar el marco teórico, conclusiones y recomendaciones. La búsqueda se realizará mediante palabras clave tales como “TRATAMIENTO DIABETES MELLITUS TIPO 2”, “GLIFOZINAS”, “FINERENONA”, “ENFERMEDAD RENAL CRONICA”.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos artículos científicos, ensayos clínicos, revisiones sistémicas que mencionen el uso de las glifozinas o finerenona como tratamiento para la diabetes en pacientes portadores de enfermedad renal crónica.

Toda la información encontrada ya sea en español o ingles

Estudios publicados durante los últimos 5 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Artículos que hayan sido publicados con más de 5 años de anterioridad.

Estudios que carezcan de datos o que no aporten información sobre el tema propuesto.

RESULTADOS ESPERADOS

La realización de este trabajo de investigación tiene como finalidad dar a conocer estas do clases de medicamentos, los cuales en los últimos años han sido aprobados después de diferentes ensayos, para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes portadores de enfermedad renal crónica, esperando así llegar a tener conocimiento de esta, relativamente nueva farmacoterapia que se puede instaurar ya sea de manera única o de manera combinada.

DESARROLLO DEL TRABAJO

PROBLEMA DE INVESTIGACION

Las personas que están diagnosticadas de diabetes e insuficiencia renal tienen menos opciones de fármacos antidiabéticos debido a contraindicaciones, efectos adversos o farmacocinética alterada. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) disminuyen las concentraciones de glucosa en sangre al bloqueando la captación de sodio y glucosa en el túbulo contorneado proximal además de promover la glucosuria, por lo cual actualmente estos agentes tienen un papel importante en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 (1,2).

Górriz (3) menciona que, los SGLT2i son una clase relativamente nueva de fármacos antidiabéticos que, además de surgir como un tratamiento antihiper glucemiante eficaz, han demostrado mejorar, en varios ensayos, los resultados tanto renales como cardiovasculares. Finerenona está catalogado como un antagonista no esteroideo del receptor mineral corticoide altamente selectivo, como principal atributo, podría reducir notablemente los procesos inflamatorios y la fibrosis, con lo cual se aporta un valor añadido para el manejo de esta clase de pacientes lo cual lo diferencia de tratamientos actuales. De hecho, este medicamento, enlentece el avance de la ERC y disminuye la albuminuria en pacientes portadores de diabetes(4).

A pesar de las estrategias óptimas de prevención y tratamiento, clásicamente basadas en el cambio radical del estilo de vida (medidas higiénico -dietéticas), una disminución de los valores de, glucosa en sangre, lípidos y los de presión arterial, además de, el uso de inhibidores del Sistema renina- angiotensina aldosterona (SRAA), las personas portadoras de diabetes tipo 2 continúan teniendo un riesgo elevado de progresar y/o empeorar complicaciones en las estructuras renales y cardiovasculares (5).

JUSTIFICACION

La ERC que ocurre en personas con diabetes es más común de lo que se piensa, además de costosa. En 2021, la Federación Internacional de Diabetes estimó que, alrededor de 537 millones de individuos padecían diabetes mellitus, y para el año 2045 se espera un aumento a 784 millones. La prevalencia de ERC entre personas con diabetes es >25% y se ha estimado que el 40% de las personas con diabetes desarrollaran ERC durante su vida. Por lo cual, a medida que ha aumentado y aumente la prevalencia de diabetes, el porcentaje de pacientes con ERC concomitante con la DMT2 ha aumentado y aumentará proporcionalmente (6).

La diabetes es la causa más común de insuficiencia renal que requiere trasplante de riñón o diálisis en todo el mundo. En los EE. UU., la diabetes impulsó un marcado aumento en la prevalencia de insuficiencia renal en los últimos 30 años y ahora representa la mitad de todos los casos nuevos de insuficiencia renal. Además, la ERC amplifica notablemente los riesgos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), insuficiencia cardíaca (IC), muerte cardiovascular y mortalidad por todas las causas entre las personas con diabetes (7).

