

# **PROTECCIÓN CARDIORRENAL: OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO**

Paula Sánchez Hernández

R1 Cardiología

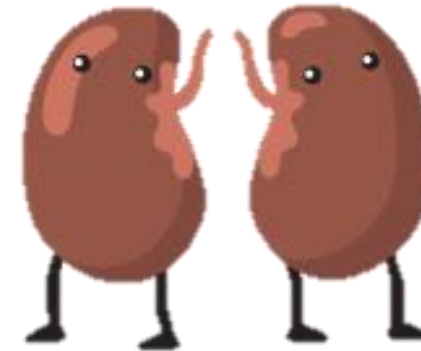
# ÍNDICE

1. Concepto
2. Clasificación
3. Marcadores pronósticos
4. Tratamiento
  - Betabloqueantes
  - IECAs/ARA-II
  - Sacubitril-valsartán
  - iSGLT2
  - ARM esteroideo: espironolactona, eplerenona
  - ARM no esteroideo: finerenona
  - aGLP1: liraglutida, dulaglutida y semaglutida
5. Resumen
6. Conclusiones
7. Bibliografía

# CONCEPTO



“Cualquier problema agudo o crónico en el corazón o los riñones que podría resultar en un problema agudo o crónico en el otro”



- Más del **60%** de los pacientes ingresados por IC aguda descompensada padecen ERC
- Los pacientes con ERC presentan un **riesgo mayor de ECV** que de progresión a la ERC terminal
- La disfunción renal se asocia con un incremento de la mortalidad por ECV de **10 a 30 veces** superior

# CLASIFICACIÓN

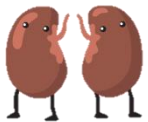


**SCR tipo 1**

Disfunción cardíaca aguda → disfunción renal aguda

**SCR tipo 2**

Disfunción cardíaca crónica → disfunción renal crónica



**SCR tipo 3**

Disfunción renal aguda → disfunción cardíaca aguda

**SCR tipo 4**

Disfunción renal crónica → disfunción cardíaca crónica

**SCR tipo 5**

Enfermedad sistémica aguda/crónica → disfunción cardíaca + renal

# MARCADORES PRONÓSTICOS

## KDIGO 2024

- Progresión de la ERC
- Eventos cardiovasculares mayores
- Mortalidad

KDIGO: Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red: very high risk. GFR, glomerular filtration rate.

# MARCADORES PRONÓSTICOS

**Microalbuminuria → ACRO 30-300 mg/g**

- **Estadio más temprano detectable** de la ERC.
- Predictor **potente e independiente** de:
  - Enfermedad cardiovascular (ECV)
  - Mortalidad cardiovascular
  - Progresión de enfermedad renal

Una muestra aislada, idealmente la primera de la mañana  
NO se requiere orina de 24 horas



# 1 BETABLOQUEANTES

## METAANÁLISIS:

### 1. Badve et al., JACC 2011

Pacientes con ERC estadio  $\geq 3$  y enfermedad cardiovascular, incluyendo insuficiencia cardiaca.

Badve SV, Pascoe EM, Mehta S, Cass A, Trivedi V, Johnson DW, et al. *Beta-blockers for chronic kidney disease stage 3 and above: a systematic review and meta-analysis*. J Am Coll Cardiol. 2011;58(11):1152–61.

### 2. Badve et al., AJKD 2011

Analiza seguridad y eficacia en ERC, con subgrupos de IC.

Badve SV, Roberts MA, Hawley CM, Cass A, Garg AX, Krum H, et al. *Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis*. Am J Kidney Dis. 2011;58(5):818–27.

### 3. Kotecha et al., Lancet 2013 (IPD meta-analysis)

Datos individuales de pacientes con IC y ERC

Kotecha D, Manzano L, Krum H, Rosano GMC, Holmes J, Altman DG, et al. *Effect of beta-blockers in patients with heart failure plus chronic kidney disease: a meta-analysis of individual patient data*. Lancet. 2013;382(9895):584–92.

En pacientes con IC-FEr y TFG 30–60, los betabloqueantes reducen mortalidad total, muerte súbita y hospitalizaciones (el beneficio se pierde cuando TFG < 30).



**X NO se  
recomiendan**

# 2 IECAS/ARA-II

## MECANISMO DE ACCIÓN:

- Vasodilatación de la arteriola eferente → ↓disminuye la presión intraglomerular → ↓hiperfiltración y la proteinuria.
- Vasodilatación → ↓poscarga y mejora el gasto cardíaco.
- ↓ Aldosterona → ↓retención de sodio y agua → ↓ volemia → ↓presión → ↓ congestión.
- ↓ Remodelado cardíaco y renal.




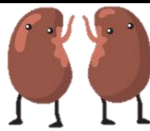
IECA inhiben la degradación de **bradicinina**



Tos y mayor riesgo de angioedema



# 2 IECAS/ARA-II

	<b>HOPE (2000)</b>	<b>IDNT (2001)</b>		<b>RENAAL (2001)</b>
Pacientes con alto RCV		DM2 + nefropatía diabética		DM2 + nefropatía diabética
<b>Ramipril</b>		<b>Ibesartán</b>		<b>Losartán</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Reducción <b>22%</b> de mortalidad cardiovascular.</li><li>• Reducción <b>32%</b> del riesgo de IAM.</li><li>• Reducción <b>33%</b> de ACV</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• Reducción <b>20%</b> el RR del objetivo primario comparado con placebo.</li><li>• Reducción significativa de la <b>proteinuria</b>.</li><li>• Beneficio <b>superior a amlodipino</b>, sugiriendo efecto nefroprotector más allá de la TA</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• Reducción <b>28%</b> del riesgo de <b>ESRD</b> (diálisis o trasplante).</li><li>• Reducción significativa de <b>proteinuria</b>.</li><li>• No reducción significativa en mortalidad total.</li></ul>
<b>Ramipril reduce de forma importante los eventos cardiovasculares mayores y ofrece beneficio renal en diabéticos.</b>		<b>Nefroprotección potente e independiente del efecto antihipertensivo</b>		

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001;345:861-869.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001;345:851-860.

Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an ACE inhibitor on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med. 2000;342(3):145-153.

# 2 IECAS/ARA-II

## ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3–5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials

Yaru Zhang<sup>1</sup> · Dandan He<sup>1</sup> · Wei Zhang<sup>2</sup> · Yue Xing<sup>1</sup> · Yipeng Guo<sup>3</sup> · Fuzhen Wang<sup>4</sup> · Junya Jia<sup>1</sup> · Tiekun Yan<sup>1</sup> · Youxia Liu<sup>1</sup> · Shan Lin<sup>1</sup>

Published online: 24 April 2020

**IECA representan el tratamiento óptimo para ERC 3–5, seguidos de los ARA-II, en términos de progresión renal y mortalidad. Primera línea en ERC + proteinuria y riesgo cardiovascular.**

- Objetivo: comparar la efectividad de varias clases de antihipertensivos en pacientes con ERC estadios 3–5 (mortalidad, progresión renal y efectos adversos)
- Diseño: revisión sistemática + metaanálisis en red. 48 ensayos clínicos, >33.000 pacientes.
- Antihipertensivos: IECA, ARA-II, betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos y terapias combinadas
- Resultados principales:
  - Para progresión renal: 1º **IECA**, 2º ARA-II
  - Para mortalidad total: 1º **IECA**, 2º ARA-II
  - Para eventos cardiovasculares: **IECA y ARA-II**
  - Tolerancia: **ARA-II**

# 2 IECAS/ARA-II

**Recommendation 3.6.1:** We recommend starting renin-angiotensin-system inhibitors (RASi) (angiotensin-converting enzyme inhibitor [ACEi] or angiotensin II receptor blocker [ARB]) for people with CKD and severely increased albuminuria (G1–G4, A3) without diabetes (1B).

**Recommendation 3.6.2:** We suggest starting RASi (ACEi or ARB) for people with CKD and moderately increased albuminuria (G1–G4, A2) without diabetes (2C).

**Recommendation 3.6.3:** We recommend starting RASi (ACEi or ARB) for people with CKD and moderately-to-severely increased albuminuria (G1–G4, A2 and A3) with diabetes (1B).

**Recommendation 3.6.4:** We recommend avoiding any combination of ACEi, ARB, and direct renin inhibitor (DRI) therapy in people with CKD, with or without diabetes (1B).

## KDIGO 2024



### • Iniciar:

- A1 (ACRO < 30): solo si HTA o IC FEVlr
- A2-3 (ACRO >30): recomendado exista o no diabetes  
Si TFG > 15ml/min



