

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“BENEFICIOS Y DAÑOS DE LA TERAPIA CON FINERENONA EN PACIENTES
ADULTOS CON DIABETES TIPO 2. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y
METAANÁLISIS.”**

Por

DRA: MARIELA VIVIANA VILLAGÓMEZ ESTRADA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

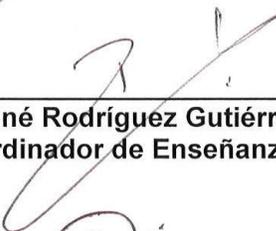
DICIEMBRE, 2024

**“BENEFICIOS Y DAÑOS DE LA TERAPIA CON FINERENONA EN
PACIENTES ADULTOS CON DIABETES TIPO 2. REVISIÓN
SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS”**

Aprobación de la tesis:



**Dr. René Rodríguez Gutiérrez.
Director de la tesis**



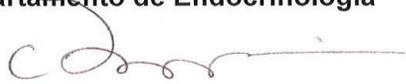
**Dr. René Rodríguez Gutiérrez.
Coordinador de Enseñanza**



**Dra. Adriana Sánchez García.
Coordinador de Investigación**



**Dr. José Gerardo González González
Jefe del Departamento de Endocrinología**



**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

DEDICATORIA

A Dios, mis padres, hermana, que me han apoyado en
todo momento, en cada paso a este gran sueño.
Por estar y por todo lo que viene.

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han sido clave en mi desarrollo personal y profesional durante este camino.

A mis maestros, quienes con su paciencia, apoyo y valiosas enseñanzas me han guiado y motivado a alcanzar mis metas.

De manera especial, al **Dr. René Rodríguez Gutiérrez**, al **Dr. Gerardo González González** y a la **Dra. Adriana Sánchez García**, por la oportunidad de formar parte de su equipo. Su dedicación, orientación y valiosos consejos han sido fundamentales en la realización de este trabajo.

A mis compañeros de especialidad, por su invaluable apoyo y colaboración a lo largo de este tiempo.

Y, sobre todo, a mis pacientes, por permitirme aprender de ellos cada día y recordarme la importancia del esfuerzo y la empatía en mi labor.

A todos ustedes, **gracias** por ser parte de este proceso y por contribuir de manera significativa a este logro.

.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	4
Capítulo III	
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	10
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	11
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.	19
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	27
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	37

Capítulo IX

9.BIBLIOGRAFÍA 38

Capítulo X

10.ANEXOS 46

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 46

LISTA DE ABREVIATURAS

DT2: Diabetes tipo 2.

ERC: Enfermedad Renal Crónica.

ASCVD: Riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica

CV: Mortalidad cardiovascular

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

ARA II: Antagonista del receptor de angiotensina.

CKD EPI: Colaboración sobre la epidemiología de la enfermedad renal crónica.

DN: Nefropatía diabética.

eGFR: Tasa de filtración glomerular estimada.

RAS: Sistema renina-angiotensina.

UACR: Índice albúmina-creatinina urinaria.

CAPÍTULO I

RESUMEN

Introducción:

La diabetes tipo 2 (DT2) en todo el mundo representa la principal causa de ceguera, enfermedad renal terminal, amputaciones no traumáticas de las extremidades inferiores y neuropatía periférica. Además, la diabetes tipo 2 es un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) y mortalidad cardiovascular (CV), que representa más del 50% de todas las muertes relacionadas con la diabetes. (3, 4) Si bien varios medicamentos mejoran los niveles de glucosa, hay muy pocos de ellos (aparte de las estatinas, los agentes antihipertensivos y la aspirina) que hayan demostrado reducir el riesgo de estas complicaciones. (5, 6)

Por lo tanto, es fundamental disponer de nuevos medicamentos que tengan el potencial de reducir el riesgo de complicaciones micro- macrovasculares.

El objetivo de este estudio es evaluar los beneficios y daños asociados al tratamiento con finerenona, en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Material y métodos: En este estudio, realizamos una revisión sistemática rigurosa y una evaluación metodológica para investigar el tratamiento con finerenona y su impacto en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 (DT2).

Nuestra investigación se alinea con las pautas establecidas en la Declaración de elementos de informe preferidos para protocolos de revisión sistemática y metaanálisis (PRISMA-P). (20) Además, nuestro estudio fue debidamente registrado en PROSPERO, número de registro: CRD42023432095

Nuestra búsqueda abarcó varias bases de datos electrónicas, desde su inicio hasta Mayo de 2023, que incluyeron Scopus, Web of Science, MEDLINE y EMBASE. Además de esta búsqueda electrónica integral, aumentamos nuestro enfoque examinando las listas de referencias de los estudios primarios y explorando la literatura gris para identificar cualquier investigación potencialmente relevante que podría haber sido pasada por alto inadvertidamente. También realizamos búsquedas dentro de registros de ensayos clínicos para identificar estudios no publicados o en curso que cumplieran con nuestros criterios de elegibilidad. La estrategia de búsqueda completa se presenta en anexos.

Resultados: Se evaluaron cuatro estudios que incluyeron 14 090 pacientes. Como era de esperar, los cuatro estudios son ensayos controlados aleatorios de adultos con diabetes tipo 2 que comparan diferentes dosis de finerenona con placebo. Dos estudios tuvieron un seguimiento de 90 días, (26, 27) otro estudio siguió a los pacientes durante una mediana de 2,6 años (16) y el restante durante 3,4 años (17). La edad media de los participantes osciló entre 58 y 66 años.

Dos estudios informaron eventos cardiovasculares, encontramos una reducción significativa en el riesgo de resultado compuesto de eventos cardiovasculares (muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y hospitalización por problemas cardíacos) con la terapia con finerenona en comparación con placebo [HR 0,87 (IC del 95%: 0,79 a 0,95; I² = 0%; p = 0,00)].

Se demostró una reducción en el resultado renal compuesto de insuficiencia renal, una disminución sostenida desde el inicio de al menos el 40% en la TFGe o muerte por causas renales a favor de la finerenona [HR 0,84 (IC del 95%). 0,77 a 0,92; I² =

0%; p=0,00] (Fig. 3A). Consistentemente, el resultado renal compuesto alternativo de la primera aparición de insuficiencia renal, una disminución sostenida desde el inicio de al menos >57% en la TFGe durante un período de al menos 4 semanas, o muerte por causas renales mostraron una reducción a favor de finerenona [HR 0,76 (IC 95% 0,67 a 0,87; I² = 0%; p=0,93] (Fig. 3G).

Otros resultados

Otros resultados como la hospitalización por cualquier causa y la muerte por cualquier causa se evaluaron en dos estudios. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Eventos adversos

El perfil de seguridad de la finerenona se evaluó en los cuatro ensayos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la incidencia de cualquier evento adverso, cualquier evento adverso grave, lesión renal aguda, hospitalización por lesión renal aguda, hospitalización por insuficiencia renal aguda, potasio sérico >5,5 mmol/L, mareos, hospitalización debido a hiperpotasemia, diarrea, estreñimiento, nasofaringitis y bronquitis.

Conclusión: Este estudio demuestra que finerenona mostró un efecto beneficioso en adultos con diabetes tipo 2 y un amplio espectro de ERC, en criterios de valoración cardiovasculares y renales compuestos.

La incorporación de finerenona como tratamiento adicional para pacientes con diabetes tipo 2 puede mitigar la progresión de la ERC.

CAPÍTULO II

INTRODUCCION.

1. Antecedentes

La diabetes mellitus (DM) es un importante problema de salud mundial. Se estima que 463 millones de personas en todo el mundo padecían DM en 2019 y se prevé que esa cifra alcance los 700 millones en 2045 (1). En México, en 2022 la prevalencia de diabetes fue de 18.3% (IC95%: 15.9,21.1) (2),

La diabetes se ha relacionado con complicaciones macro y microvasculares como retinopatía, neuropatía y nefropatía. A nivel mundial representa la principal causa de ceguera, enfermedad renal terminal, amputaciones no traumáticas de las extremidades inferiores y neuropatía periférica (3). Además, la diabetes tipo 2 es un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) y mortalidad cardiovascular (CV), que representa más del 50% de todas las muertes relacionadas con la diabetes (4,5).

En particular la nefropatía diabética (ND), es la complicación más común de la diabetes mellitus tipo 2, se desarrolla en aproximadamente el 40% de los pacientes. Es la principal causa de enfermedad renal terminal en todo el mundo y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad (3).

La hiperglucemia crónica estimula las citocinas inflamatorias, los factores de crecimiento y el sistema renina-angiotensina (RAS) (8,9).

La ND se caracteriza por albuminuria persistente (o tasa de excreción de albuminuria de >300 mg/24 horas o 200 µg/min) medida al menos dos veces en un

intervalo de tres a seis meses, disminución progresiva de la tasa de filtración glomerular (TFG), que a menudo ocurre en asociación con una elevación de la presión arterial, que en última instancia conduce a enfermedad renal terminal (3).

El receptor de mineralocorticoides (MR) es un receptor nuclear que se expresa en muchos tipos de tejidos como el sistema nervioso central, el tejido adiposo, vasos sanguíneos, las glándulas sudoríparas y principalmente los riñones y el corazón (10). La activación aberrante y prolongada de MR por la aldosterona en pacientes con DM2 desencadena efectos perjudiciales (p. ej., inflamación, lesión vascular y fibrosis) en estos tejidos (11). Además de estos efectos genómicos, su expresión en células inmunes parece contribuir al proceso de inflamación a través de la señalización independiente de la unión del ADN en los macrófagos, así como la activación de las células T, como se resume en una revisión reciente de Barrera-Chimal et al (12).

La intervención temprana y el tratamiento intensivo son esenciales para reducir tanto las complicaciones cardiovasculares como las renales en pacientes con ERC y DT2. En consecuencia, es necesario adoptar un enfoque integral que actúe sobre una patogénesis más amplia de la enfermedad cardiovascular y renal. Si bien varios medicamentos mejoran los niveles de glucosa, hay muy pocos de ellos (aparte de las estatinas, los agentes antihipertensivos y la aspirina) que hayan demostrado reducir el riesgo de estas complicaciones (6,7).

