

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Bloqueo del eje renina angiotensina aldosterona (RAAS) en la enfermedad renal diabética. Más allá del control de la hipertensión arterial

#### Renin angiotensin aldosterone system (RAAS) and its suppression in diabetic kidney disease. Control of arterial hypertension and beyond

Rico Fontalvo, Jorge<sup>1,2,3</sup>; Montejo Hernández, Juan<sup>2,3</sup>; Vázquez Jiménez, Lourdes<sup>4,5</sup>; Rodríguez Yáñez, Tomás<sup>6</sup>; Daza Arnedo, Rodrigo<sup>2</sup>; Cardona Blanco, María Ximena<sup>3</sup>; López Lozano, Jhon<sup>7</sup>; Plaza Rivero, Mayerlys<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Universidad Simón Bolívar, Facultad de Medicina. Barranquilla. Colombia.

<sup>2</sup>Asociación Colombiana de Nefrología e HTA, Comité de Riñón, diabetes y metabolismo. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup>Nephromedical IPS, Departamento Nefrología. Medellín, Colombia.

<sup>4</sup>Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Departamento de Nefrología Adultos. Asunción, Paraguay.

<sup>5</sup>Sociedad Paraguaya de Nefrología. Asunción, Paraguay.

<sup>6</sup>Universidad de Cartagena, Departamento de Medicina Interna. Cartagena, Colombia

<sup>7</sup>Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina. Cartagena, Colombia

#### Como referenciar este artículo | How to reference this article:

Rico Fontalvo J, Montejo Hernández J, Vázquez Jiménez L, Rodríguez Yáñez T, Daza Arnedo R, Cardona Blanco MX, et al. Bloqueo del eje renina angiotensina aldosterona (RAAS) en la enfermedad renal diabética. Más allá del control de la hipertensión arterial. *An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción)*, Abril - 2023; 56(1): 46-57

## RESUMEN

La enfermedad renal diabética (ERD) es una comorbilidad con alta prevalencia a nivel mundial, siendo una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus (DM). La ERD se relaciona con complicaciones cardiovasculares y progresión de la enfermedad renal crónica (ERC), por ello la identificación de factores modificables, como el control de la presión arterial, es uno de los pilares más importantes en el manejo integral. En esta revisión hacemos un recorrido sobre el papel de la hipertensión y el bloqueo del eje renina angiotensina aldosterona (RAAS) en el curso de la ERD y las estrategias terapéuticas orientadas a la reducción de la presión arterial (PA), el bloqueo RAAS y el impacto en resultados renales y cardiovasculares. El objetivo de este artículo es hacer una revisión de las intervenciones más importantes que actúan bloqueando el eje renina angiotensina aldosterona (RAAS) y determinar si estas medidas en los pacientes con ERD, solo tienen impacto en el control de la presión arterial o si también son estrategias de nefro y cardio-protección. **Conclusión:** La ERD es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus (DM). El control de la PA sigue siendo un pilar fundamental para lograr estos objetivos. Los bloqueadores del RAAS (iECAS y BRAs) son los antihipertensivos de elección con efecto terapéutico por el bloqueo RAAS y esto les permite tener además del control de la PA, efectos nefroprotectores y cardioprotectores importantes en pacientes con ERD, sobre todo cuando hay la presencia de albuminuria.

**Autor correspondiente:** Dra. Lourdes Carolina Vázquez Jiménez. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Departamento de Nefrología Adultos. Asunción, Paraguay. E-mail: carolina.vazquezj@hotmail.com

Fecha de recepción el 17 de febrero del 2023; aceptado el 30 de marzo del 2023

Evaluamos que además de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECAs) y los bloqueadores del receptor de angiotensina (BRAs), vienen tomando importancia los antagonistas selectivos del receptor mineralocorticoide (ARM) como Finerenona.

**Palabras Clave:** Enfermedad renal diabética, Hipertensión arterial, eje renina angiotensina aldosterona, Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores del receptor de angiotensina, enfermedad cardiovascular.

## ABSTRACT

Diabetic kidney disease (DKD) is a comorbidity with a high worldwide prevalence, and one of the most frequent complications of diabetes mellitus (DM). CKD is related to cardiovascular complications and the progression of chronic kidney disease (CKD), therefore the identification of modifiable factors, such as blood pressure control, is one of the most important pillars in comprehensive management. In this review, we will analyze the role of hypertension and the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and its suppression in the course of CKD, and therapeutic strategies aimed at reducing blood pressure (BP), RAAS blockade, and the impact on renal and cardiovascular outcomes. The objective of this article is to review the most important interventions that act by blocking the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and to determine if these measures in patients with CKD only have an impact on blood pressure control or if they are also nephron and cardio-protective strategies. **Conclusion:** DKD is one of the most frequent complications of diabetes mellitus (DM). BP control continues to be a fundamental pillar to achieve these objectives. RAAS blockers (iECAs and ARBs) are the first-line antihypertensive with a therapeutic effect due to RAAS blockade and this allows them to have, in addition to BP control, important nephroprotective and cardioprotective effects in patients with CKD, especially when there is albuminuria.