### • Mantener:

- Caída TFG < 30%
- TFG < 30ml/min

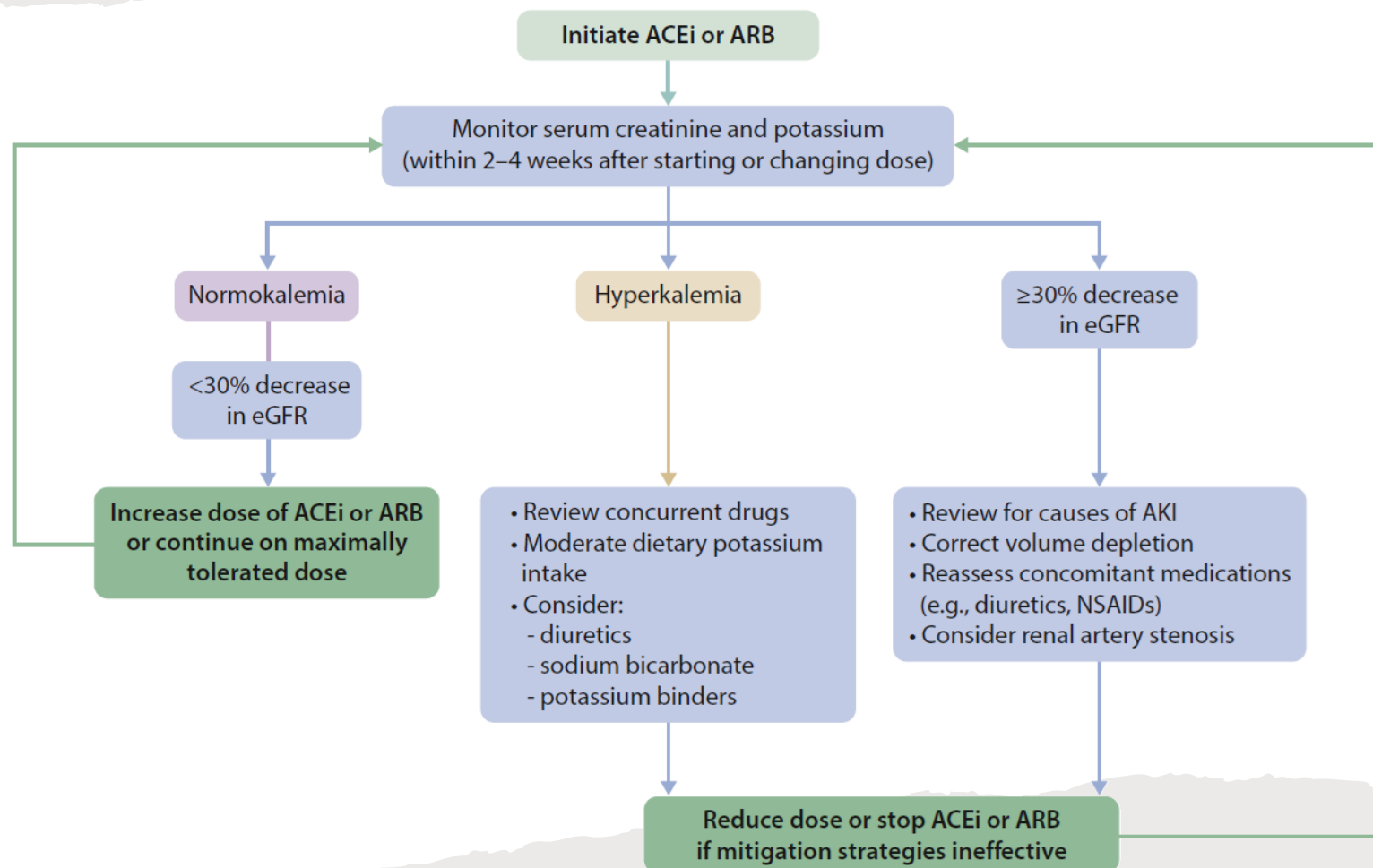


### • Interrumpir:

- Caída TFG > 30% que no se soluciona con medidas correctoras
- Hipotensión sintomática
- Hiperpotasemia persistente

# 2 IECAS/ARA-II

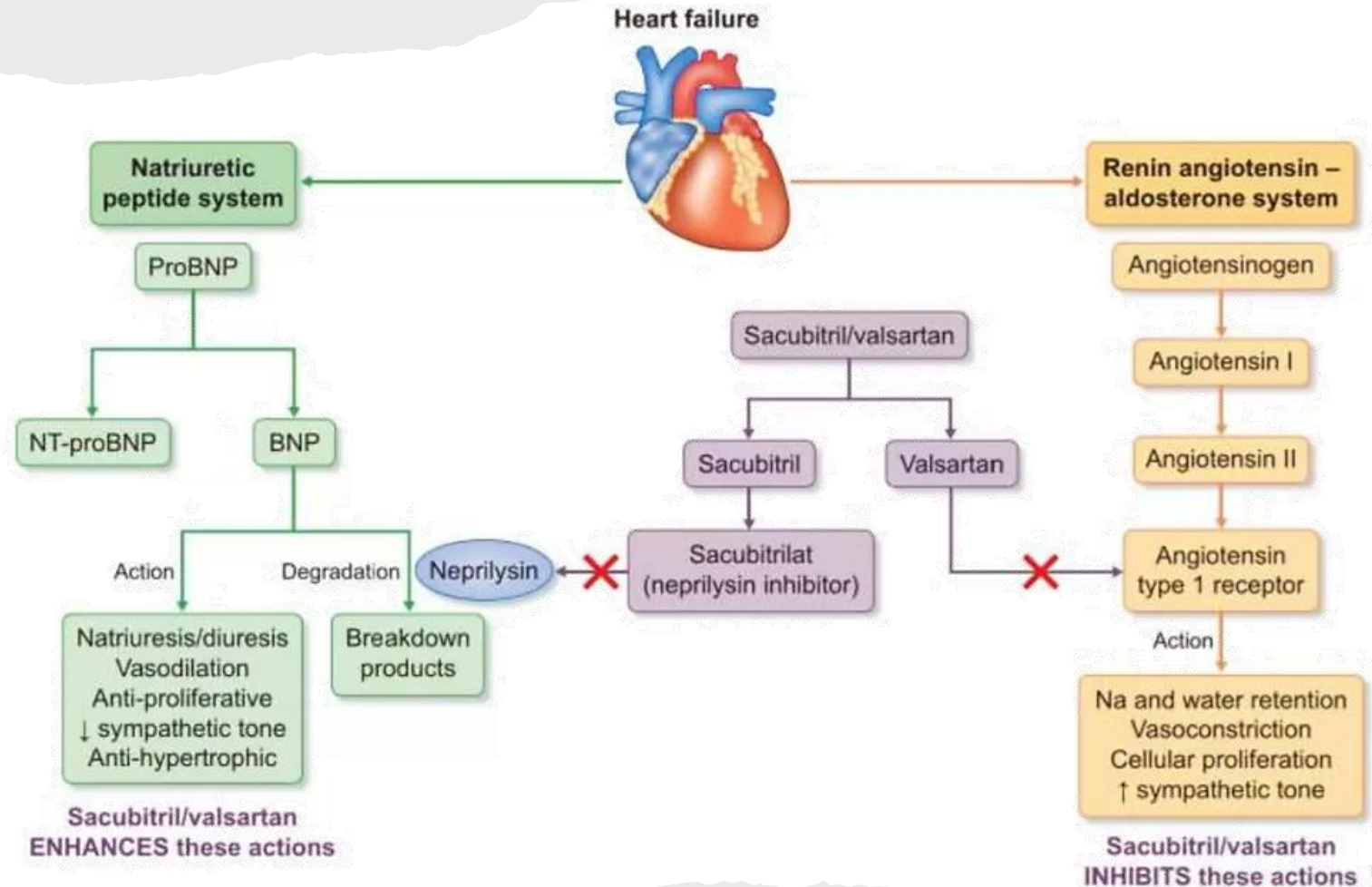
KDIGO 2024



# 3 SACUBITRIL-VALSARTÁN

## MECANISMO DE ACCIÓN:

- Sacubitril: inhibe la neprilisina
  - ↑ péptidos natriuréticos
  - ↑ natriuresis
  - ↑ vasodilatación
  - ↓ hipertrofia y fibrosis
- Valsartán: ARA-II



# 3 SACUBITRIL-VALSARTÁN

## PARADIGM-HF

*The* **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL** *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 11, 2014

VOL. 371 NO. 11

### Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Jianjian Gong, Ph.D.,  
Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D., Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D.,  
Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D.,  
for the PARADIGM-HF Investigators and Committees\*



- Resultados:

- Disminución de un **20%** de muerte cardiovascular u hospitalización por IC frente a enalapril
- Disminuyó la **mortalidad cardiovascular** y la **mortalidad total** comparado con enalapril
- Hubo **21%** menos hospitalizaciones



McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.