Es fundamental disponer de nuevos medicamentos que tengan el potencial de reducir el riesgo de complicaciones micro- macrovasculares.

Diversos ensayos clínicos han demostrado los beneficios de IECA, ARA II e iSGLT2 para disminuir los resultados cardiovasculares y la progresión de la ERC entre pacientes con ERC y DT2. Los resultados demostraron no sólo la falta de eficacia adicional con respecto a la progresión de la ERC, sino también una mayor incidencia de lesión renal aguda, hipotensión e hiperpotasemia (13,14).

La inflamación y fibrosis promovidas por la sobreactivación de los receptores de mineralocorticoides (MR) generalmente no son el objetivo de estas terapias, lo que lleva a un riesgo residual persistente.

Los antagonistas esteroideos de MR (ARM) se han utilizado en combinación con bloqueadores de RAS; sin embargo, los efectos adversos no deseados han restringido su uso, lo que impulsó el desarrollo de ARM no esteroideos con mejores perfiles de seguridad y especificidad.

Finerenona es un antagonista selectivo del receptor de mineralocorticoides (ARM) no esteroideo, tiene un mecanismo diferente de unión al receptor y distribución, que la distinguen de otros antagonistas selectivos del receptor de mineralocorticoides y le confiere una mayor potencia de efecto, dando como resultado la reducción de la inflamación, la fibrosis y la lesión cardiorrenal al mediar la hiperactivación del receptor (15,16).

En el estudio Finerenone in Reduction Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease (ensayo FIDELIO-DKD), finerenone demostró una

reducción significativa en las tasas de disminución sostenida del 40% y el 57% en la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) desde el inicio en comparación con el placebo. (16,9 vs 20,3 %; HR 0,81, IC 95% 0,72-0,92 IC y 5,9 % vs 8,6 %; HR 0,68, IC 95% 0,55-0,82, respectivamente) (17) y en Finerenone in Reduction Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney (ensayo FIGARO-DKD), la finerenona redujo significativamente la hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo (3,2% frente a 4,4 % HR 0,71, IC 95 % 0,56-0,90) (18).

Posteriormente, el análisis conjunto FIDELITY informó una disminución en la mortalidad por todas las causas (8,5 % frente a 9,4 %; HR 0,89, IC 95 % 0,79-1,00) en 13 026 pacientes con diabetes tipo 2 y ERC (19). Si bien estos resultados son alentadores, hay la necesidad de sintetizar nueva evidencia emergente para mejorar nuestra comprensión y confianza en el efecto de la finerenona en pacientes con diabetes tipo 2.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática integral y metanálisis del conjunto de evidencia sobre los beneficios y daños del tratamiento con finerenona en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, debido al significativo aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (CV), hipertensión y muerte. Dado que se prevé que la prevalencia de ERC en la diabetes tipo 2 aumentará en los próximos 20 años (20), es fundamental para esta población de pacientes determinar

estrategias de tratamiento adicionales que ofrezcan protección renal y cardiovascular.

Dado estudios recientes acerca de finerenona en pacientes con diabetes tipo 2, buscamos encontrar la mejor evidencia disponible que apoye la toma de decisiones. Por lo tanto, realizamos una evaluación sistemática de los ensayos clínicos que investigaron los beneficios y riesgos asociados con la terapia con finerenona en pacientes con diabetes tipo 2, centrándose particularmente en el resultados micro - macrovasculares, efectos adversos y preferencias del paciente.

CAPÍTULO III

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los beneficios y los daños asociados a la terapia con finerenona en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2?

JUSTIFICACIÓN

Debido a la alta prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en nuestro país, es de suma importancia disponer de terapias farmacológicas que atenúen la morbi-mortalidad cardiovascular y renal.

En la literatura actualmente no se dispone de un estudio que incluya beneficios y daños de la terapia con finerenona en pacientes con DT2 con o sin diagnóstico de enfermedad renal crónica, en el cual se consideren resultados macrovasculares, microvasculares, efectos adversos y preferencias del paciente.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar los beneficios y daños asociados al tratamiento con finerenona, en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Resultados de interés

- **Resultados macrovasculares:**

Eventos Cardiovasculares Mayores (MACE) fatales y no fatales: muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular no fatal; hospitalización por insuficiencia cardíaca.

- **Resultados microvasculares:**

Retinopatía: incluyó cambios desde el inicio en la neovascularización retiniana, retinopatía diabética, ceguera diabética, edema macular severo, hemorragia vítrea y oclusión arterial retiniana. Otros resultados considerados según la información disponible.

Neuropatía: incluyó cambios desde el inicio de los reflejos tendinosos y parámetros electrofisiológicos como la conducción nerviosa y la velocidad de conducción sensorial, el diagnóstico de neuropatía como tal, el dolor, el entumecimiento y la pérdida sensorial (tacto o vibración). Otros resultados considerados según la información disponible.

Nefropatía y criterios de valoración renales: incluyeron duplicación de la creatinina sérica en comparación con los valores iniciales, macroalbuminuria y microalbuminuria, tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), relación

albúmina/creatinina en muestras puntuales de orina (uACR), hemodiálisis/enfermedad renal terminal (HD). - ESRD) (definida como necesidad de terapia de reemplazo renal continua o trasplante renal), enfermedad renal crónica y muerte por causas renales. Otros resultados considerados según la información disponible.

- **Eventos adversos:**

Hiperpotasemia, hipoglucemia, lesión renal aguda, ginecomastia, hospitalización por cualquier causa y otros informados.

- **Resultados importantes del paciente:**

Calidad de vida, medición cuantitativa o cualitativa de valores y preferencias con respecto a la elección de iniciar o no iniciar la terapia. Beneficios, daños, costos, limitaciones e inconvenientes de las opciones de manejo.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y diseño de estudio: Revisión sistemática metaanálisis.

Métodos:

En este estudio, realizamos una revisión sistemática rigurosa y una evaluación metodológica para investigar el tratamiento con finerenona y su impacto en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 (DT2).

Nuestra investigación se alinea con las pautas establecidas en la Declaración de elementos de informe preferidos para protocolos de revisión sistemática y metaanálisis (PRISMA-P) (20).

Además, nuestro estudio fue debidamente registrado en PROSPERO, número de registro: CRD42023432095.

Estrategia de búsqueda:

Nuestra búsqueda abarcó varias bases de datos electrónicas, desde su inicio hasta Mayo de 2023, que incluyeron Scopus, Web of Science, MEDLINE y EMBASE. Además de esta búsqueda electrónica integral, aumentamos nuestro enfoque examinando las listas de referencias de los estudios primarios y explorando la literatura gris para identificar cualquier investigación potencialmente relevante que podría haber sido pasada por alto inadvertidamente. También realizamos búsquedas dentro de registros de ensayos clínicos para identificar estudios no publicados o en curso que cumplieran con nuestros criterios de elegibilidad. La estrategia de búsqueda completa se presenta en anexos.

Proceso de selección de estudios

Tres revisores, de forma independiente y por duplicado, realizaron una selección de resúmenes y textos completos de los estudios utilizando el software Distiller Systematic Review (Evidence Partners). Se realizó una prueba piloto antes de cada fase para calibrar el acuerdo entre evaluadores hasta lograr una kappa de al menos 0,7. Cribado de títulos y resúmenes evaluados para la población, intervención y comparador de interés para hacer más sensata la búsqueda. La selección del texto completo incluyó la evaluación de cualquier resultado de interés. Los revisores documentaron los motivos de la exclusión. Los desacuerdos se resolvieron por consenso o con la ayuda de un tercer revisor.

Elegibilidad y selección de estudios

Nuestro estudio consideró ensayos clínicos aleatorios (ECA), estudios observacionales y análisis post hoc que incluyeron pacientes adultos (>18 años) con diabetes tipo 2 con o sin enfermedad renal crónica (ERC) que compararon el tratamiento con cualquier dosis de finerenona con cualquier otro fármaco hipoglucemiante o placebo. Para ser considerados para su inclusión, los estudios deben haber evaluado la incidencia de cualquier complicación macro o microvascular de la enfermedad, eventos adversos o resultados importantes para el paciente con respecto a los valores y preferencias de los pacientes con respecto a la terapia.

La revisión evaluó los siguientes resultados sustitutos e importantes para el paciente, independientemente de si había evidencia disponible en los ensayos elegibles.

Los resultados macrovasculares fueron eventos cardiovasculares mayores (MACE) fatales y no fatales, como muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular no fatal y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Los resultados renales incluyeron cambios en la relación albúmina/creatinina urinaria (uACR), la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) y la creatinina sérica. Los resultados importantes para los pacientes relacionados con los riñones fueron muerte por causas renales, enfermedad renal avanzada definida como la necesidad de terapia de reemplazo renal continua, hemodiálisis, trasplante de riñón o enfermedad renal crónica.

Los resultados relacionados con la retinopatía fueron la aparición de neovascularización retiniana, retinopatía diabética, ceguera diabética, edema macular severo, hemorragia vítrea, oclusión arterial retiniana y eventos informados como retinopatía general.

Los resultados neuropáticos fueron cambios desde el inicio de los reflejos tendinosos y parámetros electrofisiológicos como la conducción nerviosa y la velocidad de conducción sensorial. También se evaluaron resultados importantes para los pacientes neuropáticos, como dolor, entumecimiento, pérdida sensorial y neuropatía periférica diabética.

Los eventos adversos evaluados fueron hiperpotasemia, hipoglucemia, insuficiencia renal (incluida lesión renal aguda, reducción de la tasa de filtración glomerular), ginecomastia, hospitalización por cualquier causa y otros eventos adversos informados en los ensayos.

Otros resultados importantes para los pacientes evaluados fueron la calidad de vida (evaluada en los ensayos) y las preferencias y valores de los pacientes con respecto a la medicación (p. ej., beneficios, daños, costos, limitaciones e inconvenientes).

