**MEDIDAS FARMACOLÓGICAS PARA PREVENIR PROGRESIÓN DE ERC EN ESTADIOS AVANZADOS**.

Autores: Hernán Ávila- Sergio Liderman - Grupo de Trabajo en Hemodiálisis – Sociedad Argentina de Nefrología\*

\*Grupo de Trabajo en Hemodiálisis: Liderman S, Najun C, Tessey A, Pires L, Andrade L, Grizzo M, Cipres M, Pernas V, Avila H.

Background:

Las medidas que pueden ralentizar el deterioro progresivo de la función renal pueden ser divididas en higiénico-dietéticas, detección y prevención de patologías que puedan agravar el daño, prevención de iatrogenia y medidas farmacológicas.En el presente artículo se hace una revisión del rol de estas medidas para prevenir el deterioro funcional, con especial énfasis en las medidas farmacológicas.

*The measures that can slow down the progressive deterioration of kidney function can be divided into hygienic-dietetic, detection and prevention of pathologies that may aggravate the damage, prevention of iatrogenesis and pharmacological measures. This article reviews the role of these measures in preventing functional impairment, with special emphasis on pharmacological measures.*

Introducción

La progresión de la ERC se caracteriza por un descenso de la tasa de filtración glomerular a un ritmo mayor del esperado por el simple envejecimiento parenquimatoso que se estima en una pérdida de filtrado de 0.7 – 1 ml/min/1.73m2/año a partir de los 40 años.

Se puede considerar progresión del daño renal si presenta un descenso del IFG > 5 ml/min/1.73m2/año, ó >10 ml/min/1.73m2 en 5 años, mientras que descensos

Se considera una progresión acelerada de la enfermedad renal crónica (ERC) a una disminución > 25% ó >= 15 ml/min/1.73m2/año. Como ejemplo, en la nefropatía diabética se han descrito tasa de caída de filtrado glomerular de aproximadamente 12 ml/min//1.73m2/año cuando no es tratada, y de 5 ml/min/1.73m2/año cuando es tratada con bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. (3)

Es sabido que a medida que progresa el deterioro funcional de un estadío a otro aumenta tanto el riesgo de enfermedad cardiovascular como de alcanzar estadíos avanzados de ERC, siendo el principal objetivo del nefrólogo prevenir o retrasar este proceso, a la vez que se intenta manejar adecuadamente el resto de los factores de riesgo cardiovascular, y las complicaciones emergentes de la propia enfermedad renal. Para esto se requiere un diagnóstico y un tratamiento adecuado de las causas de su enfermedad renal, teniendo en cuenta los factores de riesgo, que pudieran llevarlo a estadios avanzados de la misma. Los más importantes: 1º) edad avanzada 2º) diabetes y síndrome metabólico 3º) hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular 4º) antecedentes de enfermedad renal familiar.

Las medidas que pueden ralentizar el deterioro progresivo de la función renal pueden ser divididas en higiénico-dietéticas, detección y prevención de patologías que puedan agravar el daño, prevención de iatrogenia y medidas farmacológicas. Además de estas, también deben ser tratadas las complicaciones emanadas de la propia ERC como son la anemia, la hiperuricemia, la acidosis metabólica y la alteración del estado mineral óseo, algunas de las cuales son desarrolladas en otro artículo.

**Medidas higiénico-dietéticas**

Para ello nos valemos de medidas higiénico dietéticas, que apuntan a mantener un peso saludable, cesación tabáquica, mantener la normotensión acorde a edad y patología causal, adecuado control metabólico de glucemias (preferentemente con drogas con efecto nefroprotector), y control de dislipidemias, hiperuricemia u otras alteraciones metabólicas.

Las medidas dietéticas son extensamente cubiertas en otro artículo de esta publicación. Destacamos en este punto que la obesidad está relacionada con la aparición temprana de glomerulomegalia, las alteraciones hemodinámicas del riñón hiperfiltrante y el aumento de la albuminuria, alteraciones que son reversibles con una pérdida de peso.(1) Existe suficiente evidencia para relacionar el exceso de ganancia de peso con el desarrollo de hipertensión esencial (2). La relación entre estas dos entidades fue llamada por algunos autores obesidad-hipertensión.