Sacubitril/valsartán demostró ser claramente superior al IECA en IC FEVlr, logrando **mayores reducciones de mortalidad y hospitalización**.

Mini-Focus Issue: Risk Factors and Outcomes in Chronic Heart Failure

Clinical Research

### Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure

Kevin Damman MD, PhD <sup>a</sup>, Mauro Gori MD <sup>b c</sup>, Brian Claggett PhD <sup>b</sup>, Pardeep S. Jhund MB, PhD <sup>d</sup>,  
Michele Senni MD <sup>c</sup>, Martin P. Lefkowitz MD <sup>e</sup>, Margaret F. Prescott PhD <sup>e</sup>, Victor C. Shi MD <sup>e</sup>, Jean  
L. Rouleau MD <sup>f</sup>, Karl Swedberg MD, PhD <sup>g h</sup>, Michael R. Zile MD <sup>i</sup>, Milton Packer MD <sup>j</sup>, Akshay S.  
Desai MD, MPH <sup>b</sup>, Scott D. Solomon MD <sup>b</sup>, John J.V. McMurray MD <sup>d</sup>  

Sacubitril/valsartán se asoció con **una tasa más lenta de declive de la TFG** comparado con enalapril.

# 3 SACUBITRIL-VALSARTÁN

- En **ERC sin insuficiencia cardíaca**, las guías KDIGO 2024 **NO recomiendan** sacubitril/valsartán como primera línea.
- En un paciente con **ERC + IC FEVr**, sacubitril/valsartán puede tener un papel importante: reduce eventos cardíacos y podría aportar protección combinada.
- Su uso en hipertensión + ERC (sin IC) aún **no está respaldado**.

 **NO se  
recomienda**

# 4 iSGLT2

## MECANISMO DE ACCIÓN:

- Bloquean la reabsorción de sodio y glucosa en el túbulo proximal → ↑ natriuresis y glucosuria → vasoconstricción de la arteriola aferente → ↓ presión intraglomerular y la hiperfiltración
- ↓ presión arterial
- ↓ peso corporal, glucemia y ácido úrico

Sus beneficios renales y cardiovasculares **NO** dependen únicamente del control glucémico, pues en los ensayos se observaron mejoras renales desproporcionadas a la ligera reducción de HbA1c.



**Efecto pleiotrópico**



# 4 iSGLT2



## EMPA-REG OUTCOME (2020)

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

### Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

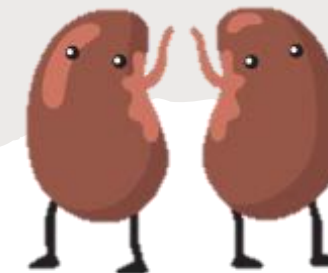
Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.

#### Empagliflozina

- Población: DM2 + enfermedad cardiovascular establecida
- Resultados:
  - ↓ mortalidad cardiovascular **38%**
  - ↓ mortalidad total **32%**
  - ↓ hospitalización por insuficiencia cardiaca **35%**
  - ↓ progresión de nefropatía **39%** (menos macroalbuminuria y caída de TFG)

Primer estudio que mostró que un iSGLT2 reduce **eventos cardiovasculares mayores y enlentece la progresión de ERC** en diabéticos de alto riesgo.

# 4 iSGLT2



## DAPA-CKD (2020)

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

### Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

Hiddo J.L. Heerspink, Ph.D., Bergur V. Stefánsson, M.D.,  
Ricardo Correa-Rotter, M.D., Glenn M. Chertow, M.D., Tom Greene, Ph.D.,  
Fan-Fan Hou, M.D., Johannes F.E. Mann, M.D., John J.V. McMurray, M.D.,  
Magnus Lindberg, M.Sc., Peter Rossing, M.D., C. David Sjöström, M.D.,  
Roberto D. Toto, M.D., Anna-Maria Langkilde, M.D., and David C. Wheeler, M.D.,  
for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators\*

Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-1446.

### Dapagliflozina

- Población: ERC con o sin DM2
- Resultados:
  - ↓ evento renal compuesto **39%** (progresión a ERT, FG sostenido <10ml/min o descenso sostenido de FG mayor o igual al 40%)
  - ↓ mortalidad por cualquier causa **31%**
  - ↓ mortalidad CV y ↓ hospitalización por IC

Primera evidencia de que los iSGLT2 proporcionan beneficio y nefroprotección **independientemente de la presencia de diabetes**

# 4 iSGLT2



## EMPEROR-Preserved (2021)

### Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction

S.D. Anker, J. Butler, G. Filippatos, J.P. Ferreira, E. Bocchi, M. Böhm, H.-P. Brunner–La Rocca, D.-J. Choi, V. Chopra, E. Chuquiure-Valenzuela, N. Giannetti, J.E. Gomez-Mesa, S. Janssens, J.L. Januzzi, J.R. Gonzalez-Juanatey, B. Merkely, S.J. Nicholls, S.V. Perrone, I.L. Piña, P. Ponikowski, M. Senni, D. Sim, J. Spinar, I. Squire, S. Taddei, H. Tsutsui, S. Verma, D. Vinereanu, J. Zhang, P. Carson, C.S.P. Lam, N. Marx, C. Zeller, N. Sattar, W. Jamal, S. Schnaidt, J.M. Schnee, M. Brueckmann, S.J. Pocock, F. Zannad, and M. Packer, for the EMPEROR-Preserved Trial Investigators\*

Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021;385:1451-1461.