Se excluyeron los estudios que compararon la intervención con fármacos distintos de los antidiabéticos como otros ARM esteroides (p.ej. eplerenona, espironolactona) o con poblaciones mixtas que no proporcionaron resultados separados para los participantes con diabetes tipo 2. Los estudios post hoc que evaluaron un resultado repetido como estudio de origen no se incluyeron en el análisis primario. No se aplicaron restricciones de idioma para la selección de estudios.

Se excluyeron de nuestro análisis artículos duplicados, cartas, comentarios, revisiones, metaanálisis, estudios que contienen datos incompletos, incorrectos o inciertos, así como artículos que carecen de versiones de texto completo accesibles.

La selección de los estudios pasó por un proceso de dos fases que incluyeron la selección del título/resumen y del texto completo. En cada etapa, cuatro revisores independientes realizaron evaluaciones por duplicado y el acuerdo entre evaluadores se calculó utilizando la estadística Kappa. Antes de cada fase de selección, llevamos a cabo pruebas piloto utilizando una muestra aleatoria de estudios basada en nuestros resultados de búsqueda para estandarizar los criterios de los revisores. Esta prueba piloto continuó hasta que se alcanzó un índice Kappa de 0,70 o superior.

En la primera fase, los revisores examinaron los títulos y resúmenes de los estudios recuperados a través de nuestra estrategia de búsqueda, seleccionando los artículos elegibles según criterios de inclusión predefinidos. Cualquier decisión discordante durante esta fase progresó a la evaluación del texto completo, cuyo

objetivo era maximizar la sensibilidad en la selección de estudios. Durante esta segunda fase, los desacuerdos entre los revisores se resolvieron mediante consenso. En los casos en los que no se pudo alcanzar el consenso, un tercer revisor experimentado actuó como árbitro. A lo largo del proceso, documentamos meticulosamente la cantidad de artículos incluidos, excluidos y los motivos de la exclusión.

Extracción de datos y evaluación de calidad

Se utilizó un formulario web para registrar datos sobre las características generales del estudio, el número de participantes, las características demográficas de los participantes del estudio, los parámetros de la enfermedad renal al inicio del estudio (p. ej., eGFR, uACR), los medicamentos iniciales, la intervención y el comparador (presentación y dosis), la duración de seguimiento y datos relevantes sobre los resultados de interés. Se realizó la calibración antes de esta fase. Los desacuerdos se resolvieron por consenso y, de ser necesario, por un revisor senior.

Antes de comenzar la extracción de datos, los revisores realizaron una prueba piloto, trabajando de forma independiente y por duplicado, para garantizar una extracción de datos uniforme y rigurosa.

Nuestros revisores evaluaron la calidad de los estudios seleccionados, trabajando por duplicado, utilizando herramientas adecuadas para diferentes diseños de estudio. Empleamos la herramienta Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0) para ensayos clínicos (21), ROBINS-I para estudios de intervención no aleatorios y Newcastle-Ottawa para estudios observacionales. Cualquier desacuerdo en la evaluación de la calidad se resolvió mediante consenso y, si no se pudo llegar a un consenso, se consultó a un tercer revisor. También abordamos el sesgo de

notificación mediante búsquedas en ClinicalTrials.gov y evaluando la presencia de notificación selectiva de resultados. Para determinar la calidad general de la evidencia para cada resultado, se utilizó el sistema de Calificación Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones (GRADE) (22), con evaluaciones independientes realizadas por duplicado.

Síntesis de datos

Los estudios se describieron como una síntesis narrativa en una tabla que incluía: nombre y diseño del estudio, autor, año, país, grupos de intervención y control, criterios de inclusión, número de participantes, medicamentos iniciales, años de seguimiento y resultados del estudio.

Se realizó un metaanálisis acumulativo cuando ≥ 2 estudios fueron lo suficientemente homogéneos como para estimar el efecto de la finerenona en comparación con el placebo u otras terapias para reducir la glucosa sobre los resultados preespecificados.

Análisis estadístico

Dado que se espera cierto nivel de heterogeneidad entre estudios en el informe de resultados, se realizó un metaanálisis utilizando un modelo de efectos aleatorios con un modelo de Mantel-Haenszel sin corrección de continuidad. Para evaluar la heterogeneidad se utilizaron la prueba Tau² y el estadístico I².

Un valor de $p < 0,10$ y un valor de I² $> 50\%$ se consideraron indicativos de una heterogeneidad considerable entre los ensayos. Si no fue posible realizar el metaanálisis, los resultados se resumieron de forma narrativa. Los resultados de eficacia se resumieron como cocientes de riesgo (HR) con intervalos de confianza (IC) del 95% para los resultados dicotómicos, mientras que los resultados

dicotómicos de seguridad se resumieron como odds ratios (OR) con IC del 95%. Utilizamos R y R Studio con los paquetes (dmetar) y (meta) para el análisis estadístico (23,24,25).

CAPÍTULO VI

RESULTADO

Selección y características de los estudios

La estrategia de búsqueda recuperó inicialmente 593 citas; después de seleccionar el título y el resumen, se evaluó la elegibilidad de 98 textos completos. De éstos, se excluyeron 94 estudios. El proceso de selección de estudios con sus motivos de exclusión se muestra en la Figura 1.

En nuestra revisión sistemática y metaanálisis, se incluyeron cuatro estudios que incluyeron 14 090 pacientes. (16,17,26,27) Como era de esperar, los cuatro estudios son ensayos controlados aleatorios de adultos con diabetes tipo 2 que comparan diferentes dosis de finerenona con placebo. Dos estudios tuvieron un seguimiento de 90 días, (26, 27) otro estudio siguió a los pacientes durante una mediana de 2,6 años (16) y el restante durante 3,4 años (17). La edad media de los participantes osciló entre 58 y 66 años. Se encuentran más características iniciales y del ensayo en la Tabla 1 y en la Tabla complementaria 1.

Resultados cardiovasculares

Dos estudios informaron eventos cardiovasculares. (16, 17) Como se muestra en la Fig. 3, encontramos una reducción significativa en el riesgo de resultado compuesto de eventos cardiovasculares (muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y hospitalización por problemas cardíacos) con la terapia con finerenona en comparación con placebo [HR 0,87 (IC del 95%: 0,79 a 0,95; $I^2 = 0\%$; $p = 0,00$) (Fig. 3A).

A nivel de resultados individuales, no encontramos diferencias significativas entre los grupos con respecto a la muerte por causas cardiovasculares (Fig. 3B), infarto

de miocardio no fatal (Fig. 3C) y accidente cerebrovascular no fatal (Fig. 3D). Sin embargo, se observó una reducción significativa en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca con finerenona [HR 0,78 (IC del 95%: 0,65 a 0,94; I² = 21%; p = 0,01] (Fig. 3E). El riesgo general de sesgo fue bajo en todos los estudios. (Fig. 3)

Resultados renales

Los siguientes resultados renales fueron evaluados en dos estudios(16, 17) y se incluyeron en el metanálisis: un resultado renal compuesto que abarca la primera aparición de insuficiencia renal, una disminución sostenida desde el inicio de al menos ≥ 40 % en la TFGe durante un período de al menos 4 semanas, o muerte por causas renales; y un resultado compuesto renal de la primera aparición de insuficiencia renal, una disminución sostenida desde el inicio de al menos ≥ 57 % en la TFGe durante un período de al menos 4 semanas, y muerte por causas renales. Además, se evaluaron individualmente los componentes de los resultados compuestos renales: disminución de la TFGe desde el inicio; disminución sostenida de $\geq 40\%$ de la eGFR en la eGFR desde el inicio; disminución sostenida de la TFGe de < 15 ml/min/1,73 m²; enfermedad renal terminal; insuficiencia renal; y una disminución sostenida ≥ 57 % en la TFGe desde el inicio.

Como se presenta en los metanálisis acumulativos, se demostró una reducción en el resultado renal compuesto de insuficiencia renal, una disminución sostenida desde el inicio de al menos el 40% en la TFGe o muerte por causas renales a favor de la finerenona [HR 0,84 (IC del 95%). 0,77 a 0,92; I² = 0%;p=0,00] (Fig. 4A).

Consistentemente, el resultado renal compuesto alternativo de la primera aparición de insuficiencia renal, una disminución sostenida desde el inicio de al menos $> 57\%$

en la TFGe durante un período de al menos 4 semanas, o muerte por causas renales mostraron una reducción a favor de finerenona [HR 0,76 (IC 95% 0,67 a 0,87; I2 = 0%; p=0,93] (Fig. 4G).

Por otro lado, no hubo diferencias significativas entre los grupos en la incidencia de enfermedad renal en etapa terminal (Fig. 4C) y muerte por causas renales (Fig. 4F). Los componentes aislados de cada resultado compuesto que mostraron un efecto positivo con respecto a la finerenona fueron la disminución sostenida de ≥ 40 % de la TFGe desde el inicio (Fig. 4E), la disminución sostenida de la TFGe de < 15 ml/min/1,73 m² (Fig. 4D), insuficiencia renal (Fig. 4B) y disminución sostenida ≥ 57 % en la TFGe desde el inicio (Fig. 4H).