MARCO TEORICO

Según Navaneethan (8) La enfermedad renal crónica se considera un problema prioritario en la salud a nivel mundial, debido a que aumenta significativamente el riesgo de mortalidad, por su parte, la diabetes mellitus (DM) es reconocida como una de las patologías principales para el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) y está reconocida dentro de las causas primarias de enfermedad renal terminal (ERT). Aproximadamente un 40% de la población adulta diagnosticada de DM padece algún grado de ERC. La ERC aumenta el coste del tratamiento de la DM, esta patología, suele iniciarse en la fase de prediabetes debido a su coexistencia con otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV), y la ERC se manifiesta en un tercio de los pacientes con DM2 (9).

La diabetes mellitus (DM) está definida como un trastorno metabólico de larga data, teniendo como característica principal una hiperglucemia permanente. Lo cual puede presentarse debido a dos situaciones, primero, una alteración en la secreción de insulina, segundo, debido a la resistencia en las acciones periféricas llevadas a cabo por parte de la insulina o también puede ser una combinación de estas dos situaciones. Una hiperglucemia persistente, es decir de carácter crónico, en conjunto con otras alteraciones metabólicas que se manifiestan en individuos portadores de diabetes mellitus, tarde o temprano va a tener repercusiones en varios órganos, llevando así, a sufrir complicaciones tanto incapacitantes como potencialmente mortales, dentro de las cuales encontramos dos grupos, las micro vasculares, siendo las más importantes (retinopatía, nefropatía y neuropatía), así como las macro vasculares, las cuales aumentan de 2 a 4 veces la probabilidad de padecer enfermedades cardiovasculares (10).

De los casos de diabetes, alrededor del 90%, pertenecen al tipo 2 de esta patología (DM2), en la que podemos encontrar una respuesta a la insulina disminuida, lo que se le conoce como resistencia a la insulina. Durante este proceso, la insulina que es producida por el cuerpo es ineficaz, por lo que el organismo lo compensa con un aumento en la producción de esta

hormona con el objetivo de mantener el equilibrio de la glucosa, con el tiempo la producción de insulina va disminuyendo lo que resulta en esta patología. El grupo etario más afectado por esta enfermedad, son las personas mayores a los 45 años, sin embargo, cada vez más se manifiesta en niños, adolescentes, y adultos más jóvenes, esto debido a un incremento en los niveles de obesidad, sedentarismo y dietas elevadas en carbohidratos (10,11).

A la enfermedad renal crónica (ERC) la podemos definir como un síndrome clínico caracterizado por un daño irreversible en la función y/o la estructura del riñón, cuya progresión puede ser lenta o rápida, evolucionando hacia un estadio terminal en todos los casos y que se asocia a distintas complicaciones, en particular, del aparato cardiovascular, las cuales son responsables de un mayor riesgo de mortalidad observado en pacientes con ERC (12).

Ammirati (12) señala que la Tasa de filtración glomerular (TFG) menor a 60 ml/min/1,73 m² asociada a proteinuria, durante un periodo igual o mayor a tres meses, con evidencia ecográfica de daño parenquimatoso renal, es sugerente de que el paciente presenta ERC. De acuerdo con este mismo autor, algunos de los indicadores con los cuales podemos constatar una patología glomerular o tubulointersticial son albuminuria, hematuria/leucocituria, trastornos hidroelectrolíticos, alteraciones en las imágenes renales, cambios histológicos en una biopsia y trasplante previo de riñón. en relación a la albuminuria, esta estaría definida por una excreción de albumina superior a 30mg en 24 horas, ya sea determinada por la índice albuminuria/creatinuria en una muestra de orina casual o cuantificado en orina recolectada durante 24 horas.

Entre las principales causas de ERC podemos mencionar, diabetes mellitus, hipertensión arterial, pielonefritis crónica, glomerulonefritis de carácter crónico, el uso persistente de medicación antiinflamatoria, enfermedades autoinmunes, poliquistosis a nivel del riñón y malformaciones renales (13).