### Empagliflozina

- Población: IC FEVIp (FEVI > 40%)
- Resultados:
  - ↓ descompensación de IC/hospitalización 21%.
  - Mejoría de síntomas y calidad de vida
  - Enlentecimiento del deterioro del FG comparado con placebo

**Primer tratamiento que demuestra beneficio claro en IC con FE preservada, además de mostrar protección renal**

# 4 iSGLT2

**Recommendation 3.7.1:** We recommend treating patients with type 2 diabetes (T2D), CKD, and an eGFR  $\geq 20$  ml/min per  $1.73 \text{ m}^2$  with an SGLT2i (1A).

**Practice Point 3.7.1:** Once an SGLT2i is initiated, it is reasonable to continue an SGLT2i even if the eGFR falls below 20 ml/min per  $1.73 \text{ m}^2$ , unless it is not tolerated or KRT is initiated.

**Practice Point 3.7.2:** It is reasonable to withhold SGLT2i during times of prolonged fasting, surgery, or critical medical illness (when people may be at greater risk for ketosis).

**Recommendation 3.7.2:** We recommend treating adults with CKD with an SGLT2i for the following (1A):

- eGFR  $\geq 20$  ml/min per  $1.73 \text{ m}^2$  with urine ACR  $\geq 200$  mg/g ( $\geq 20$  mg/mmol), or
- heart failure, irrespective of level of albuminuria.

## KDIGO 2024



- **Iniciar:** TFG  $> 20$ 
  - ERC + DM2
  - ERC SIN DM2 si:
    - Albuminuria A2-3 (ACRO  $> 200$ )
    - IC




- **Mantener:**
  - TFG  $< 20$  si hay tolerancia
  - Hasta TRS



- **Interrumpir temporalmente:**
  - Cirugía mayor
  - Ayuno prolongado
  - Enfermedad aguda severa

# 5 ARM esteroideos: espironolactona y eplerenona

**X NO se recomienda**

Espironolactona	Eplerenona
Esteroideo no selectivo: antagoniza receptores de andrógenos y progesterona	Esteroideo selectivo: minimiza efectos secundarios endocrinos
Bloqueo del receptor mineralocorticoide (aldosterona): ↓ activación del eje renina-angiotensina-aldosterona ↓ fibrosis cardiaca y renal ↓ retención de sodio y agua	
 <ul style="list-style-type: none"><li>• Clase funcional II–IV (según NYHA)</li><li>• IC FEVlr</li><li>• HTA resistente</li></ul>	



Importante riesgo de hiperpotasemia (especialmente en combinación con IECA) → contraindicado TFG < 30ml/min

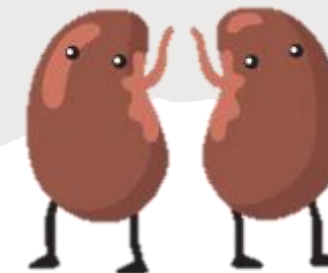
# 6 ARM no esteroideo: finerenona

## DIFERENCIAS CON ARM ESTEROIDEOS:

- **Alta selectividad** por el receptor mineralocorticoide → sin afinidad significativa por receptores androgénicos, progesterona o glucocorticoides
- Menos lipofílica → distribución más uniforme entre riñón y corazón
- **Efectos antifibróticos y antiinflamatorios potentes** en corazón y riñón
- Menos riesgo de hiperpotasemia



# 6 ARM no esteroideo: finerenona



Es el estudio que demuestra por primera vez un ARM que **enlentece la progresión de ERC**

## FIDELIO-DKD (2020)

ORIGINAL ARTICLE

### Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes

George L. Bakris, M.D., Rajiv Agarwal, M.D., Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., Bertram Pitt, M.D., Luis M. Ruilope, M.D., Peter Rossing, M.D., Peter Kolkhof, Ph.D., Christina Nowack, M.D., Patrick Schloemer, Ph.D., Amer Joseph, M.B., B.S., and Gerasimos Filippatos, M.D., for the FIDELIO-DKD Investigators\*

Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2020;383:2219-2229.

- Población: 5734 pacientes con DM2 + ERC moderada-avanzada + A3
- Objetivos: objetivo primario **renal**
- Resultados:
  - Redujo en **18%** el riesgo de progresión renal grave frente a placebo (objetivo primario).
  - Redujo significativamente los eventos cardiovasculares (MACE/hospitalización por IC) (objetivo secundario).
  - **Retrasa la progresión de la ERC en DM tipo II**

# 6 ARM no esteroideo: finerenona



## FIGARO-DKD (2021)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

### ORIGINAL ARTICLE

#### Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes

B. Pitt, G. Filippatos, R. Agarwal, S.D. Anker, G.L. Bakris, P. Rossing, A. Joseph, P. Kolkhof, C. Nowack, P. Schloemer, and L.M. Ruilope, for the FIGARO-DKD Investigators\*

- Población: 7437 pacientes con DM2 + ERC A2-3
- Objetivos: objetivo primario **cardiovascular**
- Resultados:
  - Reducción del **13%** en el riesgo cardiovascular (objetivo primario).
  - Beneficio renal consistente aunque menor porque la población tenía ERC más precoz.

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.