We evaluated that in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin receptor blockers (ARBs), selective mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) such as Finerenone are gaining importance.

**Keywords:** Diabetic kidney disease, hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, cardiovascular disease.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal diabética (ERD) es una comorbilidad con alta prevalencia a nivel mundial, siendo una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus (DM) y la principal causa de enfermedad renal terminal (1,2). La ERD se relaciona con complicaciones cardiovasculares, progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) y requerimiento de terapia de reemplazo renal, por ello la identificación de factores modificables e intervenciones orientadas a reducir la carga de morbilidad en estos pacientes es fundamental (3). Dentro de estos debemos considerar la hipertensión arterial como un factor de riesgo modificable para complicaciones cardiovasculares y para la progresión de la ERC, siendo deseable

desarrollar estrategias para la prevención y tratamiento de la misma (4,5). Evaluaremos el rol de la hipertensión y del bloqueo del eje renina angiotensina aldosterona (RAAS) en el curso de la ERD y las estrategias terapéuticas orientadas a la optimización de la presión arterial (PA), el bloqueo RAAS y el impacto a nivel cardiovascular.

Dentro de la estrategia de tratamiento y gestión de riesgo en pacientes con enfermedad renal diabética, la identificación de factores de riesgo modificables y potencialmente modificables es fundamental para guiar estrategias de tratamiento (6). En este sentido los factores de riesgo para progresión de la

ERD incluyen hiperglicemia, hipertensión arterial, albuminuria, dislipidemia, tabaquismo, obesidad, dieta inadecuada y estilos de vida sedentarios (6,7). Por ello, además de plantearnos una meta de presión arterial se buscará impactar sobre componentes adicionales del riesgo cardiovascular y progresión de la ERD (6,7).

### **Tratamiento de la hipertensión en pacientes con ERD**

El tratamiento intensivo de la PA en pacientes con ERD es parte del cuidado usual recomendado actualmente por las diferentes guías de manejo dado su beneficio en retrasar la progresión de la ERD y reducción de eventos cardiovasculares adversos (6). Tempranamente en la historia del control de la PA en pacientes con ERD se ha demostrado los beneficios de su reducción, el primer bloqueador del sistema RAAS utilizado en pacientes con HTA y DM fue el captopril el cual logró demostrar que el control de la presión arterial (PA) tendría beneficios en la reducción de albuminuria (8).

Una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis evaluó el impacto de la reducción de la PA en pacientes con DM tipo 2, incluyó 100.354 pacientes en 40 estudios, se observó que la reducción de 10 mm de Hg de la PA sistólica se asoció con un riesgo significativamente menor en mortalidad (riesgo relativo (RR) 0.87; IC95% 0.78-0.96), eventos cardiovasculares (RR 0.89, IC95% 0.83-0.95), cardiopatía isquémica (RR 0.88, IC95% 0.80-0.98), accidente cerebrovascular (RR 0.73, IC95% 0.64-0.83), albuminuria (RR 0.83, IC95% 0.79-0.87) y retinopatía (RR 0.87, IC95% 0.76-0.99). No obstante, al evaluar el componente de progresión de la ERD a enfermedad renal terminal y requerimiento de diálisis, los resultados no fueron concluyentes (9).

Al evaluar el curso de la ERD la albuminuria es un elemento fundamental, su incremento es un marcador distintivo del daño renal en estos pacientes, siendo empleado como método

diagnóstico y clasificatorio de la enfermedad. Se ha observado una evolución en el conocimiento de la fisiopatología y curso de la ERD lo que ha permitido identificar fenotipos de la enfermedad, los fenotipos albuminúrico y no albuminúrico (10). Lo anterior constituye un factor a considerar dentro de la medicación y los objetivos de PA a plantearse en estos pacientes (10).

Dentro de los primeros estudios en pacientes con ERD fenotipo albuminúrico e hipertensión arterial se tuvo el estudio RENAAL con el medicamento losartán (Reduction of End Points in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan), el cual mostró que una reducción de la presión arterial sistólica (PAS) <130 mm de Hg disminuía la progresión de la ERD y la necesidad de diálisis (11). Otra investigación realizada en una población similar empleo el Irbesartán (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) en la que una PA con valores de < 120/80 mm de Hg, se asoció a un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares, esta última investigación establece así un límite para la reducción de la PA en este grupo de pacientes (12).

Un metaanálisis más recientemente publicado evaluó la reducción farmacológica de la PA en la prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular, incluyó 48 ensayos clínicos aleatorizados, con una población de 344 716 pacientes. Este trabajo logró demostrar que una reducción en 5 mm de Hg en la PAS redujo el riesgo de evento cardiovascular mayor en un 10%, esta reducción se dio independiente del diagnóstico de enfermedad cardiovascular y nivel de PA previo, mostrando los beneficios de reducción aislada de PA, incluso en pacientes con niveles basales normales de PA (13). Por lo tanto, el control y reducción de la PA serán un objetivo fundamental de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en paciente con ERD (13).