Otros resultados

Otros resultados, como la hospitalización por cualquier causa (Fig. 5A) y la muerte por cualquier causa (Fig. 5B), se evaluaron en dos estudios (7, 8). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Eventos adversos

El perfil de seguridad de la finerenona se evaluó en los cuatro ensayos. (17, 18, 26, 27) Sin embargo, debido a la heterogeneidad en el informe de eventos adversos entre los ensayos, los eventos adversos seleccionados estuvieron disponibles para análisis agrupados.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la incidencia de cualquier evento adverso, cualquier evento adverso grave, lesión renal aguda, hospitalización por lesión renal aguda, hospitalización por insuficiencia renal

aguda, potasio sérico >5,5 mmol/L, mareos, hospitalización debido a hiperpotasemia, diarrea, estreñimiento, nasofaringitis y bronquitis (Figuras 6)

Por el contrario, se informó hiperpotasemia clínica en tres estudios en los que la finerenona aumentó las probabilidades de hiperpotasemia en 2,19 [OR 2,19 (IC del 95 %: 2,11 a 2,27; I² = 0 %; p = 0,00] (Fig. 6A) (16, 17, 27). Sin embargo, cuando los investigadores confirmaron la hiperpotasemia en dos estudios, la finerenona se asoció con una reducción del 54 % en la incidencia de hiperpotasemia informada por el investigador [OR 0,46 (IC del 95 %: 0,38 a 0,56; I² = 0 %; p = 0,01] (Fig. 6B).(7, 8)

Tres estudios evaluaron la disminución de la tasa de filtración glomerular como un evento adverso; el análisis combinado mostró mayores probabilidades de disminución de la TFG en el grupo de placebo [OR 1,35 (IC del 95 %: 1,07 a 1,71; I² = 0 %; p = 0,031] (Fig. 6C). (7, 16, 17)

Además, la interrupción del fármaco del estudio fue marginalmente mayor en los pacientes tratados con placebo en los cuatro estudios [OR 1,19 (IC del 95 %: 1,00 a 1,42; I² = 0 %; p = 0,64] (Fig. 6D) (16,17,26,27) Los eventos adversos informados en dos o más ensayos se muestran en la Tabla 2. La información detallada de los eventos adversos informados solo en un ensayo se puede encontrar en la Tabla complementaria 2.

Calidad de vida

Sólo un estudio informó cambios en la calidad de vida mediante dos cuestionarios validados: **DQOL-36** (Kidney Disease Quality of Life) y **EQ-5D-3L** (EuroQol). Sin embargo, los resultados indicaron que no hubo un efecto significativo del tratamiento con finerenona sobre la calidad de vida autoinformada, en comparación con el

placebo. Esto sugiere que, aunque la finerenona mostró eficacia en reducir la albuminuria y ser bien tolerada, su impacto en la percepción de la calidad de vida durante el período de tratamiento no fue relevante. (27)

Riesgo de sesgo y certeza de la evaluación de la evidencia.

Dos estudios informaron un resultado cardiovascular compuesto, el riesgo general de sesgo fue bajo en todos los estudios (Fig. 2A). (16, 17) En dos estudios se evaluaron dos criterios de valoración renales compuestos y se clasificaron como de bajo riesgo de sesgo (Fig. 2B-C). (16,17)

La calidad de vida, evaluada en un estudios, se calificó como de alto riesgo de sesgo en el conjunto de evidencia debido a la falta de datos de resultados en la publicación final en dos estudios (16,17) y a preocupaciones en el proceso de aleatorización, falta de datos e informe selectivo de los resultados en el otro estudio (Fig. 2D). (26)

Finalmente, cuatro estudios informaron eventos adversos, uno de los estudios fue calificado como de alto riesgo de sesgo debido a preocupaciones con respecto a los cinco dominios de la herramienta (26) los tres estudios restantes se calificaron como de bajo riesgo de sesgo (Fig. 2E).(16,17,27,28)

La certeza de la evidencia se evaluó mediante el enfoque GRADE en cinco resultados importantes de pacientes de nuestra revisión: compuesto cardiovascular, disminución sostenida de la TFGe en los riñones 40 y 57, calidad de vida y eventos adversos.

El conjunto de evidencia se calificó en su mayoría con baja confianza en los resultados, particularmente en los resultados renales y cardiovasculares, debido a preocupaciones en el ámbito de la direccionalidad con respecto a las limitaciones

de los resultados compuestos en cuanto a validez externa y generalización. No se encontraron preocupaciones en todo el conjunto de pruebas con respecto al perfil de seguridad de la finerenona representado por eventos adversos.

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos, esta es la primera revisión sistemática y meta análisis que tiene como objetivo evaluar los beneficios y daños de la terapia con Finerenona en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Se han desarrollado estudios similares, sin embargo, estos no evalúan aspectos importantes como calidad de vida

Resumen de resultados

Se analizaron datos de (n = 14.090) pacientes con DM2 incluidos en (n = 4) ECA para crear un escenario clínico para médicos y pacientes sobre la eficacia y seguridad del nuevo antagonista selectivo de los receptores de mineralocorticoides. Finerenona mostró una reducción significativa en el riesgo de presentar resultados renales y cardiovasculares compuestos. Sin embargo, estos resultados deben tomarse con cautela ya que el conjunto de evidencia se calificó como de certeza baja.

Nuestro estudio confirma los beneficios de la finerenona para reducir el riesgo de MACE en aproximadamente un 13%. Este hallazgo concuerda con el metanálisis realizado por Gu et al. (18), que sugiere que finerenona reduzca el riesgo de MACE en un 15 % en pacientes con ASCVD establecida.(29)

Además, al comparar los componentes individuales de cada resultado compuesto, se observó un efecto significativo a favor de la finerenona en la hospitalización por insuficiencia cardíaca, una disminución sostenida ≥ 40 % en la TFGe desde el inicio, una disminución sostenida en la TFGe de < 15 ml/min/1,73 m², disminución sostenida de ≥ 57 % en la TFGe desde el inicio e insuficiencia renal, lo que mostró

una reducción marginal del riesgo. Los estudios que evaluaron estos resultados tuvieron un riesgo bajo de sesgo para cada resultado.

Los eventos adversos detectados fueron la hiperpotasemia asociada con finerenona y la disminución de la TFGe en comparación con el placebo.

Un estudio que evaluó los eventos adversos tuvo alto riesgo de sesgo debido a que presentó algunas inquietudes en todos los dominios. La calidad de vida sólo se informó en un estudio, sin embargo, los resultados indicaron que no hubo un efecto significativo del tratamiento con finerenona sobre la calidad de vida autoinformada, en comparación con el placebo.

El análisis conjunto de FIDELITY incluyó los ensayos FIDELIO-DKD y FIDELITY-DKD para brindar una descripción general de la seguridad y eficacia de finerenona en una población de pacientes con diabetes tipo 2 y un amplio espectro de ERC durante una mediana de seguimiento de 3 años. Como era de esperar, nuestros resultados se alinean con este análisis conjunto que muestra una reducción del 23 % en el riesgo de una disminución sostenida ≥ 57 % en la TFGe, así como una reducción del riesgo relativo del 22 % en Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca.

(19)

Finerenona no ha demostrado directamente efectos significativos sobre resultados cardiovasculares como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular a nivel individual, sin embargo, varios estudios han demostrado consistentemente los beneficios de la finerenona en la reducción de la Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca (17-18, 29) En una revisión sistemática que analizó tres ensayos clínicos en los que participaron 1.520 personas en total con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, se encontró que la finerenona había reducido los péptidos

natriuréticos de manera similar a los ARM esteroides, pero con un riesgo menor de hiperpotasemia y una tasa de filtración glomerular más alta (30). En otro metanálisis de 13 ensayos clínicos en los que participaron 13.597 personas con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, 10 mg de finerenona redujeron el riesgo de muerte cardiovascular, hospitalización y eventos adversos en comparación con la espironolactona y la eplerenona (31).

Actualmente, se está llevando a cabo el estudio clínico FINEARTS-HF para evaluar los efectos de la finerenona en varios tipos de insuficiencia cardíaca. Además, el estudio CONFIDENCE en curso tiene como objetivo explorar si la combinación de finerenona con inhibidores de SGLT-2 podría proporcionar beneficios renales y cardiovasculares adicionales en pacientes con enfermedad renal diabética y diabetes tipo 2.

Los pacientes con diabetes tipo 2 establecida enfrentan un riesgo elevado de presentar insuficiencia cardíaca que lleve a la hospitalización, lo cual es un evento cardiovascular común en esta población (31, 32). La reducción del riesgo de HHF podría conducir a una mejor calidad de vida en pacientes con diabetes tipo 2 y ERC y, en consecuencia, a una disminución del riesgo de presentar mayores complicaciones cardiovasculares.

Actualmente, los IECA/ARAI en dosis máxima tolerada y los iSGLT-2 son los principales tratamientos para pacientes con diabetes tipo 2 y ERC. (33) Los estudios han demostrado un posible beneficio de los eventos cardiorrenales con GLP-1 AR, posicionándolos como un tratamiento de segunda línea para la enfermedad renal diabética si los iSGLT-2 no son tolerados o están contraindicados.(34-36) También la combinación de iSGLT-2 y GLP-1RA se asocia con una incidencia reducida de

eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 e IAM en comparación con cualquiera de los fármacos utilizados solos, además con un efecto significativo sobre el rescate del miocardio peri-infartado en pacientes sin un segundo evento. (37)

La terapia combinada de GLP-1RA más SGLT2i puede incluso recomendarse para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que tienen enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (ASCVD) (37)

Una revisión sistemática de 11 ensayos evaluó los efectos de la finerenona en 13 847 participantes y del GLP-1 AR en 60 080 participantes sobre los resultados cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes tipo 2.(28) En general, ambas clases de medicamentos mostraron una reducción del riesgo similar en un resultado cardiovascular compuesto,mostrando una reducción del riesgo de MACE del 13% con cada clase de medicamento; sin embargo, la finerenona mostró una mejoría aún mayor en pacientes con enfermedad renal grave (TFGe inicial <60 ml/min/1,73 m2).

Al analizar los criterios de valoración cardiovasculares individualmente, GLP-1 RA mostró una reducción significativa del riesgo de infarto de miocardio del 9%, una reducción del riesgo de accidente cerebrovascular del 17% y una reducción del riesgo de muerte cardiovascular del 17%, mientras que no se logró ningún efecto significativo en los ensayos de finerenona.

Con respecto a un resultado compuesto renal que abarque macroalbuminuria persistente de nueva aparición, duplicación persistente del nivel de creatinina sérica o una disminución de la TFGe de al menos el 40 % desde el inicio, la necesidad de terapia de reemplazo renal o muerte por causas renales y empeoramiento de la

función renal (sostenida) duplicando la creatinina sérica o al menos una disminución del 40% en la eGFR desde el inicio, GLP-1 RA mostró una reducción del riesgo relativo del 19% versus el 16% con finerenona.