La descripción clásica de la nefropatía diabética es un aumento lento y progresivo de la albuminuria, seguido más tarde conforme avanza la enfermedad por un descenso de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) menor de 60 ml/min/1,73 m.2, que, eventualmente, puede conducir a una enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) 1, 9, 10. Los factores de riesgo clave incluyen diabetes de larga duración; control no óptimo de la glucemia, presión arterial y los lípidos plasmáticos; obesidad; y tabaquismo. Muchos de estos factores de riesgo son modificables (13).

La Agencia Europea de Medicamentos a principios del 2022 aprueba finerenona como fármaco para el tratamiento de la ERC con albuminuria ligada a la diabetes mellitus tipo 2. A nivel mundial la prevalencia de DM se encuentra en ascenso, en 2021 la Federación Internacional de Diabetes reportó que aproximadamente existen 537 millones de personas portadoras de esta patología, de los cuales aproximadamente el 40% desarrollarán ERC, otro porcentaje falla renal y diálisis, por lo cual a pesar de los tratamientos instaurados para individuos con enfermedad renal diabética, existe un riesgo elevado de progresión de ERC (14).

Los riñones participan en la regulación del homeostasis de la glucosa y una de sus tareas es la reabsorción de glucosa a través de cotransportadores de sodio-glucosa ubicados en los túbulos proximales. El tratamiento de la DM2 implica disminuir los niveles de glucosa plasmática y reducir las complicaciones macro vasculares y micro vasculares, incluida la ERC. Han existido opciones de tratamiento limitadas más allá del control glucémico y la farmacoterapia dirigida a controlar los valores de presión arterial elevados, con el objetivo de retardar el avance de la enfermedad renal en estos pacientes. De hecho, desde el desarrollo de farmacoterapia dirigida a inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), entre los cuales encontramos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA), hace casi 20 años, no ha habido nuevos tratamientos disponibles.

Además, las personas con diabetes y ERC pueden tener menos opciones de fármacos antidiabéticos debido a contraindicaciones, efectos adversos o farmacocinética alterada (15).

Tradicionalmente, la prevención del desarrollo o la progresión de la nefropatía diabética se logra con un buen control metabólico. Las primeras agresiones estructurales y hemodinámicas a nivel del glomérulo, así como las alteraciones arquitectónicas tubulointersticiales, allanan el camino para una afección renal progresiva. La evidencia que indica que el daño hemodinámico y estructural ocurre incluso en ausencia de daño metabólico, subraya la necesidad urgente de buscar moléculas que se dirijan específicamente a estos defectos fisiopatológicos recientemente identificados. Aproximadamente dos décadas después del éxito del sistema bloqueador renina-angiotensina-aldosterona (RAASB), se han desarrollado dos clases de agentes antihiper glucemiantes, inhibidores del cotransportador 2 de glucosa y sodio (iSGLT-2) y agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP1-RA). Se han desarrollado medicamentos que brindan una renoprotección significativa además de sus beneficios metabólicos. Recientemente se identificó otro grupo de fármacos, antagonistas de los receptores de mineral corticoides no esteroideos (MRA), que brindan renoprotección a pacientes portadores de diabetes tipo 2. En ausencia de comparaciones directas entre estas tres clases de moléculas, los médicos en ejercicio a menudo deben tomar una decisión basándose en la orientación de declaraciones de consenso o construyendo una jerarquía indirecta a partir de la evidencia disponible (16,17).

Los SGLT2i son la clase de fármaco más nueva para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2, mediante el control de la hiperglucemia, ya que reducen las concentraciones de glucosa en sangre al bloquear la absorción de sodio y glucosa en el túbulo proximal y promueven la glucosuria. En pacientes con insuficiencia renal, la carga de glucosa filtrada se reduce y su eficacia puede verse atenuada. Por lo tanto, estos agentes fueron aprobados inicialmente para su uso como medicamentos para reducir la glucosa en personas con diabetes tipo 2 y función

renal (casi) conservada. Sin embargo, los resultados de varios ensayos de resultados cardiovasculares (CVOT) sugirieron que los iSGLT2 se asocian con mejoras en los criterios de valoración renales, además de su reducción en los eventos cardiovasculares y la mortalidad, lo que representa un avance importante en la atención de esta población. Sobre la base de los hallazgos de los CVOT, se han realizado ensayos específicos de resultados renales, que confirman el beneficio renoprotector de los iSGLT2 en diferentes valores de filtración glomerular y albuminuria (18,19).

El cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) se manifiesta predominantemente en el túbulo renal contorneado proximal y es el responsable de aproximadamente el 90% de la reabsorción de glucosa por parte del riñón. Por lo tanto, la inhibición de este sistema facilita la expulsión de glucosa y sodio en la orina, reduciendo así la cantidad elevada de glucosa existente en la sangre, desencadenando así una diuresis osmótica además de favorecer la disminución del peso corporal y la presión arterial. Los inhibidores de SGLT2 han demostrado claros beneficios cardiovasculares y a nivel renal en personas con diabetes tipo 2 (20,21).

Actualmente las glifozinas han tomado un rol fundamental en el tratamiento de la DM2, lo cual ha llevado a distintos investigadores a centrar su enfoque en el intestino y el riñón, dejando de lado el páncreas, debido a que estos órganos son pieza clave en la fisiopatología de esta patología. Con lo cual, este tipo de medicamentos, son un avance inminente en el manejo farmacológico de condiciones coexistentes como la insuficiencia renal y cardíaca (3).

Dentro de las reacciones adversas, las podemos clasificar según la frecuencia del evento que puede presentarse como consecuencia del uso de estos fármacos:

- Muy Frecuentes: al juntar con insulina o sulfonilureas, puede llevar a una hipoglucemia.
- Frecuentes: existen distintas manifestaciones como las digestivas, entre ellas la constipación, náuseas y la sed; las del tracto urinario como ITU, Poliuria, polaquiuria,

infecciones de zonas del genital, vulvovaginitis, balanitis, etc.; y otras como elevación de lípidos en suero, prurito, posibilidad de exantema.

- Poco frecuentes: traumatológicamente puede relacionarse con fractura ósea y amputación de miembros inferiores, además de alteraciones hemodinámicas como hipovolemia, creatina elevada en sangre, elevación de hematocrito. También hay posibilidad de fallo renal y disminución de la tasa de filtración glomerular, hiperpotasemia e hiperfosfatemia.

- Raras: aquí tenemos a la cetoacidosis diabética, que igual puede presentarse.

Finerenona es un nuevo ARM selectivo no esteroideo, una de sus principales características es tener una selectividad y una mayor afinidad que la espironolactona y que la eplerenona in vitro, por receptor mineralcorticoide respectivamente (RM). Además, después de algunos estudios en ratones, la finerenona se distribuye de manera uniforme entre el corazón y el riñón, lo que le diferencia de la espironolactona y la eplerenona, las cuales alcanzan concentraciones mucho más altas en el tejido renal que en el corazón. Por último, su estructura no esteroidea le permite unirse al RM con mayor afinidad, lo que permite inhibir la incorporación de coactivadores transcripcionales involucrados en la manifestación de genes hipertróficos y profibróticos de manera más efectiva que los ARM esteroides (22,23).

Finerenona inhibe los efectos de los mineralcorticoides como la aldosterona y el cortisol cuando la RM está sobre activada, posiblemente reduciendo la inflamación y la fibrosis en el corazón y los riñones. La aldosterona se produce cuando se activa la vía del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y esta vía tiene un papel en la regulación de la presión arterial y la retención de sodio y líquidos.

Finerenona tiene características farmacológicas distintas que la diferencian de los ARM esteroides. Los receptores nucleares como los MR ejercen su acción uniéndose a correguladores que definen respuestas transcripcionales específicas de cada célula. La finerenona es un

antagonista pasivo voluminoso que, con la ausencia de la aldosterona, inhibe la unión del cofactor. A diferencia de los MRA de primera y segunda generación, la finerenona es potente y selectiva. La farmacocinética de la finerenona y los ARM esteroides también difiere. Finerenona tiene una excreción urinaria mínima, una vida media corta (2 a 3 horas) y no tiene metabolitos activos, además de una distribución equilibrada entre el riñón y el corazón (24).