## **Intervenciones farmacológicas en la construcción de metas de control de PA**

La presión arterial (PA) en el capilar glomerular es un factor que contribuye a la incidencia y progresión de la ERD. Dentro de los efectos de un control estricto de la PA encontramos la disminución de albuminuria, retardo en la progresión de la ERC y disminución en la incidencia de eventos cardiovasculares. En la fisiopatología de la ERD se ha documentado el papel protagónico del sistema RAAS, de allí que el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECAs) o los bloqueadores del receptor de angiotensina (BRAs) se hayan convertido desde finales del siglo XX en una piedra angular del tratamiento de pacientes con ERD, especialmente del fenotipo albuminúrico (2, 15).

Los iECAs y BRAs se han establecido como un tratamiento efectivo en la reducción de la progresión de la ERD y reducción de eventos cardiovasculares asociados (4). Los primeros medicamentos en demostrar efectos benéficos del control de la PA en DM fueron los iECAs, los cuales disminuyen la presión hidrostática intraglomerular al vasodilatar la arteriola eferente, reducen la albuminuria y actúan sobre el endotelio disminuyendo el crecimiento del músculo liso vascular y la liberación de endotelina. Esta acción renoprotectora de los iECAs es explicada por varios mecanismos, siendo importante mencionar que actúan principalmente bloqueando el eje RAAS (2, 15).

La capacidad que tienen los iECAs y los BRAs para inhibir el eje RAAS llevan a prevenir o retardar la progresión de la nefropatía incipiente a manifiesta, y enlentecen la progresión de ERC manifiesta a enfermedad renal terminal, efectos protectores que van más allá de sus efectos sobre el control de la PA. Los iECAs y los BRAs son medicamentos que actúan favorablemente en todo el continuum de la ERD fenotipo albuminúrico (15).

Se han evaluado diferentes metas de control de presión arterial, con resultados cardiovasculares favorables alcanzando

metas de PAS inferiores a 140 mm de Hg. No obstante, la evidencia derivada de estos ensayos clínicos aleatorizados controlados ha excluido pacientes con ERC avanzada o terminal (2, 14, 15).

Dos de los primeros estudios que evaluaron pacientes con DM tipo 2 y enfermedad renal crónica establecida son el RENAAL e IDNT, estudios con resultados que orientan a las metas y utilidad del bloqueo RAAS en pacientes con ERD. El estudio RENAAL (Reduction in End-Points in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus With the Angiotensin II Antagonist Losartan), empleando losartan en comparación con placebo logro reducir la incidencia de la duplicación de la creatinina, redujo la probabilidad de progresión a enfermedad renal avanzada y redujo la proteinuria en un 35% (16). El estudio IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial), realizado con irbesartan, mostró reducción del riesgo de duplicar la creatinina, requerir diálisis o trasplante en el grupo de intervención (17). En los análisis Post-hoc de estos estudios, se comprobó que el control de PAS (PAS <130 mm de Hg), fue asociado con una disminución del riesgo cardiovascular y de los eventos renales. Sin embargo, cuando las cifras de PAS son <120 mm de Hg, se incrementa la mortalidad y el riesgo cardiovascular (17).

Otros estudios clásicos como el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), mostraron que por cada 10 mm de Hg de reducción en las cifras de PAS hubo una reducción del 12% del riesgo de complicaciones diabéticas, sin embargo, si la PAS baja a cifras menores de 120 mm de Hg, este beneficio es modesto (18). Por otro lado, el estudio ABCD (Appropriate Blood Pressure in Diabetes), con la participación de 480 pacientes con DM tipo 2 y seguimiento a 5 años, con un grupo con control estricto de PA (PA lograda de 128/75 mm de Hg) versus un grupo de cuidado usual, control menos estricto (PA lograda de 137/81 mmHg), encontró una disminución en la aparición de microalbuminuria y disminución en la proteinuria en el grupo

de control más estricto de PA (19). Otro estudio realizado con un BRA (Candesartan), demostró preservación de la autorregulación renal y la TFG en pacientes diabéticos tipo 2, a pesar del descenso marcado de la PA y la excreción urinaria de albumina. El estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), no encontró mejoría en los resultados de desenlaces cardiovasculares con el control estricto de la PA, sin embargo, el control óptimo de la PA se asoció con reducción en la albuminuria (20).

Teniendo en cuenta la evidencia revisada, es claro que la reducción de la PA es importante para el manejo de los pacientes con ERD. La aparición de eventos cardiovasculares y renales es más alta en los pacientes diabéticos que están con PA no controladas y estos eventos se reducen de manera importante con el control de las cifras de PA. Las actuales guías KDOQI y el JNC 8 (Eighth Joint National Committee) coinciden en recomendar para estos pacientes, una meta valor de 130/80 mmHg o menos, según tolerancia o riesgo/beneficio. The High Blood Pressure Clinical

Practice Guideline también sugiere un valor menor a 130/80 mm de Hg independientemente de la proteinuria, y sugiere monitorizar la función renal ante el riesgo de deterioro, sobre todo cuando se utilizan iECAs o BRAs(21,22). La American Diabetes Association recomienda una reducción por debajo de 130/80 mm de Hg para reducir la mortalidad por enfermedad cardiovascular y reducir la progresión de la ERC en personas con DM (23). La evidencia en metas de control de PA se ha construido con el empleo de iECA y BRAs por ello se constituyen como medicación de primera línea para tratamiento de la PA en pacientes con DM (15).