Esta reducción se atribuyó principalmente a una reducción de la macroalbuminuria con GLP-1RA, mientras que la reducción de finerenona podría deberse a una reducción de la disminución de la TFGe. Aunque este metanálisis se realizó en pacientes con diabetes tipo 2 con y sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la ERC no fue un criterio de inclusión. Por lo tanto, los estudios que evaluaron GLP-1 AR incluyeron pacientes con tasas de eGFR sustancialmente más altas en comparación con los ensayos de finerenona, donde el 58,9 % de los participantes tenían eGFR <60 ml/min/1,73 m² versus el 17,8 % de los de los ensayos de GLP-1 AR (29). Con base en estos hallazgos, consideramos importante investigar si existen beneficios adicionales en los resultados cardiovasculares y renales en pacientes que reciben terapia combinada con finerenona y GLP-1 RA o SGLT-2i.

Un metaanálisis de red de beneficios y daños de los medicamentos antidiabéticos publicados en 2022, posicionó SGLT-2i entre los medicamentos más efectivos para disminuir el ingreso al hospital por insuficiencia cardíaca (OR 0.66 IC 0.60 a 0.73) seguido de finerenona. La enfermedad renal en estadio, SGLT-2i se clasificó como más efectiva para una reducción probable de este resultado junto con Finerenona y GLP-1 RA. Sin embargo, los autores reconocen que los resultados deben tenerse con precaución debido a las preocupaciones en la certeza de la evidencia debido a la heterogeneidad en el informe de los resultados renales en los ensayos. (37)

Con respecto a los eventos adversos, el metanálisis realizado por Shi et al., concuerda con nuestros resultados, informando hipercalemia que conduce al

ingreso al hospital con el uso de finerenona. Sin embargo, los autores estiman que en los participantes con un riesgo basal del 0.2%, el tratamiento con la AR mineralocorticoides no esteroideas en 1000 pacientes durante cinco años, probablemente resulte en 10 eventos adicionales (37). Por lo tanto, los beneficios de la finerenona en los resultados cardiorrenales pueden superar el riesgo de hipercalcemia en pacientes con normocalcemia basal cuando los niveles de electrolitos se controlan constantemente.

El análisis agrupado de Fidelity informó una mayor incidencia de hipercalcemia que condujo a la interrupción del tratamiento con Finerenona 110/6510 (1.7%) en comparación con el placebo 38/6489 (0.6%) (9). En contraste, nuestro análisis reveló una tasa marginalmente más alta de interrupción de los medicamentos entre pacientes tratados con placebo en los cuatro estudios [OR 1.19 (IC 95% 1.00 a 1.42; I² = 0%; p = 0.64)] (17,18,27,28).

Implicaciones para la práctica clínica

Nuestros hallazgos de revisión apoyan a Finerenona como un tratamiento efectivo para un amplio espectro de ERC y sugieren su capacidad para mitigar la progresión de la enfermedad renal y los eventos cardiovasculares en individuos con DT2. A pesar de que la finerenona muestra constantemente un beneficio en ambos resultados compuestos renales, su efecto significativo en el riñón se basa principalmente en evitar una disminución sostenida de ≥ 40 y $\geq 57\%$ EGFR en lugar de resultados importantes para el paciente, como la enfermedad renal en la etapa final, que fue marginalmente significativo (sugiriendo significación estadísticamente pero no de significación clínica) y la muerte relacionada con el riñón. Estos hallazgos

pueden deberse al período de seguimiento (mediana de 3 años) y al pequeño número de eventos de muerte. Sin embargo, la finerenona puede ser una terapia adyuvante aceptable para retrasar la progresión de la ERC, manteniendo los niveles de EGFR, lo que podría conducir a evitar complicaciones adicionales como diálisis, necesidad de trasplante y muerte relacionada con el riñón con el tiempo.

Con respecto al perfil de seguridad de la finerenona, que se evaluó en los cuatro estudios, se encontró que los eventos adversos son muy heterogéneos entre los ensayos, por lo que sólo se pudieron agrupar cuatro eventos adversos.

La hiperpotasemia fue evaluada por tres ensayos, demostrando que la terapia con finerenona duplica las probabilidades de presentar esta alteración. Por el contrario, cuando los investigadores informaron hiperpotasemia, la terapia con finerenona mostró un efecto protector contra este resultado. De acuerdo con las conclusiones de Shi. et al, creemos que la detección de los niveles de hiperpotasemia en los pacientes antes de comenzar la terapia con el mineralocorticoide selectivo, reduce las probabilidades de eventos adversos, lo que supera el peligro de la hiperpotasemia en contraste con los beneficios potenciales (37).

Los niveles de electrolitos deben controlarse continuamente en los pacientes recibiendo terapia con finerenona. Los análisis de subgrupos de los ensayos incluidos mostraron un mayor efecto del agonista selectivo del receptor de mineralocorticoides en pacientes con albuminuria grave y TFGe más baja; por lo tanto, la finerenona podría ser especialmente útil para detener la progresión de la enfermedad en este grupo de pacientes.

Al considerar implementar un nuevo tratamiento para la diabetes, es fundamental adoptar un enfoque centrado en el paciente, priorizando la atención centrada en el

paciente y considerando las características clínicas, los valores y las preferencias de cada paciente. La incorporación de la toma de decisiones compartida a la práctica clínica conduce a una mayor satisfacción del paciente que puede conducir a lograr una mayor adherencia al tratamiento (38-44).

Implicaciones para la investigación

Se necesita más y mejor investigación en la evaluación de los beneficios y daños de la finerenona con respecto a los resultados micro y macrovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 para tener más confianza en el uso de este medicamento. Además, se necesita investigación que incorpore la terapia combinada con otros medicamentos preferidos para la diabetes tipo 2, como SGLT-2i y GLP-1 RA, para tener una mejor perspectiva sobre el uso de finerenona como tratamiento adicional.

Al momento se está desarrollando el estudio CONFIDENCE que investiga la seguridad, tolerabilidad y eficacia de la combinación de finerenona y empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica en etapas 2-3 (45).

Se necesitan nuevos ensayos que evalúen la seguridad y eficacia del tratamiento con finerenona que incorporen análisis que estratifiquen los resultados por sexo, raza y diferentes etapas de la ERC según eGFR y uACR. Además, se deben evaluar los efectos beneficiosos de la finerenona sobre los resultados individuales, más que sobre los resultados compuestos.

Los efectos de la finerenona sobre la calidad de vida siguen siendo inciertos debido a la escasez de evidencia sobre este tema. La progresión de la enfermedad renal puede provocar resultados que afecten la calidad de vida mediante insuficiencia renal, diálisis, trasplantes y, finalmente la muerte. Consideramos relevante explorar

los efectos de este fármaco sobre la calidad de vida, así como la perspectiva de los pacientes sobre el tratamiento con finerenona para complementar las guías de práctica clínica.

Limitaciones

Las principales limitaciones de nuestra revisión se basan en aquellas inherentes al conjunto de evidencia, donde se recuperó un número limitado de estudios con un período de seguimiento limitado, lo que dificulta estimar los efectos sobre resultados importantes de los pacientes, como la muerte.

Los resultados significativos se basan principalmente en resultados renales y resultados compuestos que, cuando se analizan individualmente, no mostraron significación estadística ni clínica. Además, el pequeño número de ensayos disponibles para el análisis limita las conclusiones que pueden derivarse de la evidencia.

Una de las fortalezas de nuestra revisión es la metodología integral y sistemática seguida para realizar nuestra revisión e informar nuestros resultados, así como la realización de una estrategia de búsqueda integral en múltiples bases de datos y métodos estandarizados para evaluar el riesgo de sesgo y la certeza de la evidencia. Finalmente, nuestra revisión se realizó de acuerdo con un protocolo previamente registrado.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

Finerenona mostró un efecto beneficioso en adultos con diabetes tipo 2 y un amplio espectro de ERC, en criterios de valoración cardiovasculares y renales compuestos.

La incorporación de finerenona como tratamiento adicional para pacientes con diabetes tipo 2 puede mitigar la progresión de la ERC.

CAPÍTULO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. 9th ed. International Diabetes Federation; 2019. IDF Diabetes Atlas.
2. Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Moreno-Banda GL, Carnalla M, Rivera JA, Romero-Martínez M, Barquera S, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Publica Mex.* 2023 Jun 13;65:s163-s168 doi: 10.21149/14832. PMID: 38060942.
3. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, 2024, vol. 47, no Supplement_1, p. S219-S230.
4. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovascular diabetology.* 2018;17(1):1-19.
5. Ezzatvar Y, García-Hermoso A. Global estimates of diabetes-related amputations incidence in 2010-2020: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2022:110194.
6. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2008;358(6):580-91.
7. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed).* 2016;352:i717.