No se recomienda comenzar la farmacoterapia a base de finerenona en pacientes con eGFR <25 ml/min/m² o con potasio sérico >5,0 mEq/L. La dosis inicial de finerenona es de 20 mg al día para una TFGe de ≥ 60 ml/minuto/1,73 m² y de 10 mg al día para una TFGe de ≥ 25 a 59 ml/minuto/1,73 m². La dosis de finerenona se puede ajustar de 10 mg diarios a 20 mg diarios (dosis máxima) si el potasio sérico permanece $\leq 4,8$ mEq/L. Se debe suspender la administración de finerenona si el potasio sérico excede los 5,5 mEq/L y no se debe reiniciar hasta que el potasio sérico disminuya a $\leq 5,0$ mEq/L. Es necesario controlar el potasio sérico y la TFGe en las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento con finerenona y en cualquier momento en que se aumente la dosis de finerenona. En el caso de hiperpotasemia, se pueden utilizar terapias para reducir el potasio sérico, como quelantes de potasio orales y diuréticos, para facilitar el uso de finerenona (25,26).

La multimorbilidad es común en individuos con diabetes y ERC, que poseen un alto riesgo de progresión de la ERC, eventos cardiovasculares y mortalidad prematura. Por lo que, tanto la American Diabetes Association (ADA) como la kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) enfatizan la importancia de una atención médica integral, holística y centrada en el paciente para mejorar los resultados generales de los pacientes (27).

Los objetivos de la atención integral son tratar al paciente como una persona “integral” e incorporar un tratamiento multidisciplinario coordinado, educación estructurada para promover el autocuidado, la toma de decisiones compartida y la prevención primaria y secundaria de las

complicaciones relacionadas con la diabetes, incluidas la ERC y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD). Este enfoque requiere un tratamiento dirigido a optimizar el estilo de vida, terapia farmacológica dirigida a preservar la función de los órganos y terapias adicionales destinadas a mejorar los factores de riesgo intermedios como la glucemia, la presión arterial (PA) y los lípidos (28).

Los ensayos Finerenona in Reducing kidney Failure and Disease progression in Diabetic kidney disease (FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD) se iniciaron antes de la aprobación de SGLT2i para el tratamiento de la enfermedad renal diabética, debido a que solo el 6,7% de los participantes en estos dos ensayos recibieron SGLT2i. Los análisis de subgrupos de estos ensayos muestran que los beneficios cardiorrenales de la finerenona en los participantes que recibieron SGLT2i fueron comparables a los de aquellos que no recibieron SGLT2i; sin embargo, se desconoce la eficacia y seguridad de la terapia combinada de SGLT2i y finerenona en la ERC (29).

Los estudios en animales demuestran que la terapia combinada de finerenona y empagliflozina confirió protección cardiorrenal en un modelo de rata de daño orgánico inducido por hipertensión. Por lo tanto, es posible que la terapia combinada de iSGLT2 y finerenona pueda ser beneficiosa para retardar la progresión de la ERC, y futuros ensayos y análisis arrojarán más luz sobre esto. La magnitud del beneficio en el resultado renal observado con los ensayos de SGLT2i fue mayor que los beneficios observados con finerenona en FIDELIO-DKD. Sin embargo, estos ensayos difirieron en la población de estudio y el diseño del ensayo, lo que limitó la precisión de la comparación directa de los resultados del ensayo (30).

RESULTADOS

Los iSGLT2 se recomiendan en la mayoría de los pacientes con DT2 y ERC con eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² independientemente de la HbA1c o la necesidad de una reducción adicional de la glucosa. Esta recomendación se basa en pruebas sólidas de que los iSGLT2 reducen la progresión de la ERC, la insuficiencia cardíaca y el riesgo de ASCVD en individuos portadores de DM2 y ERC.