## FINEARTS-HF (2024)

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 24, 2024

VOL. 391 NO. 16

#### Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction

S.D. Solomon, J.J.V. McMurray, M. Vaduganathan, B. Claggett, P.S. Jhund, A.S. Desai, A.D. Henderson, C.S.P. Lam, B. Pitt, M. Senni, S.J. Shah, A.A. Voors, F. Zannad, I.Z. Abidin, M.A. Alcocer-Gamba, J.J. Atherton, J. Bauersachs, M. Chang-Sheng, C.-E. Chiang, O. Chioncel, V. Chopra, J. Comin-Colet, G. Filippatos, C. Fonseca, G. Gajos, S. Goland, E. Goncalvesova, S. Kang, T. Katova, M.N. Kosiborod, G. Latkovskis, A.P.-W. Lee, G.C.M. Linssen, G. Llamas-Esperón, V. Mareev, F.A. Martinez, V. Melenovský, B. Merkely, S. Nodari, M.C. Petrie, C.I. Saldarriaga, J.F.K. Saraiva, N. Sato, M. Schou, K. Sharma, R. Troughton, J.A. Udell, H. Ukkonen, O. Vardeny, S. Verma, D. von Lewinski, L. Voronkov, M.B. Yilmaz, S. Zieroth, J. Lay-Flurrie, I. van Gameren, F. Amarante, P. Kolkhof, and P. Viswanathan, for the FINEARTS-HF Committees and Investigators\*

- Población: 6001 pacientes NYHA II-IV + FEVI  $\geq 40\%$
- Objetivos: objetivo primario **cardiovascular**
- Resultados:
  - Finerenona reduce un **16%** el riesgo de descompensación de IC y de muerte cardiovascular (objetivo primario)

Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al. Finerenone in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2024;390:1231-1244.



# 6 ARM no esteroideo: finerenona



## FIGARO-DKD (2021)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

### ORIGINAL ARTICLE

#### Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes

B. Pitt, G. Filippatos, R. Agarwal, S.D. Anker, G.L. Bakris, P. Rossing, A. Joseph, P. Kolkhof, C. Nowack, P. Schloemer, and L.M. Ruilope, for the FIGARO-DKD Investigators\*

Finerenona **reduce el riesgo de MACE en pacientes con DM2 y ERC menos avanzada**, especialmente reduciendo la hospitalización por IC

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.

## FINEARTS-HF (2024)

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 24, 2024

VOL. 391 NO. 16

#### Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction

S.D. Solomon, J.J.V. McMurray, M. Vaduganathan, B. Claggett, P.S. Jhund, A.S. Desai, A.D. Henderson, C.S.P. Lam, B. Pitt, M. Senni, S.J. Shah, A.A. Voors, F. Zannad, I.Z. Abidin, M.A. Alcocer-Gamba, J.J. Atherton, J. Bauersachs, M. Chang-Sheng, C.-E. Chiang, O. Chioncel, V. Chopra, J. Comin-Colet, G. Filippatos, C. Fonseca, G. Gajos, S. Golland, E. Goncalvesova, S. Kang, T. Katova, M.N. Kosiborod, G. Latkovskis, A.P.-W. Lee, G.C.M. Linssen, G. Llamas-Esperón, V. Mareev, F.A. Martinez, V. Melenovský, B. Merkely, S. Nodari, M.C. Petrie, C.I. Saldarriaga, J.F.K. Saraiva, N. Sato, M. Schou, K. Sharma, R. Troughton, J.A. Udell, H. Ukkonen, O. Vardeny, S. Verma, D. von Lewinski, L. Voronkov, M.B. Yilmaz, S. Zieroth, J. Lay-Flurrie, I. van Gameren, F. Amarante, P. Kolkhof, and P. Viswanathan, for the FINEARTS-HF Committees and Investigators\*

Primer gran estudio que muestra beneficio de finerenona en **IC con FE preservada o ligeramente reducida**, independientemente de diabetes.

Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al. Finerenone in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2024;390:1231-1244.

# 6 ARM no esteroideo: finerenona

KDIGO 2024

**Recommendation 3.8.1:** We suggest a nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist with proven kidney or cardiovascular benefit for adults with T2D, an eGFR  $>25$  ml/min per  $1.73\text{ m}^2$ , normal serum potassium concentration, and albuminuria ( $>30$  mg/g [ $>3$  mg/mmol]) despite maximum tolerated dose of RAS inhibitor (RASi) (2A).



**SÍ se recomienda**

**DM tipo 2 + TFG  $> 25$  + ACRO  $> 30$  + K normal + dosis máxima tolerada de iECAS/ARA-II**

**$K^+ \leq 4.8$  mmol/l**

- Initiate finerenone
  - 10 mg daily if eGFR  $25\text{--}59$  ml/min/ $1.73\text{ m}^2$
  - 20 mg daily if eGFR  $\geq 60$  ml/min/ $1.73\text{ m}^2$
- Monitor  $K^+$  at 1 month after initiation and then every 4 months
- Increase dose to 20 mg daily, if on 10 mg daily
- Restart 10 mg daily if previously held for hyperkalemia and  $K^+$  now  $\leq 5.0$  mmol/l

**$K^+ 4.9\text{--}5.5$  mmol/l**

- Continue finerenone 10 mg or 20 mg
- Monitor  $K^+$  every 4 months

**$K^+ > 5.5$  mmol/l**

- Hold finerenone
- Consider adjustments to diet or concomitant medications to mitigate hyperkalemia
- Recheck  $K^+$
- Consider reinitiation if/when  $K^+ \leq 5.0$  mmol/l

# aGLP1

## MECANISMO DE ACCIÓN:

Agonista del receptor del GLP-1, que al activarse:

- Estimula la secreción de insulina en respuesta a glucosa, con disminución de la secreción de glucagón.
- Retrasa el vaciado gástrico y disminuye el apetito → pérdida o mantenimiento del peso.
- Efectos beneficiosos sobre riñón y sistema cardiovascular:
  - **En IC:** mejora función endotelial, ↓ inflamación y estrés oxidativo y ↓ poscarga por pérdida de peso.
  - **En ERC:** ↓ albuminuria, ↓ inflamación renal y ↓ hiperfiltración → enlentece el declive del TFG.