8. Amorim RG, Guedes GDS, Vasconcelos SML, Santos JCF. Kidney disease in diabetes mellitus: cross-linking between hyperglycemia, redox imbalance and inflammation. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(5):577-587. Published correction appears in 2019;113(1):182. [PMC free article] [PubMed]
9. Elmarakby A.A., Abdelsayed R., Yao Liu J., Mozaffari M.S. Inflammatory cytokines as predictive markers for early detection and progression of diabetic nephropathy. *EPMA J.* 2010;1(1):117–129. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
10. Jaisser F., Farman N. Emerging roles of the mineralocorticoid receptor in pathology: Toward new paradigms in clinical pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2016;68(1):49–75. [PubMed] [Google Scholar]
11. Viengchareun S., Le Menuet D., Martinerie L., Munier M., Pascual-Le Tallec L., Lombès M. The mineralocorticoid receptor: insights into its molecular and (patho)physiological biology. *Nucl Recept Signal.* 2007;5 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
12. Barrera-Chimal J., Lima-Posada I., Bakris G.L., Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease—mechanistic and therapeutic effects. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(1):56–70. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
13. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;369(20):1892-1903. Published correction appears in *N Engl J Med.* 2014;158:A7255. [PubMed]
14. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J., et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547–1559. [PubMed] [Google Scholar]

15. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, Steinke W, Hartmann E, Bärfacker L, et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2014;64(1):69-78.
16. Heinig R, Gerisch M, Bairlein M, Nagelschmitz J, Loewen S. Results from Drug-Drug Interaction Studies In Vitro and In Vivo Investigating the Effect of Finerenone on the Pharmacokinetics of Comedications. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*. 2020;45(4):433-44.
17. 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. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(23):2219-29.
18. 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*. 2021;385(24):2252-63.
19. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474-84.
20. Gorriz JL, Soler MJ, Navarro-Gonzalez JF, et al. GLP-1 receptor agonists and diabetic kidney disease: a call of attention to nephrologists. *J Clin Med*. 2020;9(4):947. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]

21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed)*. 2021;372:n71.
22. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.
23. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-6.
24. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2010.
25. RStudio Team. RStudio: Integrated Development Environment for R. Boston, MA: RStudio, PBC; 2022.
26. Harrer M, Cuijpers P, Furukawa T, Ebert DD. Dmetar: companion R package for the guide 'Doing meta-analysis in R'. R package version 00. 2019;9000.
27. Katayama S, Yamada D, Nakayama M, Yamada T, Myoishi M, Kato M, et al. A randomized controlled study of finerenone versus placebo in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications*. 2017;31(4):758-65.
28. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2015;314(9):884-94.
29. Gu X, Jiang S, Yang Y, Li W. Effects of finerenone and glucagon-like peptide 1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes

- mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16(1):14.
30. Pei H, Wang W, Zhao D, et al.. The use of a novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone for the treatment of chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(16):e0254.
31. Yang P, Shen W, Chen X, et al.. Comparative efficacy and safety of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev*. 2019;24(5):637–646.
32. Cavender MA, Steg PG, Smith SC, Jr., Eagle K, Ohman EM, Goto S, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015;132(10):923-31.
33. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linssen GCM, et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(9):1607-18.
- 34.- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139(17):2022–31
- 35.- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus

Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034. PMID: 36148880; PMCID: PMC10008140.

36.- Marfella R, Prattichizzo F, Sardu C, Rambaldi PF, Fumagalli C, Marfella LV, La Grotta R, Frigé C, Pellegrini V, D'Andrea D, Cesaro A, Calabrò P, Pizzi C, Antonicelli R, Ceriello A, Mauro C, Paolisso G. GLP-1 receptor agonists-SGLT-2 inhibitors combination therapy and cardiovascular events after acute myocardial infarction: an observational study in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Jan 6;23(1):10. doi: 10.1186/s12933-023-02118-6. PMID: 38184582; PMCID: PMC10771648.

37.- Gourdy, P., Darmon, P., Dievart, F. et al. Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Cardiovasc Diabetol* 22, 79 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01798-4>

36. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S140-s57.

37.- Shi Q, Nong K, Vandvik PO, Guyatt GH, Schnell O, Rydén L, et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2023;381:e074068.

38.- Rodriguez-Gutierrez R, Gonzalez-Gonzalez JG, Zuñiga-Hernandez JA, McCoy RG. Benefits and harms of intensive glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Bmj*. 2019;367:l5887.

39. Rodriguez-Gutierrez R, Gionfriddo MR, Ospina NS, Maraka S, Tamhane S, Montori VM, et al. Shared decision making in endocrinology: present and future directions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(8):706-16.
41. Rodríguez-Gutiérrez R, Montori VM. Glycemic Control for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Our Evolving Faith in the Face of Evidence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016;9(5):504-12.
42. Tamhane S, Rodriguez-Gutierrez R, Hargraves I, Montori VM. Shared Decision-Making in Diabetes Care. *Curr Diab Rep.* 2015;15(12):112.
43. González-González JG, Díaz González-Colmenero A, Millán-Alanís JM, Lytvyn L, Solis RC, Mustafa RA, et al. Values, preferences and burden of treatment for the initiation of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors in adult patients with type 2 diabetes: a systematic review. *BMJ Open.* 2021;11(7):e049130.
44. Ruissen MM, Rodriguez-Gutierrez R, Montori VM, Kunneman M. Making Diabetes Care Fit-Are We Making Progress? *Front Clin Diabetes Healthc.* 2021;2:658817.
- 45.- 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. doi: 10.1093/ndt/gfac198. PMID: 35700142; PMCID: PMC10064838.

TABLAS DE CONTENIDO.

Tabla 1. Características demográficas y del estudio.

FIGARO, RCT	Pitt et al., 2021	USA	Finerenone (10 mg -20 mg)	placebo	<p>≥18 years T2D</p> <p>CKD Persistent moderately elevated albuminuria: UACR ≥30 to <300 mg/g (≥3.4 to <33.9 mg/mmol) and eGFR ≥25 to <90 mL/min/1.73 m² (stage 2 to 4 CKD)</p> <p>or</p> <p>Persistent severely elevated albuminuria: UACR ≥300 to ≤3000 mg/g (≥33.9 to ≤365 mg/mmol) and an eGFR ≥60 mL/min/1.73 m² (stage 1 or 2 CKD)</p> <p>Treatment with RAS inhibitor or ARB at maximum dose*</p> <p>Serum potassium ≤4.8 mmol/L</p>	7437	ACE inhibitor 3137 (42.7%); Angiotensin-receptor blockers 4212 (57.3%); Diuretic 3496 (47.6%); β-blockers 3536 (48.1%); α-blocking agents 1364 (18.6%); Calcium antagonists 3773 (51.3%) Statin 5184 (70.5%); Glucose-lowering therapy 7196 (97.9)	Median 3.4 years	Composite of incidence of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for heart failure	<p>Composite of first occurrence of kidney failure**, a sustained decrease from baseline of at least 40% in the eGFR for at least 4 weeks, or death from renal causes</p> <p>Hospitalization for any cause Death from any cause Change in UACR from baseline to month 4</p> <p>Kidney composite outcome of the first onset of kidney failure, sustained decrease from baseline of at least 57% in the eGFR for a period of at least 4 weeks, or death from renal causes</p> <p>Adverse events</p>
FIDELIO, RCT	Bakris et al., 2020	USA	Finerenone (10 mg -20 mg)	Placebo	<p>≥18 years T2D</p> <p>CKD Persistent moderately elevated albuminuria: UACR ≥30 to <300 mg/g (≥3.4 to <33.9 mg/mmol), eGFR ≥25 to <60 mL/min/1.73 m² and diabetic retinopathy</p> <p>or</p> <p>Persistent severely elevated albuminuria UACR ≥300 to ≤3000 mg/g (≥33.9 to ≤365 mg/mmol) and an eGFR ≥25 to <75 mL/min/1.73 m²)</p> <p>Treatment with RAS inhibitor or ARB at maximum dose*</p> <p>Serum potassium ≤4.8 mmol/L</p>	5734	ACE inhibitor 1942 (34.2); Angiotensin-receptor blockers 3725 (65.7); Diuretic 3214 (56.6); β-blockers 2968 (52.3%); α-blocking agents 1408 (24.8%); Calcium antagonists 3585 (63.2%); Statin 4215 (74.3); Potassium-lowering agent 136 (2.4); Glucose-lowering therapy 5524 (97.4%)	Median 2.6 years	Composite of kidney failure*** a sustained decrease of at least 40% in the eGFR from baseline for at least 4 weeks, or death from renal causes	<p>Composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for heart failure.</p> <p>Death from any cause</p> <p>Hospitalization for any cause</p> <p>Change in UACR from baseline to month 4.</p> <p>Composite of kidney failure, sustained decrease of at least 57% in the eGFR from baseline maintained for at least 4 weeks or death from renal causes</p> <p>Adverse events</p>
ARTS-DN Japan, RCT	Katayama et al., 2017	Japan	Finerenone 1.25 mg - 20 mg OD	Placebo OD	<p>Japanese patients ≥18 years T2D</p> <p>Clinical diagnosis of DN based on: Persistent very high albuminuria UACR ≥300 mg/g (≥34 mg/mmol) and eGFR (CKD-EPI) ≥30 to <90 mL/min/1.73 m² or Persistent high albuminuria: UACR of ≥30 to <300 mg/g (≥3.4 to <34 mg/mmol) and eGFR (CKD-EPI) ≥30 to <90 mL/min/1.73 m²</p> <p>Treatment with at least the minimum recommended dose of and ACEI and/or ARB</p> <p>Serum potassium ≤4.8 mmol/l</p>	96	Glucose-lowering therapy 95 (95%) RAS inhibitors 96 (100%) Diuretic 22 (22.91%) Serum lipid-reducing agents 57 (59.37%) Alpha blocking agents 8 (8.3%) Beta blockers 8 (8.3%) Calcium channel blockers 62 (64.58%)	90 days	Change in UACR from baseline to day 90	<p>Ratio of UACR at days 30, 60 and 90 to UACR at baseline</p> <p>Changes in health-related quality of life</p> <p>Change in serum potassium level</p> <p>Decrease in eGFR (measured by CKD-EPI) of ≥ 30%, ≥ 40% and ≥ 57%</p>
ARTS-DN, RCT	Bakris, et al 2015	USA	Finerenone 1.25 mg - 20 mg	Placebo	<p>T2D</p> <p>UACR ≥30mg/g and eGFR >30 ml/min per 1.73 m²</p> <p>Treatment with at least the minimum recommended dose of and RAS blocker</p> <p>Serum potassium ≤4.8 mmol/L</p>	823	Glucose-lowering therapy 745 (90.52) ACE inhibitor: 375 (45.56) Angiotensin-receptor blockers 452 (54.92%) Diuretic 564 (68.52%) Serum lipid-reducing agents 625 (75.94)	90 days	Ratio of UACR at day 90 vs at baseline	<p>Adverse events</p> <p>Change in serum potassium levels</p> <p>Incidence of serum potassium levels of 5.6 mmol/L or higher and higher than 6.0 mmol/L</p> <p>Incidence of a decrease in eGFR of ≥ 30%, ≥ 40% or ≥57%</p> <p>Change in UACR at day 30 and day 60 relative to baseline</p>

ACEI: Angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin II receptor blocker; CKD EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; DN: diabetic nephropathy; eGFR: estimated glomerular filtration rate; RAS: Renin-angiotensin-system; UACR: urinary albumin-to-creatinine ratio

*maximum dose on the manufacturer's label that did not cause unacceptable side effects

**Kidney failure: end-stage kidney disease or sustained eGFR of less than 15 ml per minute per 1.73 m² for a period of at least 4 weeks.