En general, se recomiendan metas de presión arterial de 130/80 mmHg para pacientes con HTA y DM, al igual que para pacientes con HTA y ERC. (Ver Tabla 1), también existen propuestas como las del grupo de la Association of British Clinical Diabetologists and the Renal Association UK que recomiendan unos umbrales de PA de acuerdo al estadio de ERD y la presencia o no de albuminuria (Ver Tabla 2) (24).

Recomendaciones de diferentes asociaciones			
	AHA/ACC	ESC/ESH	ISH
	2017	2018	2020
HTA Y DM	< 130/80	PAS < 140 hasta 130	< 130/80
		PAD 70-79	
HTA Y ERC	< 130/80	PAS 130	< 130/80
		PAD 70-79	

Tabla 1. Metas de Presión arterial en subpoblaciones.

Etapa de deterioro de la función renal					
	Función renal normal, normoalbuminuria	Función renal normal, microalbuminuria	ERC grado 1-3	ERC grado 4-5 (No diálisis)	ERC grado 5 (Diálisis)
Diabetes mellitus tipo 1	< 140/80-90 (2D) < 120/80 (2D) (para < 30 años)	≤130/80 (1B) <120/80 (2D)	≤130/80 (1B) 120/80 (2D)	≤140/90 (1B) ≤130/80 para albuminúricos (2C)	≤140/90 (2D) (PA interdiálisis)
Diabetes mellitus tipo 2	< 140/90 (1D) < 150/90 (2B) (para ≥75 años)	< 130/80 (2D)	< 130/80(2D)	< 140/90 (1B) < 130/80 para albuminúricos (2C)	< 140/90 (2D) (PA interdiálisis)

Tabla 2. Objetivos de control de presión arterial acorde a la progresión de la ERD.

## **Bloqueo del eje renina angiotensina aldosterona (Eje RAAS)**

La inhibición del eje RAAS con distintos tipos de medicamentos (iECAs, BRAs, inhibidores directos de la renina, antagonistas mineralocorticoides entre otros, han mostrado eficacia en cuanto a la reducción de la progresión de la ERD en modelos animales. En estudios en humanos, esta intervención es una terapia que ha demostrado retardar la progresión de la ERD, constituyéndose hoy en día una de las intervenciones más costo-efectiva existentes. La inhibición del eje RAAS ha sido estudiada en los diferentes estadios clínicos de la ERD y estas intervenciones, han sido probadas con diferentes medicamentos con evidencia en los diferentes fenotipos de pacientes con DM (21). El beneficio de los bloqueadores del RAAS es independiente de su potencial antihipertensivo, sin embargo, siempre se debe intentar utilizar la máxima dosis tolerada por el paciente y se debe evitar el uso combinado de iECAs y BRAs ya que este doble bloqueo ha mostrado un incremento en la incidencia de hiperkalemia, hipotensión y lesión renal aguda (26–28). La meta de presión arterial puede ser menor a 140/90, sin embargo, se sugiere lograr una meta menor a 130/80 mm de Hg en los pacientes con albuminuria, enfermedad cardiovascular establecida o muy alto riesgo cardiovascular como se ha discutido previamente (3,23) (Ver Tabla 1 y Tabla 2)

En pacientes macroalbuminúricos (estadios A3: mayor o igual a 300 mgs/gr) en el estudio IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) la nefropatía se presentó un 20% menos en el grupo de Irbesartan comparado con el amlodipino ( $p=0.006$ ; NNT 12) y el placebo ( $p=0.02$ ; NNT 16) (17). De la misma forma la posibilidad de duplicar la creatinina fue 33% menor con Irbesartan que con placebo ( $p=0.003$ ; NNT 15) y 37% menor que con amlodipino ( $p<0.001$ ; NNT 12) (29). Hallazgos similares fueron reportados por el RENAAL (Reduction of End Points in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist

Losartan) en el cual se redujo la posibilidad de progresar en la nefropatía (RRR 16%; NNT 28), doblar la creatinina (RRR 25%; NNT 23) o alcanzar un estado de ERC terminal (RRR 28%; NNT 17) en un seguimiento a 3.4 años (16). Análisis posteriores del estudio RENAAL han encontrado que el factor de riesgo más importante para la progresión de la ND es la magnitud de la proteinuria tanto al inicio del estudio como luego de 6 meses de tratamiento, observándose una reducción del 18% en el riesgo de un evento cardiovascular por cada 50% de reducción en la excreción de proteínas (16). Así, la reducción de la proteinuria se convierte en un objetivo terapéutico adicional a las metas tensionales tradicionales.