Finerenona se puede iniciar con un eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m² (s y potasio sérico 4,8 mmol/L o $\leq 5,0$ mmol/L. Según los protocolos de algunos ensayos, la finerenona debe iniciarse con una dosis de 20 mg diarios para eGFR mayor a 60 ml/min/1,73 m² y 10 mg para eGFR 25-60 ml/min/1,73 m² y aumentarse a 20mg diarios si es posible. Se debe realizar un seguimiento del potasio 4 semanas después del cambio de dosis y regularmente durante el tratamiento. Con potasio $< 4,8$ mmol/L, la dosis se puede aumentar a 20 mg y continuar con potasio $\leq 5,5$ mmol/L. Si el potasio aumenta a $> 5,5$ mmol/L, se debe suspender la finerenona y se puede reiniciar con 10 mg al día cuando el potasio sea $\leq 5,0$ mmol/L. Se puede continuar con finerenona con eGFR menor a 25 ml/min/1,73 m² siempre que el potasio sea aceptable y el fármaco se tolere por lo demás.

Finerenona el único MRA aprobado en el mundo para ralentizar el avance de la ERC y disminuir los eventos cardiovasculares. En los ensayos FIDELIO-DKD Y FIGARO-DKD, tanto el criterio de valoración primario de avance de la enfermedad renal (disminución del 40 % en la TFGe o insuficiencia renal) como el criterio de valoración cardiovascular compuesto secundario pre especificado (MACE u hospitalización por insuficiencia cardíaca) se redujeron con finerenona, por su parte, de la misma manera en Finerenone in Reduction Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease (FIGARO-DKD), se demostró que este

último criterio (MACE u hospitalización por insuficiencia cardíaca) también se redujo al utilizar finerenona.

FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD demostraron beneficios cardiovasculares y renales para la finerenona entre personas con diabetes tipo 2 que fueron tratados con esta clase de fármaco, Estos efectos parecen ser aditivos, según estudios preclínicos, a los de los agonistas del receptor SGLT2i, aunque se necesita más investigación clínica sobre estas combinaciones. Por lo tanto, es razonable agregar finerenona al régimen de tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 que tienen cualquier nivel de albuminuria persistente a pesar del tratamiento estándar actual con medicamentos hipoglucemiantes y antihipertensivos

Se recomienda finerenona, con beneficio renal y cardiovascular comprobado para pacientes con diabetes tipo 2, TFGe ≥ 25 ml/min/1,73 m², con una concentración de potasio sérico y albuminuria normal (relación albúmina-creatinina [ACR] ≥ 30 mg/g) esto inclusive con la mayor dosis tolerada de un medicamento inhibidor del sistema renina-angiotensina (RAS).

Se recomienda un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) con beneficio renal o cardiovascular comprobado para pacientes con diabetes tipo 2, enfermedad renal crónica y TFGe ≥ 20 ml/min/1,73 m². Después de haberlo instaurado, el SGLT2i se puede avanzar con niveles más reducidos de eGFR.

CONCLUSIONES

Desde hace algunos años el tratamiento para pacientes diabéticos portadores de enfermedad renal crónica, se realizaba mediante la aplicación de diferentes fármacos como: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), sin embargo en algunos estudios realizados, a pesar del beneficio mostrado, aproximadamente el 38 % de los pacientes a los cuales se les inicio este tipo de tratamiento, doblaron la concentración basal de creatinina, progresaron a una enfermedad renal terminal, e incluso terminaron por fallecer. En 2020 se actualizaron las guías de tratamiento, incluyendo a los fármacos que inhiben el cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), debido a que, mediante la aplicación de este tipo de fármacos, después de diferentes ensayos clínicos, se ha podido demostrar el retraso en la progresión de la enfermedad, además de su efecto nefro y cardioprotector, como principales beneficios, a esto sumándole también su acción glucosúrica y su moderado beneficio en el control glucémico. En la actualización más reciente de las guías de la asociación de diabetes (ADA), está recomendado el uso de la finerenona con un nivel de evidencia clase A, con el propósito de enlentecer la progresión de la ERC, así como de reducir los eventos cardiovasculares, además del uso de este tipo de fármacos en pacientes que no puedan usar SGLT2.