# 7 aGLP1: liraglutida y dulaglutida

## LEADER (2016): liraglutida



### Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Peter Kristensen, M.D., E.M.B.A., Johannes F.E. Mann, M.D., Michael A. Nauck, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Stuart Pocock, Ph.D., Neil R. Poulter, F.Med.Sci., Lasse S. Ravn, M.D., Ph.D., William M. Steinberg, M.D., Mette Stockner, M.D., Bernard Zinman, M.D., Richard M. Bergenstal, M.D., and John B. Buse, M.D., Ph.D., for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators\*

- Población: DM2 + alto RCV
- Resultados:
  - CV: Redujo un **13%** la incidencia de MACE y la mortalidad CV
  - ERC: menos macroalbuminuria y menos necesidad de TRS

## REWIND (2019): dulaglutida

Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial

Prof Hertz C Gerstein MD <sup>a</sup>, Prof Helen M Colhoun MD <sup>b</sup>, Prof Gilles R Dagenais MD <sup>c</sup>, Rafael Diaz MD <sup>d</sup>, Mark Lakshmanan MD <sup>e</sup>, Prof Prem Pais MD <sup>f</sup>, Prof Jeffrey Probstfield MD <sup>g</sup>, Jeffrey S Riesmeyer <sup>e</sup>, Prof Matthew C Riddle MD <sup>h</sup>, Prof Lars Rydén MD <sup>i</sup>, Prof Denis Xavier MD <sup>f</sup>, Charles Messan Atisso PhD <sup>e</sup>, Leanne Dyal MSc <sup>a</sup>, Stephanie Hall BA <sup>a</sup>, Purnima Rao-Melacini MSc <sup>a</sup>, Gloria Wong BSc <sup>a</sup>, Prof Alvaro Avezum MD <sup>j</sup>, Prof Jan Basile MD <sup>k</sup>, Prof Namsik Chung MD <sup>l</sup>, Ignacio Conget MD <sup>m</sup>, William Zigrang

- Población: DM2, la mayoría sin ECV
- Resultados:
  - CV: reducción de MACE de **12%**
  - ERC: menos macroalbuminuria, caída sostenida de eGFR y necesidad de TRS

# 7 aGLP1: liraglutida y dulaglutida

## LEADER (2016): liraglutida



### Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Peter Kristensen, M.D., E.M.B.A., Johannes F.E. Mann, M.D., Michael A. Nauck, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Stuart Pocock, Ph.D., Neil R. Poulter, F.Med.Sci., Lasse S. Ravn, M.D., Ph.D., William M. Steinberg, M.D., Mette Stockner, M.D., Bernard Zinman, M.D., Richard M. Bergenstal, M.D., and John B. Buse, M.D., Ph.D., for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators\*

Liraglutida **reduce eventos CV mayores y retrasa la progresión de la nefropatía diabética**, sobre todo al frenar la aparición de macroalbuminuria.

Primer gran estudio de aGLP1 que demostró beneficio renal consistente.

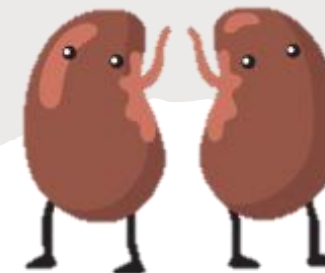
## REWIND (2019): dulaglutida

Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial

Prof Hertz C Gerstein MD<sup>a</sup>, Prof Helen M Colhoun MD<sup>b</sup>, Prof Gilles R Dagenais MD<sup>c</sup>, Rafael Diaz MD<sup>d</sup>, Mark Lakshmanan MD<sup>e</sup>, Prof Prem Pais MD<sup>f</sup>, Prof Jeffrey Probstfield MD<sup>g</sup>, Jeffrey S Riesmeyer<sup>e</sup>, Prof Matthew C Riddle MD<sup>h</sup>, Prof Lars Rydén MD<sup>i</sup>, Prof Denis Xavier MD<sup>f</sup>, Charles Messan Atisso PhD<sup>e</sup>, Leanne Dyal MSc<sup>a</sup>, Stephanie Hall BA<sup>a</sup>, Purnima Rao-Melacini MSc<sup>a</sup>, Gloria Wong BSc<sup>a</sup>, Prof Alvaro Avezum MD<sup>j</sup>, Prof Jan Basile MD<sup>k</sup>, Prof Namsik Chung MD<sup>l</sup>, Ignacio Conget MD<sup>m</sup>...William Zigrang

Dulaglutida **previene MACE y enlentece la progresión de la ERC** incluso en pacientes con **riesgo CV moderado** pudiendo actuar como prevención primaria (DM2 sin ECV).

# LaGLP1: semaglutida



## FLOW (2024)

### Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes

Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D., Katherine R. Tuttle, M.D., Peter Rossing, M.D., D.M.Sc.,  
Kenneth W. Mahaffey, M.D., Johannes F.E. Mann, M.D., George Bakris, M.D., Florian M.M. Baeres, M.D.,  
Thomas Idorn, M.D., Ph.D., Heidrun Bosch-Traberg, M.D., Nanna Leonora Lausvig, M.Sc., and  
Richard Pratley, M.D., for the FLOW Trial Committees and Investigators\*

- Población: DM2 + ERC
- Objetivo primario: aparición de **eventos renales mayores** (ERT, pérdida sostenida de TFG 50% o muerte renal/CV)
- Resultados:
  - ERC: disminución del **24%** del riesgo de padecer el evento primario, reducción de albuminuria
  - CV: reducción de MACE y mortalidad total

Demuestra que semaglutida es claramente **nefroprotectora y cardioprotectora** en pacientes con ERC establecida.  
Podría ser el cuarto pilar fundamental en el tratamiento de pacientes con ERC y diabetes mellitus tipo 2.