Posteriormente, hay estudios de intervención en ERD en estadios más tempranos. Estos estudios sustentan los beneficios de la inhibición del eje RAAS en pacientes con microalbuminuria (estadios A2: entre 30 y 299 mgs/gr). En el estudio IRMA2 el irbesartan tanto a la dosis de 150 como de 300 mg redujo de manera significativa el riesgo de progresión a macroalbuminuria comparado con placebo (44% y 78% de reducción de riesgo respectivamente) pero solo la dosis de 300 mg mostró una regresión estadísticamente significativa al estadio de normoalbuminuria (34% vs 21% con placebo;  $p=0.006$ ) (30). En el estudio DETAIL no se encuentran diferencias significativas en la TFG a los 5 años en el grupo tratado con Enalapril vs el tratado con Telmisartan (31). El estudio MARVAL muestra mayor reducción de la microalbuminuria (MA) y mayor regresión a normoalbuminuria con el valsartan en comparación a amlodipino a las 24 semanas (-29.6% vs. +17.2% y +29.9% vs. +14.5% respectivamente) (32). El estudio CALM (Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria Study) que explora la monoterapia con un iECA y con un ARA II frente al bloqueo dual demuestra igual efectividad con el uso de las monoterapias, pero la terapia dual logra mayor control de las cifras tensionales y una mayor reducción en la proteinuria (33).

En pacientes normoalbuminúricos en el estudio BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial) el porcentaje de pacientes que progresó a microalbuminuria (MA) en el grupo placebo, verapamilo, trandolapril y en la combinación (Trandolapril + Verapamilo) fue de 10%, 11.9%, 6% y 5.7% respectivamente (34). Diferencia significativa para el trandolapril y la combinación de los 2 vs. Placebo y verapamilo como monoterapia (34). En los grupos que recibieron el iECA (solo o en combinación) el 5.8% de los pacientes progresan a MA en comparación con el 10.9% de los pacientes que no recibieron iECA (NNT = 20 pacientes por 3 años) (34).

El estudio ROADMAP (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) también muestra a niveles similares de control de presión arterial una menor aparición de MA en DM 2 con Olmesartan que con Placebo (8,2% vs 9,8%; NNT 60 por 3 años) retrasando la aparición de esta, sin embargo, contrario a lo esperado, se reportó una mayor frecuencia de mortalidad cardiovascular en el grupo que recibió Olmesartán (35).

### **Otras intervenciones farmacológicas en el bloqueo RAAS y el control de la PA**

Buscando optimizar aún más el bloqueo del eje RAAS, se llevaron a cabo varios estudios que combinaban uso de iECAs y BRAs o uno de estos dos medicamentos con Aliskireno, que es un inhibidor selectivo de la renina (lo que llamamos bloqueo dual). Hay tres estudios relevantes, que son el estudio ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint), un estudio clínico aleatorizado, con la participación de 25.620 pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular, en donde se usó ramipril, telmisartan o ambos (27). Con la publicación del ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) se ha cuestionado el uso del bloqueo dual en el manejo de los pacientes diabéticos con riesgo cardiovascular ya que en este estudio se encontró una mayor frecuencia

de eventos adversos renales (duplicación de creatinina, diálisis aguda, hiperpotasemia, discontinuación del tratamiento) con la combinación ramipril + telmisartan vs el uso de cualquiera de ellos como monoterapia (27). En el ONTARGET la terapia dual mostraba una tendencia no significativa hacia la mejoría de la sobrevida, pero sin beneficio sobre los desenlaces renales e incluso con tendencia a peores desenlaces en los pacientes de bajo riesgo renal (27). El estudio VA NEPHRON-D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes), con 1448 pacientes con DM tipo 2 y con proteinuria, en donde se intervinieron con losartan (100 mg día) en combinación con lisinopril 40 mg o losartan 100 mg día más placebo (36). Este estudio fue suspendido por incremento de eventos adversos graves en el grupo de tratamiento combinado (27,36). El tercer estudio en mención, el ALTITUDE (Aliskiren Trial in T2DM Using Cardio-Renal Endpoints), en donde se usó como bloqueo dual del eje RAAS, aliskireno con otro iECA o BRAs. Este estudio también se terminó temprano por incremento en eventos adversos sin aparente beneficio de la terapia dual (37). En resumen, la evidencia actual soporta de manera contundente el uso de agentes que bloqueen el eje RAAS para el tratamiento de pacientes con ERD, sin embargo, cuando se hace bloqueo con más de un agente (uso de iECAs con BRAs), puede ser efectivo en reducir la proteinuria, pero aumentan los efectos adversos (hiperpotasemia o falla renal aguda) y además incrementan los eventos cardiovasculares, por lo que, en la actualidad, su uso no está recomendado (21).

Otros agentes antihipertensivos evaluados en el control de PA en pacientes con ERD con mecanismos de acción directos independientes del eje RAAS son los agentes betabloqueantes. En estudios preliminares tempranos mostraron una potencia similar a los iECA en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y nefropatía diabética (38). Por otro lado, el uso de bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos puede tener algunos de los beneficios en el tratamiento

de la ERD y coadyuvantes en el manejo de la proteinuria (39). Por último, agentes con evidencia creciente son los antagonistas del receptor mineralocorticoide, intervienen en el bloqueo RAAS, los cuales describimos en el siguiente apartado (40,41).