End-stage kidney disease: initiation of chronic dialysis (for ≥ 90 days) or kidney transplantation

***Kidney failure: end-stage kidney disease or eGFR of less than 15 ml per minute per 1.73 m²; End-stage kidney disease: initiation of long-term dialysis (for ≥ 90 days) or kidney transplantation

Table 2. Eventos adversos informados en dos o más ensayos.

Outcome	Bakris, 2015		Katayama, 2017		Bakris, 2020		Pitt, 2021	
	Finerenone n=727	Placebo n=94	Finerenone n=84	Placebo n=12	Finerenone n=2827	Placebo n=2831	Finerenone n=3683	Placebo n=3658
Any AE	386 (53)	47 (50)	40 (47.6)	6 (50)	2468 (87.3)	2478 (87.5)	3134 (85.1)	3129 (85.5)
SAE	35 (4.8)	3 (3.2)	0 (0)	0 (0)	902 (31.9)	971 (34.3)	1158 (31.4)	1215 (33.2)
SAE leading to discontinuation of trial regimen	17 (2.3)	1 (1.1)					70 (1.9)	76 (2.1)
Adverse event leading to discontinuation of trial regimen	31 (4.2)	3 (3.2)	0 (0)	0 (0)	207 (7.3)	168 (5.9)	207 (5.6)	183 (5)
Adverse event with outcome of death			0 (0)	0 (0)			79 (2.1)	100 (2.7)
Serum potassium ≥5.5 mmol/L	3 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			495 (13.5)	233 (6.4)
Hyperkalemia	8 (1.1)	0 (0)			446 (15.8)	221 (7.8)	396 (10.8)	193 (5.3)
Serious hyperkalemia					44 (1.6)	12 (0.4)	25 (0.7)	4 (0.1)
Hospitalization due to hyperkalemia					40 (1.4)	9 (0.3)	21 (0.6)	2 (0.1)
Permanent discontinuation of trial regimen due to hyperkalemia					46 (1.2)	13 (0.4)	46 (1.2)	13 (0.4)
Hypokalemia					28 (1)	61 (2.2)	42 (1.1)	88 (2.4)
Acute kidney injury					129 (4.6)	136 (4.8)	91 (2.5)	98 (2.7)
Hospitalization due to acute kidney injury					53 (1.9)	47 (1.7)	32 (0.9)	39 (1.1)
Discontinuation of trial due to acute kidney injury					5 (0.2)	7 (0.2)	9 (0.2)	3 (0.1)

Hospitalization due to acute renal failure					70 (2.5)	71 (2.5)	45 (1.2)	49 (1.3)
Discontinuation of trial due to acute renal failure					31 (1.1)	36 (1.3)	26 (0.7)	12 (0.3)
Gynecomastia					6 (0.2)	6 (0.2)	2 (0.1)	5 (0.1)
Nasopharyngitis	45 (6.18)	5 (5.3)	7 (8.3)	2 (16.7)	241 (8.5)	250 (8.8)		
Hypertension					212 (7.5)	273 (9.6)		
Anemia			1 (1.2)	0 (0)	209 (7.4)	191 (6.7)		
Peripheral edema					186 (6.6)	304 (10.7)		
Diarrhea	23 (3.1)	2 (2.1)	2 (2.3)	0 (0)	184 (6.5)	189 (6.7)		
Upper respiratory tract infection					181 (6.4)	189 (6.7)		
Glomerular filtration rate decreased	16 (2.2)	2 (2.1)	0 (0)	1 (8.3)	179 (6.3)	133 (4.7)		
Dizziness	20 (2.75)	2 (2.1)			146 (5.2)	153 (5.4)		
Bronchitis			2 (2.3)	1 (8.3)	137 (4.7)	151 (5.3)		
Constipation			3 (3.6)	1 (8.3)	131 (4.6)	163 (5.8)		
Pneumonia					128 (4.5)	181 (6.4)		

FIGURAS

Figura N.1 Diagrama de flujo de los estudios identificados e incluidos.

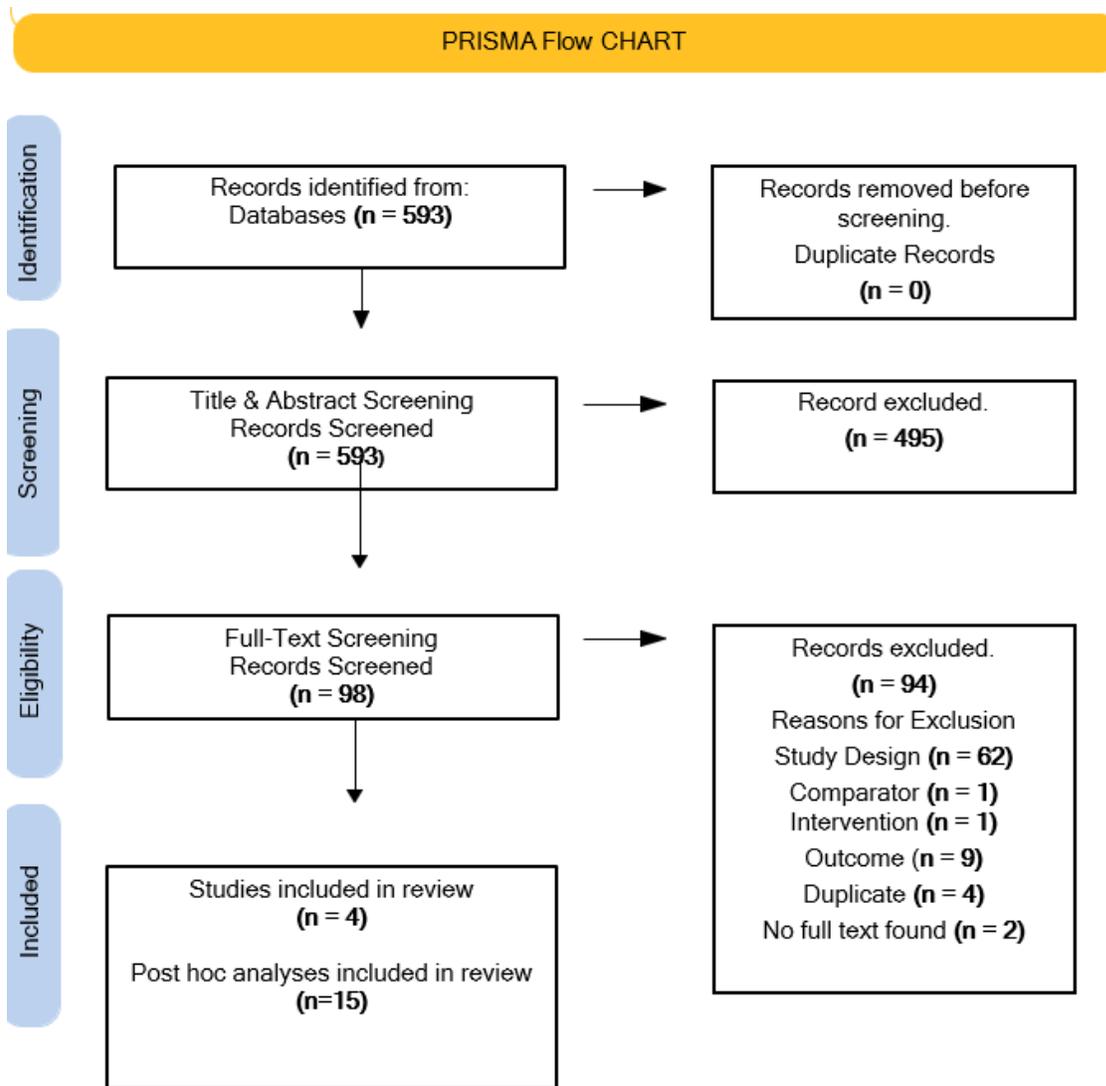
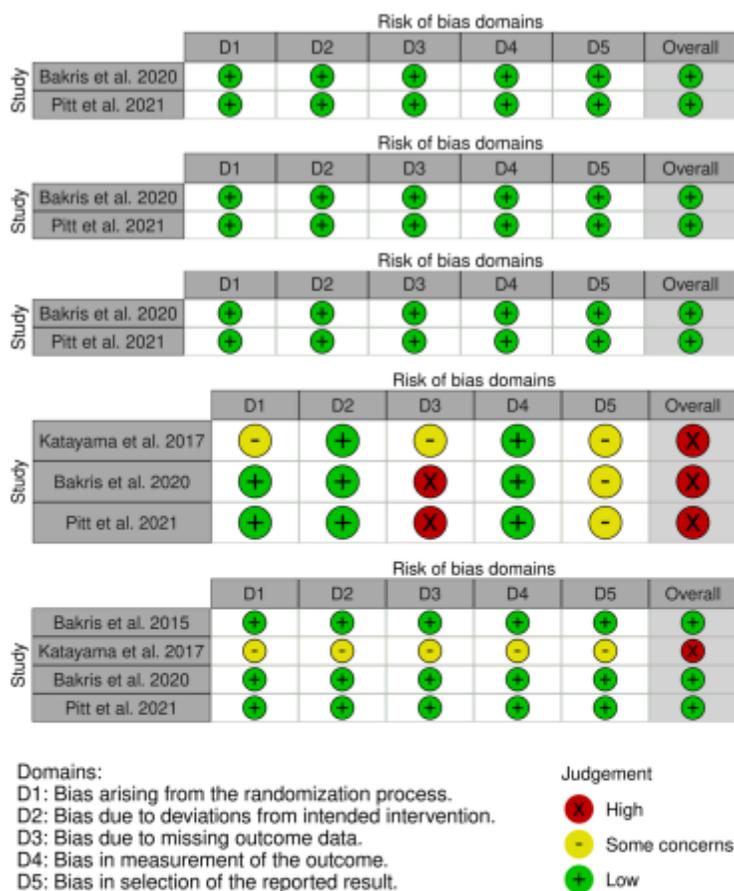
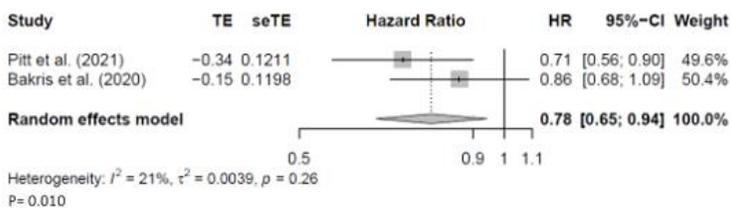
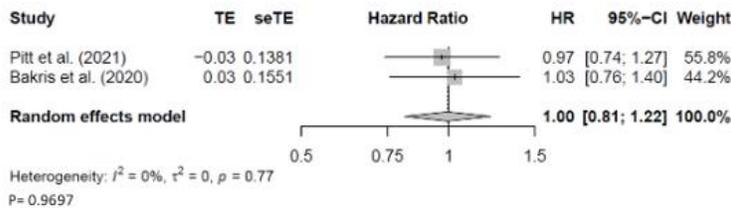
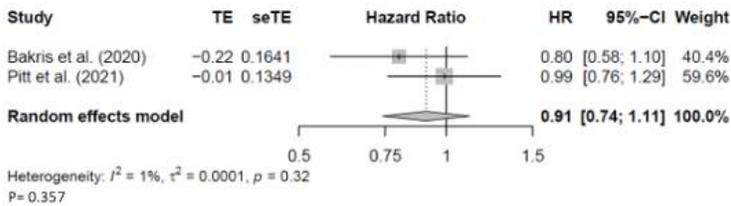
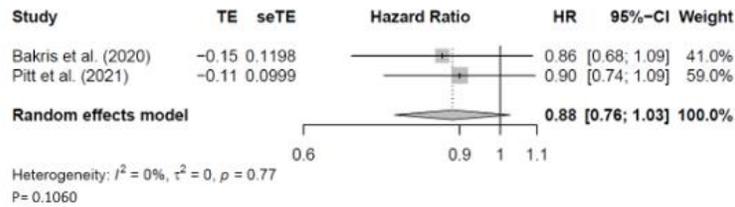
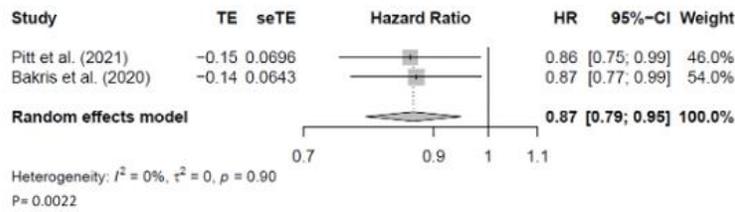