DISCUSION

Los efectos renoprotectores de los inhibidores de SGLT2 en personas con diabetes tipo 2 se han evaluado en diferentes importantes ensayos: EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina), programa CANVAS, que comprendió dos ensayos de fase aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. 3 ensayos: CANVAS y CANVAS-R (canagliflozina), DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozina) y VERTIS CV (ertugliflozina), Además de numerosos estudios en pacientes con diferentes niveles de riesgo renal han utilizado mediciones como la relación albúmina-creatinina en orina (UACR), la filtración glomerular estimada (eGFR) y niveles séricos de ácido úrico como marcadores generales de riesgo renal. En conjunto, estos estudios indicaron que los inhibidores de SGLT2 y la Finerenona, podrían prevenir el desarrollo de ERC y prevenir o retardar el empeoramiento de la ERC para personas diagnosticadas de diabetes mellitus tipo 2 en cualquier nivel de riesgo renal. El ensayo CREDENCE en personas con ERC y DMT2 y el ensayo DAPA-CKD en personas con ERC con y sin DMT2 se diseñaron para investigar los resultados renales y demostraron que este tipo de fármacos pueden reducir el riesgo de empeorar la ERC.

En base a la bibliografía revisada, se evidencia que la terapia farmacológica individual y combinada ha dado resultados positivos y es un avance en el tratamiento de este tipo de pacientes para los cuales históricamente ha sido un reto un manejo terapéutico eficaz. cabe resaltar que actualmente se siguen realizando estudios para demostrar los beneficios de este tipo de fármacos ya sea en de manera individual o de manera conjunta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors as the first universal treatment of chronic kidney disease. *Nefrologia (Engl Ed)*;42(4):390-403.
2. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*;388(2):117-127.
3. Górriz JL, González-Juanatey JR, Facila L, Soler MJ, Valle A, Ortiz A. Finerenona: completando el abordaje del paciente con enfermedad renal y diabetes. *Nefrología [Internet]*.;43(4):386–98.
4. González-Albarrán O, Morales C, Pérez-Maraver M, Aparicio-Sánchez JJ, Simó R. Review of SGLT2i for the Treatment of Renal Complications: Experience in Patients with and Without T2D. *Diabetes Ther*;13(Suppl 1):35-49.
5. Rodríguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Diez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De la Puente J, Coll-de Tuero G; RedGDPS Study Group. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol*.;14:46.
6. García-Maset R, Bover J, Segura de la Morena J, Goicoechea Diezhandino M, Cebollada del Hoyo J, Escalada San Martín J, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología [Internet]*;42(3):233–64.
7. Vlado Perkovic, L Bakris, Sunil V Badve VBMPLBM. Treatment of diabetic kidney disease - UpToDate [Internet].
8. Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Liew A, Michos ED, Olowu WA, Sadosky T, Tandon N, Tuttle KR, Wanner C, Wilkens KG, Craig JC, Tunnicliffe DJ, Tonelli M, Cheung M, Earley A, Rossing P, de Boer IH, Khunti K. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline Update. *Ann Intern Med*.;176(3):381-387.
9. de Boer IH, Khunti K, Sadosky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, Rosas SE, Rossing P, Bakris G. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*;45(12):3075-3090.
10. Henson J, Anyiam O, Vishnubala D. Type 2 Diabetes. Exercise Management for Referred Medical Conditions [Internet];223–52.