### **Papel de los Antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM).**

Un grupo de fármacos con evidencia creciente son los antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM) tienen efectos antihipertensivos suprimiendo la actividad de la aldosterona, producto final de la activación del eje RAAS, situación que se ha relacionado con reducción de la proteinuria (40). Actualmente tenemos disponible tres medicamentos: ARM esteroideos (espironolactona y eplerenone) y un ARM no esteroideo selectivo (finerenona) (41). Los ARM bloquean directamente el receptor inactivando la acción de la aldosterona y otros ligandos (cortisol, estrés oxidativo, RAC 1, hiperglucemia) impidiendo la respuesta genómica y no genómica de la interacción con el receptor, disminuyendo así el grado de inflamación y remodelación en el corazón y riñón (41). El metaanálisis de Hou y colaboradores, encontró que la espironolactona se asoció a reducción de albuminuria, inflamación y fibrosis en pacientes con ERC (42). También, existen datos favorables con el uso de eplerenona en reducción de albuminuria en pacientes con hipertensión arterial crónica (43).

Un metaanálisis evaluó el efecto de los antagonistas del receptor mineralocorticoide, incluyó 31 estudios controlados aleatorizados (ECA), con una población de 2767 participantes (44). El uso de agentes ARM (Solos o en combinación con bloqueo RAAS con iECAs o BRAs) comparado con placebo disminuyó la rata de excreción albumina/creatinina en orina en un rango de -24.55% (IC95% -29.57% a -19.53%), reducciones que se mantuvieron al compararse con otros medicamentos como calcio antagonista, también redujeron discretamente la progresión en la caída del filtrado glomerular (44). Concluyéndose que

el empleo de ARM se asocia a importante reducción de proteinuria en pacientes con ERD (44).

No obstante, existen restricciones con el uso de estos medicamentos especialmente en pacientes con ERC avanzada y sus potenciales eventos adversos como la hiperpotasemia, lo cual limitaría el empleo de esta medicación (40). Por ello el desarrollo de nuevos ARM no esteroideos, más selectivos para el receptor mineralocorticoide como finerenona, con potentes efectos antiinflamatorios y antifibróticos, son prometedores. En los estudios Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes (FIDELIO DKD) y Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes (FIGARO DKD), han demostrado reducción en la progresión de ERC y eventos cardiovasculares incluyendo hospitalización por falla cardíaca (45,46).

En primera instancia, en el ECA FIDELIO DKD, incluyó una población de 5734 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y TFG estimada entre 25 – 75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> en tratamiento con iECA o BRAs, fueron aleatorizados a recibir tratamiento con finerenona o placebo, demostrando que el bloqueo del receptor mineralocorticoide se asoció con una reducción del resultado compuesto final del estudio que incluía caída sostenida de la TFG >40%, progresión a diálisis o muerte. Se estimó un HR 0.82 (IC 95% 0.73 – 0.93), p=0.001, y un NNT de 29 pacientes (45). Los beneficios se trasladaron además a reducción de resultados cardiovasculares secundarios como muerte de origen cardiovascular, IAM, ACV no fatal u hospitalización por falla cardíaca, con un HR 0,86 (IC95% 0.75–0.99, p=0.03 y un NNT de 42(45). En general la medicación fue bien tolerada con una tendencia a la hiperkalemia en el grupo de intervención, haciéndose necesario un monitoreo de los electrolitos durante el curso terapéutico.

Posteriormente, el ECA FIGARO DKD, conto con una población de 7.437 pacientes con DM tipo 2 y ERC, en este trabajo los

pacientes tratados con finerenona tuvieron una reducción significativa del resultado compuesto cardiovascular que incluía infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalización por falla cardíaca o muerte, con HR de 0.87 (IC95% 0.76 – 0.98); P = 0,03 comparado con placebo (46). Este trabajo en una base poblacional mayor demuestra los beneficios en prevención de eventos cardiovasculares del tratamiento con ARM más allá de la reducción en el rango de proteinuria, como se había demostrado en estudios previos (46).

Por último, el estudio FIDELITY fue un análisis preespecificado que recopilaba los dos estudios, FIDELIO y FIGARO (47). Con una población combinada de 13.171 pacientes con un seguimiento promedio de 3 años evaluó el resultado cardiovascular compuesto, previamente descrito, presentándose el 12.7% de los pacientes en tratamiento con finerenona vs 14.4% en el grupo placebo, para un HR estimado de 0.86 (IC95% 0.78 – 0.95), p=0,0018(47). Los análisis complementarios del registro FIDELITY sugieren que finerenona se asoció con una reducción significativa del 20% en la incidencia de enfermedad renal terminal, así como con una reducción en todos los resultados renales compuestos no fatales, constituyendo un nuevo actor clave en el manejo de la ERD (47,48).