# GLP1

## KDIGO 2024

 **Sí se recomiendan**

**Recommendation 3.9.1:** In adults with T2D and CKD who have not achieved individualized glycemic targets despite use of metformin and SGLT2 inhibitor treatment, or who are unable to use those medications, we recommend a long-acting GLP-1 RA (1B).

**Practice Point 3.9.1:** The choice of GLP-1 RA should prioritize agents with documented cardiovascular benefits.



- **Iniciar:**

- DM2 + ERC (TFG > 15)
- Intolerancia o tratamiento insuficiente con metformina + iSGLT2

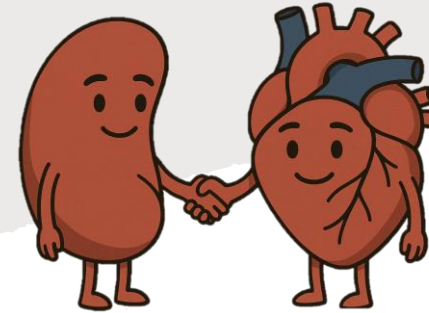


- **Interrumpir:**

- TRS

Los aGLP1 que han demostrado beneficio cardiovascular y no requieren ajuste de dosis en ERC son **liraglutida, semaglutida y dulaglutida**.

# RESUMEN



IECA/ARA-II (1º línea)	iSGLT2 (1º línea)
<p><b>TFG &gt; 15ml/min</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• A1 (ACRO &lt; 30): solo si HTA o IC FEVlr</li><li>• A2-3 (ACRO &gt;30): recomendado exista o no diabetes</li></ul>	<p><b>TFG &gt; 20ml/min</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ERC + DM2</li><li>• ERC SIN DM2 si:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Albuminuria A2-3 (ACRO &gt; 200)</li><li>○ IC</li></ul></li></ul>
Finerenona (2º línea)	aGLP1 (3º línea)
<p><b>TFG &gt; 25ml/min</b></p> <p>DM tipo 2 + ACRO &gt; 30 + K normal + Dosis máxima tolerada de iECAS/ARA-II</p>	<p><b>TFG &gt; 15ml/min</b></p> <p>DM tipo 2 + Intolerancia o tratamiento insuficiente con metformina + iSGLT2</p>

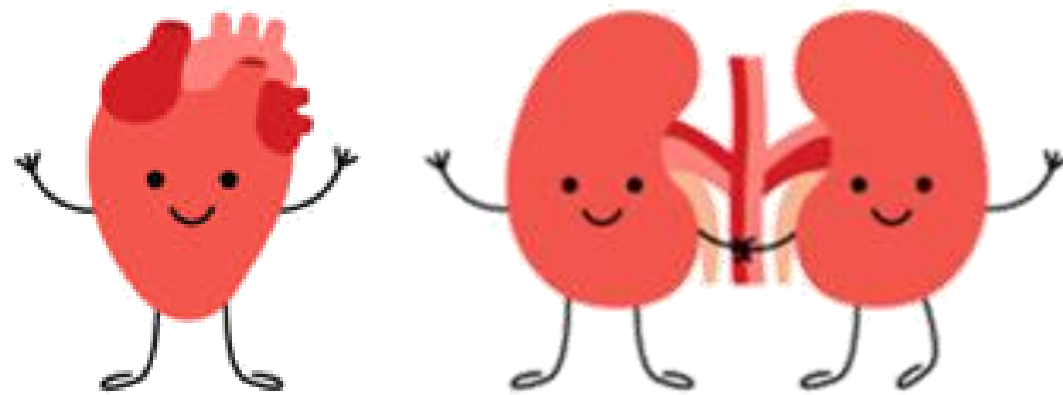


# CONCLUSIONES

1. El síndrome cardiorrenal es **altamente prevalente** y supone un enorme **impacto pronóstico**.
2. La **microalbuminuria** (ACR 30–300 mg/g) es el **marcador más temprano y potente de daño cardiorrenal**.
3. Los **IECAS/ARA-II** y los **iSGLT2** son los fármacos más importantes en ERC con elevado RCV exista o no DM2 asociada.
4. La **finerenona** y los **aGLP1** son el tercer y cuarto escalón de tratamiento en ERC con DM2, proporcionando además protección cardiovascular.
5. Betabloqueantes, ARNI y ARM esteroideos no cuentan con suficiente evidencia para jugar un papel importante en síndrome cardiorrenal.

# BIBLIOGRAFÍA

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Guideline Development Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(Suppl 4):S1-S150.
- Lira-Vera M, Bravo-Sarmiento Y, Sánchez-Vázquez F, et al. Cardiorrenal interactions and therapeutic optimization in heart failure. *J Clin Med.* 2024;13(4):2102.
- Martín-Marquina A, González-Pérez J, Herrera-Moyano E, et al. Chronic kidney disease progression and cardiovascular risk: implications for clinical management. *Nefrologia.* 2019;39(3):258-267.
- Sánchez-Álvarez E, Górriz JL. Síndrome cardiorrenal. *Nefrología al Día [Internet].* 2023
- Soriano-Castañeda A, Ruiz-Fernández G, López-Martínez M, et al. Cardiorenal syndrome: mechanisms and clinical approach. *Circulation.* 2024;149(6):512-523.
- Zhang Y, He D. Comparative efficacy of antihypertensive agents in CKD stages 3–5: a network meta-analysis. *J Hypertens.* 2020;38(8):1503-1512.



**¡MUCHAS GRACIAS!**