Figura N.2 Riesgo de sesgo a nivel de resultado.



Supplementary Figure 2. Risk of bias at outcome level. A) Cardiovascular composite; B) Kidney composite: first occurrence of kidney failure, sustained decrease from baseline of at least >40% in the eGFR for a period of at least 4 weeks, or death from renal causes; C) Kidney composite: first onset of kidney failure, sustained decrease from baseline of at least $\geq 57\%$ in the eGFR for a period of at least 4 weeks, or death from renal causes; D) Quality of life; E) Adverse events.

Figura N.3



Eventos adversos.

- A) Hipercalemia. B) Hipercalemia reportada por el investigador.
- C) Disminución de la tasa de filtración glomerular. D) Suspensión del medicamento en el estudio.

Figura N.4 Efectos cardiovasculares.

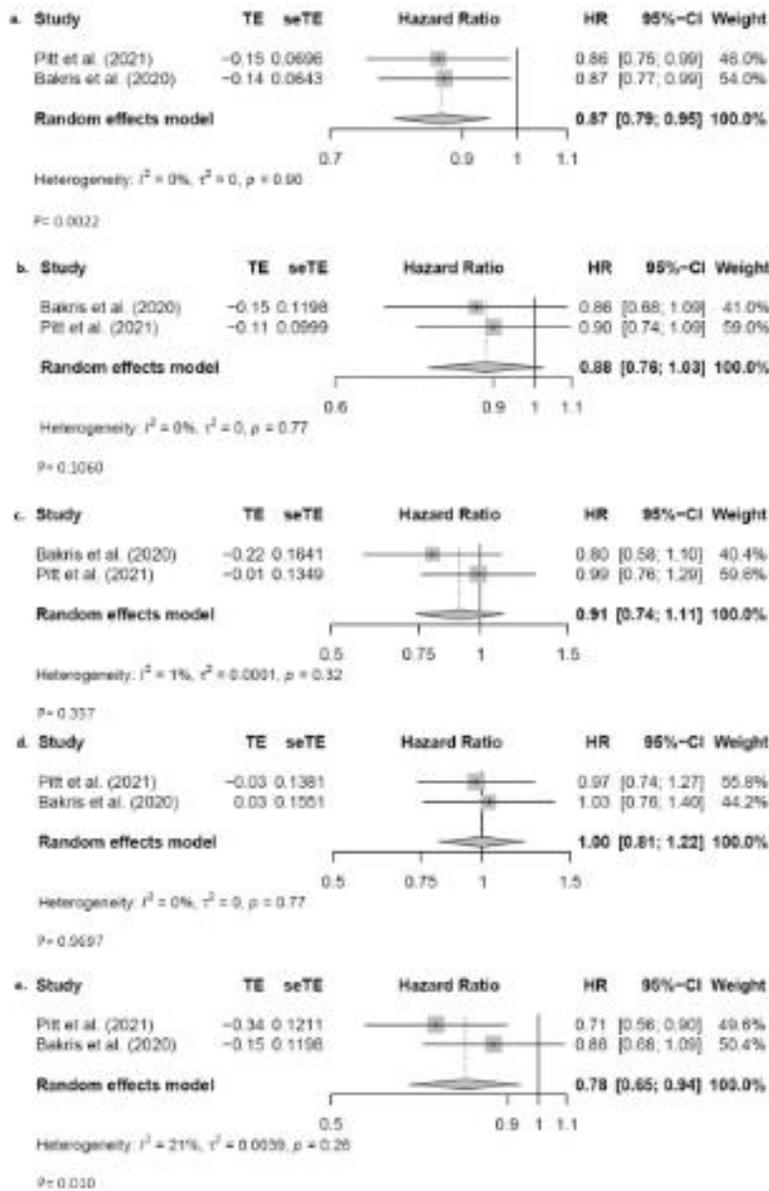
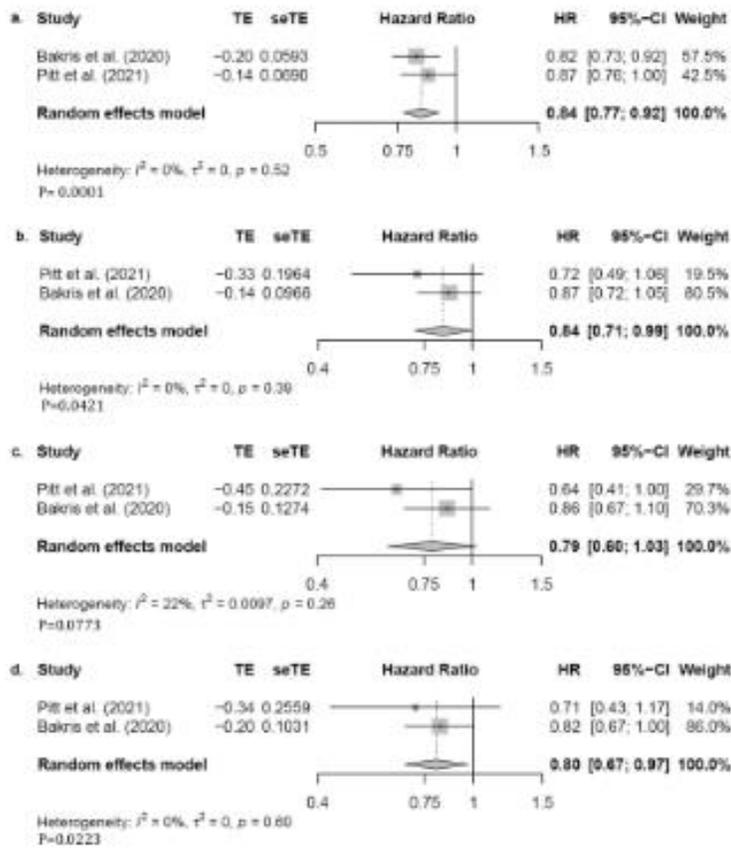


Figura N.5 Efectos Renales



RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.

Datos personales:

Nacida en la ciudad de Riobamba, Ecuador, el 30 de enero de 1991; hija de Dr. Ernesto Armando Villagómez Velastegui y Dra. Ligia Rebeca Estrada García.

Educación:

Egresada de la Universidad Central del Ecuador, grado obtenido de Médico General en 2014. Durante la carrera de medicina fui Becaria de Histología.

Especialista en Medicina Interna de la Universidad Central del Ecuador en 2021.

Mejor Egresada de la generación 2017- 2021.

Experiencia Profesional:

Médico Internista en el Hospital Alberto Correa Cornejo Quito, Ecuador.

Docente de Pregrado de la carrera de Medicina de la Universidad San Francisco de Quito.