En consecuencia, derivada de la evidencia disponible finerenona estaría indicado en pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de DM tipo 2 y ERD fenotipo albuminúrico clasificados de alto o muy alto riesgo cardiovascular en quienes, a pesar del uso a dosis máxima tolerable del IECA/ARAI no se logra controlar la albuminuria (41). Para el uso de finerenona hay que tener en cuenta la TFG y los niveles de potasio sérico. Se recomienda su uso con TFG mayores de 25 cc /min y con niveles de K sérico menores de 5 meq/l (6,41,49)

## CONCLUSIÓN

La ERD es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus (DM), siendo la enfermedad cardiovascular la principal causa de mortalidad en este grupo de pacientes. Dentro de los objetivos en el manejo del paciente con ERD, además de retardar la progresión de la enfermedad renal, está el disminuir los desenlaces cardiovasculares. El control de la PA sigue siendo un pilar fundamental para lograr estos objetivos. Los bloqueadores del RAAS (iECAS y BRAs) son los antihipertensivos de elección y en general las metas de PA deben estar alrededor de 130/80 mmHg o menos, según tolerancia. Estos medicamentos tienen su efecto terapéutico por el bloqueo RAAS y esto les permite tener además del control de la PA, efectos nefroprotectores y cardioprotectores importantes en pacientes con ERD, sobre todo cuando hay la presencia de albuminuria. Los ARM selectivos y no esteroideos como finerenona también comienzan a tener un rol importante, mas como medicamento cardio y nefroprotector en los pacientes con ERD con albuminuria. El futuro es promisorio.

### Contribución de los autores:

- Jorge Rico Fontalvo, Rodrigo Daza Arnedo y Tomas Rodriguez Yanez: elaboración del protocolo, reclutamiento de datos, análisis de resultados, escritura del artículo.
- Juan Montejo Hernández: concepción y diseño de la investigación, análisis de resultados, escritura del artículo, análisis de conclusiones.
- María Cardona Blanco, Jhon López Lozano, Mayerlys Plaza Rivero: búsqueda bibliográfica, reclutamiento de datos, análisis de resultados, revisión del artículo.
- Lourdes Carolina Vázquez Jiménez: revisión del artículo, análisis de conclusiones.

**Conflicto de intereses:** Los autores para este artículo no reportan conflicto de interés.

**Fuente de Financiación:** Los autores reportan que la financiación para este artículo fue con recursos propios.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fontalvo JER. Guía de práctica clínica para la enfermedad renal diabética. Rev Colomb Nefrol [Internet]. 27 de mayo de 2021 [citado 28 de junio de 2022];8(2). Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/561>
2. Rico Fontalvo JE, Rico Fontalvo JE. Enfermedad renal diabética: de cara a la prevención, diagnóstico e intervención temprana. Rev Colomb Nefrol. diciembre de 2020;7(2):15-6.
3. Daza-Arnedo R, Rico-Fontalvo JE, Pájaro-Galvis N, Leal-Martínez V, Abuabara-Franco E, Raad-Sarabia M, Montejo-Hernández J, Cardona-Blanco M, Cabrales-Juan J, Uparella-Gulfo I, Montiel LS. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Diabetic Kidney Disease: A Narrative Review. Kidney Med. 2021 Sep 29;3(6):1065-1073
4. Banerjee D, Winocour P, Chowdhury TA, De P, Wahba M, Montero R, et al. Management of hypertension and renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetic kidney disease: Association of British Clinical Diabetologists and the Renal Association UK guideline update 2021. BMC Nephrol. 3 de enero de 2022;23(1):9.
5. Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, Cardona-Blanco MX, Leal-Martínez V, Abuabara E, et al. SGLT2 Inhibitors and nephroprotection in diabetic kidney disease: From mechanisms of action to the latest evidence in the literature. J Clin Nephrol. 2020; 4: 044-055.
6. de Sá JR, Rangel EB, Canani LH, Bauer AC, Escott GM, Zelmanovitz T, et al. The 2021-2022 position of Brazilian Diabetes Society on diabetic kidney disease (DKD) management: an evidence-based guideline to clinical practice. Screening and treatment of hyperglycemia, arterial hypertension, and dyslipidemia in the patient with DKD. Diabetol Metab Syndr. 11 de junio de 2022;14(1):81.
7. Lopera Vargas JM, Rico Fontalvo JE, Melgarejo R. E, Castillo Barrios GA, Ramirez Rincon A, Gomez Perea AM, et al. Efecto de terapias farmacológicas para el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en los desenlaces vasculares. Rev Colomb Nefrol. 2020;7(1):44-59.
8. Parving HH, Hommel E, Smidt UM. Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. BMJ. 29 de octubre de 1988;297(6656):1086-91.
9. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 10 de febrero de 2015;313(6):603-15.
10. Rico Fontalvo J, Aroca-Martínez G, Daza-Arnedo R, Raad-Sarabia M, Torres JL, Pajaro-Galvis N, et al. Enfermedad renal diabética no proteinúrica: Estado del arte. Rev Nefrol Diálisis Traspl. 31 de diciembre de 2022;42(04):330-9.
11. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. Arch Intern Med. 14 de julio de 2003;163(13):1555-65.
12. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. J Am Soc Nephrol JASN. julio de 2005;16(7):2170-9.
13. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. Lancet Lond Engl. 1 de mayo de 2021;397(10285):1625-36.
14. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 26 de noviembre de 2015;373(22):2103-16.
15. Rico Fontalvo JE, Vázquez Jiménez LC, Rodríguez Yáñez T, Daza Arnedo R, Raad M, Montejo Hernandez JD, et al. Enfermedad renal diabética: puesta al día. Rev An Fac Cienc Médicas. 2022;55(3):86-98.
16. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 20 de septiembre de 2001;345(12):861-9.
17. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 20 de septiembre de 2001;345(12):870-8.
18. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet Lond Engl. 12 de septiembre de 1998;352(9131):854-65.
19. Villarosa IP, Bakris GL. The Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) Trial. J Hum Hypertens. septiembre de 1998;12(9):653-5.
20. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet Lond Engl. 7 de agosto de 2010;376(9739):419-30.
21. Mottl AK, Alicic R, Argyropoulos C, Brosius FC, Mauer M, Molitch M, et al. KDOQI US Commentary on the KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. abril de 2022;79(4):457-79.

22. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 5 de febrero de 2014;311(5):507-20.
23. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 1 de diciembre de 2022;45(12):3075-90.
24. Siebenhofer A, Plank J, Horvath K, Berghold A, Sutton AJ, Sommer R, et al. Angiotensin receptor blockers as anti-hypertensive treatment for patients with diabetes mellitus: meta-analysis of controlled double-blind randomized trials. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. enero de 2004;21(1):18-25.
25. Strippoli GFM, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ*. 9 de octubre de 2004;329(7470):828.
26. Navarro JF, Milena FJ, Mora C, León C, García J. Renal pro-inflammatory cytokine gene expression in diabetic nephropathy: effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and pentoxifylline administration. *Am J Nephrol*. 2006;26(6):562-70.
27. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 10 de abril de 2008;358(15):1547-59.
28. Price DA, Porter LE, Gordon M, Fisher ND, De'Oliveira JM, Laffel LM, et al. The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol JASN*. noviembre de 1999;10(11):2382-91.
29. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet Lond Engl*. 28 de mayo de 1983;1(8335):1175-9.
30. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 20 de septiembre de 2001;345(12):870-8.
31. Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study. *Acta Diabetol*. abril de 2005;42 Suppl 1:S42-49.
32. Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 6 de agosto de 2002;106(6):672-8.
33. Knudsen ST, Andersen NH, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, Helleberg K, et al. Pulse pressure lowering effect of dual blockade with candesartan and lisinopril vs. high-dose ACE inhibition in hypertensive type 2 diabetic subjects: a CALM II study post-hoc analysis. *Am J Hypertens*. febrero de 2008;21(2):172-6.
34. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 4 de noviembre de 2004;351(19):1941-51.
35. Haller H, Viberti GC, Mimran A, Remuzzi G, Rabelink AJ, Ritz E, et al. Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *J Hypertens*. febrero de 2006;24(2):403-8.
36. Leehey DJ, Zhang JH, Emanuele NV, Whaley-Connell A, Palevsky PM, Reilly RF, et al. BP and Renal Outcomes in Diabetic Kidney Disease: The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Trial. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 7 de diciembre de 2015;10(12):2159-69.
37. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 6 de diciembre de 2012;367(23):2204-13.
38. Elving LD, Wetzels JF, van Lier HJ, de Nobel E, Berden JH. Captopril and atenolol are equally effective in retarding progression of diabetic nephropathy. Results of a 2-year prospective, randomized study. *Diabetologia*. junio de 1994;37(6):604-9.
39. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int*. junio de 2004;65(6):1991-2002.
40. Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. Treatment of Diabetic Kidney Disease: Current and Future. *Diabetes Metab J*. enero de 2021;45(1):11-26.
41. Arnedo RD, Fontalvo JER, Salcedo NA, Alfaro M, Torrejano DN, Blanco MC, et al. Finerenone y su papel en la enfermedad renal diabética. Estado del arte. *Arch Med*. 2022;18(1):5.
42. Hou J, Xiong W, Cao L, Wen X, Li A. Spironolactone Add-on for Preventing or Slowing the Progression of Diabetic Nephropathy: A Meta-analysis. *Clin Ther*. septiembre de 2015;37(9):2086-2103.e10.
43. Williams GH, Burgess E, Kolloch RE, Ruilope LM, Niegowska J, Kipnes MS, et al. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 15 de abril de 2004;93(8):990-6.
44. Alexandrou ME, Papagianni A, Tsapas A, Loutradis C, Boutou A, Piperidou A, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in proteinuric kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. diciembre de 2019;37(12):2307-24.

45. 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.* 3 de diciembre de 2020;383(23):2219-29.
46. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 9 de diciembre de 2021;385(24):2252-63.
47. 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.* 10 de febrero de 2022;43(6):474-84.
48. Fontalvo JR, Daza Arnedo R, Aguilar Salcedo N, Alfaro M, Navas Torrejano D, Cardona Blanco M, Uparella Gulfo I, Raad Sarabia M, Abuabara Franco E, Cabrales J. New evidence in the treatment of diabetic kidney disease: what is finerenone's contribution?. *Rev. Colomb. Nefrol.* [Internet]. 2022 Dec. 14 [cited 2023 Feb. 14];9(3). Available from: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/603>
49. Rico-Fontalvo J, et al. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión en relación con el papel de los antagonistas del receptor mineralocorticoide en enfermedad renal crónica. *Nefrología Latinoamericana* 2022;19(2):116-128. DOI: 10.24875/NEFRO.22000034.