11. Goyal R, Singhal M, Jialal I. Type 2 Diabetes. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
12. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020 Jan 13;66Suppl 1(Suppl 1):s03-s09.
13. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; McFarlane P, Cherney D, Gilbert RE, Senior P. Chronic Kidney Disease in Diabetes. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42 Suppl 1:S201-S209.
14. Agustina De Santis D, Garafoni F, Speranza N. Enfermedad renal y diabetes: ¿qué aporta nerenona? 2023 [Internet].
15. Carretero Anibarro E. Abordaje holístico: la clave en el paciente con diabetes mellitus. *Diabetes práctica* [Internet]. 2023;14(S3):35–8.
16. Ghosal S, Sinha B. Assessing the Effects of Modern Renoprotective Agents in Preventing Progression of Renal Composite Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis. *Diabetes Ther*. 2023 Feb;14(2):415-424.
17. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet];383(15):1436–46.
18. Gronda EG, Vanoli E, Iacoviello M, Urbinati S, Caldarola P, Colivicchi F, Gabrielli D. Renal effects of SGLT2 inhibitors in cardiovascular patients with and without chronic kidney disease: focus on heart failure and renal outcomes. *Heart Fail Rev*. 2023 May;28(3):723-732.
19. Hernández J, Domínguez Y, Moncada O. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el tratamiento de la diabetes mellitus. *Revista Cubana de Endocrinología* [Internet]. 2020(Sep-Dic);31(3):e250
20. Giorgino F, Vora J, Fenici P, Solini A. Renoprotection with SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes over a spectrum of cardiovascular and renal risk. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Nov 22;19(1):196.
21. Valdés-Socin H, Vanoni Patiño M. La fabulosa historia de las gliflozinas. *Revista de la Sociedad Ecuatoriana de Nefrología, Diálisis y Trasplante* [Internet]. el 15 de agosto de 2023;11(2):91–7.
22. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Nowack C, Kolkhof P, Ferreira AC, Schloemer P, Filippatos G; on behalf of the FIDELIO-DKD study investigators; FIDELIO-DKD study investigators. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol*. 2019;50(5):333-344.

23. Dra. Daniela García Brasca, Dr. Sergio Gimenez, Dr. Nicolás Renna. Finerenona: trayectoria de la evidencia hacia el uso estándar en pacientes con diabetes y enfermedad renal. suplemento2023-mineralocorticoideos3-15-20. 2023;15–20.
24. Veneti S, Tziomalos K. The Role of Finerenone in the Management of Diabetic Nephropathy. *Diabetes Ther.* 2021 Jul;12(7):1791-1797.
25. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2219-2229.
26. Górriz JL, González-Juanatey JR, Facila L, Soler MJ, Valle A, Ortiz A. Finerenona: completando el abordaje del paciente con enfermedad renal y diabetes. *Nefrología [Internet]*;43(4):386–98.
27. Ezkurra Loiola P. Inhibidores de la SGLT2. ¿Cuál es el lugar en terapéutica? *Terapéutica en APS* *Terapéutica en APS Puntos para una lectura rápida.* 2020;
28. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Ruilope LM, Rossing P, Bakris GL, Tasto C, Joseph A, Kolkhof P, Lage A, Pitt B; FIGARO-DKD Investigators. Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO-DKD Trial. *Circulation.* 2022 Feb 8;145(6):437-447.
29. de Boer IH, Khunti K, Sadosky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, Rosas SE, Rossing P, Bakris G. 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 Dec 1;45(12):3075-3090.
30. Green JB, Mottl AK, Bakris G, Heerspink HJL, Mann JFE, McGill JB, Nangaku M, Rossing P, Scott C, Gay A, Agarwal R. Design of the COmbination effect of FInerenone and Empagliflozin in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR Endpoint study (CONFIDENCE). *Nephrol Dial Transplant.* 2023 Mar 31;38(4):894-903.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Pedro Nicolás Maldonado Castillo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105828123**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**USO DE GLIFOZINAS Y FINERENONA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 PORTADORES DE ENFERMEDAD RENAL CRONICA**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 20 de mayo de 2024

**PEDRO NICOLAS
MALDONADO
CASTILLO** Digitally signed by PEDRO
NICOLAS MALDONADO
CASTILLO
Date: 2024.05.22 11:00:48
-05'00'

F:

Pedro Nicolás Maldonado Castillo
C.I. 0105828123