La función anormal del riñón juega un rol en esta entidad como causa, y como consecuencia. En su rol causal, los pacientes con obesidad-hipertensión presentan un aumento de la reabsorción tubular de sodio, reducción de la natriuresis, lo que lleva a un aumento de la presión de filtración para lograr el balance entre ingreso y egreso de sodio. Como consecuencia de la hipertensión inducida por obesidad, el estrés generado en los capilares glomerulares generará albuminuria, aumento de formación de matriz extracelular, inflamación y finalmente fibrosis.

A modo de síntesis respecto a la relevancia de las medidas higiénico-dietéticas, una revisión sistemática mostró que dietas ricas en potasio reducen el riesgo (OR=0.78; IC95% 0.65 - 0.94), al igual que el aumento del consumo de vegetales (OR= 0.79; IC95% 0.70 - 0.90), y la actividad física (OR, 0.82; 0.69 - 0.98); el consumo de sal aumentaba el riesgo (OR, 1.21; IC95% 1.06 - 1.38). El hábito tabáquico actual o previo también actúa como factor de riesgo (OR, 1.18; IC95% 1.10 - 1.27). Un dato que los pacientes agradecerán es que comparado con el no consumo, consumir cantidades moderadas de alcohol resultaron en una reducción del riesgo(RR 0.86;IC95% 0.79 - 0.93).(4)

**Prevención de patologías que puedan deteriorar la función renal**

Los pacientes renales son susceptibles a múltiples complicaciones, entre ellas las infecciosas, y no pocas veces un cuadro agudo puede exacerbar el deterioro funcional, requiriendo en ocasiones terapia renal sustitutiva, situación de la cual puede salir con recuperación de la función basal, recuperación parcial, o ser el motivo del ingreso a diálisis crónica.

Resulta por ende aconsejable estar atentos a la prevención de patologías que puedan desencadenar un deterioro funcional mayor, y efectuar las inmunizaciones pertinentes para prevenir estas situaciones.

**Prevención de iatrogenia**

Los pacientes portadores de ERC deben ser advertidos de que el uso inadecuado o no prescripto de ciertas medicaciones como ser AINEs o antibióticos, pueden ser causa de un mayor deterioro funcional.

Una situación frecuente en pacientes que tienen una elevada carga de morbilidad cardiovascular se suscita cuando es requerido efectuar estudios con contrastes yodados (cinecoronariografías, tomografías, etc). Si bien algunos autores consideran que en la actualidad con el uso de contrastes menos nefrotóxicos la incidencia de daño renal agudo es baja (5), en pacientes potencialmente susceptibles (diabéticos, mieloma, añosos, enfermedad renal preexistente con IFG < 30 ml/min) el consenso actual es que el uso de contraste debe ser juicioso, evitado si la situación no lo amerita, y los riesgos deben mitigarse.

Las guías de consenso de la AC/NKF 2020 consideran que debe diferenciarse la incidencia de IRA ocasionada por la acción directa del contraste endovenoso, de la relacionada al uso de contraste (en donde existe una relación temporal, pero no necesariamente causal). Consideran candidatos a profilaxis con infusión de fluidos a los pacientes con IFG < 30, mientras que en el rango 30-44 sólo cuando se den situaciones de riesgo, y a consideración del médico tratante.

 El esquema propuesto consiste en la administración de solución salina isotónica, iniciando típicamente 1 hora antes del estudio, y continuando 3–12 hs después del mismo. El volumen a administrar puede reglarse como un volumen fijo (p ej 500 mL antes y después) o ajustado al peso del paciente (1–3 mL/kg /h) Tiempos de infusión más prolongados parecen mostrar menor riesgo de IRA. El uso de bicarbonato como solución no mostró ventajas, y los resultados fueron similares (6). El uso de N-acetil-cisteína como profilaxis no mostró efectividad en un estudio prospectivo reciente, por lo que no se considera una recomendación útil (7). Siempre que sea posible, se deben discontinuar AINEs, IECA o ARA2. Cabe mencionar que algunos trabajos también hacen referencia a cierto rol protector de las estatinas en altas dosis frente al riesgo de nefropatía por contraste.

**Medidas farmacológicas para prevenir la progresión**

Bloqueo del SRAA

Además de las medidas higiénico-dietéticas, el control tensional, y en particular el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se han convertido desde hace un tiempo en la piedra angular de la prevención en la ERC. Las guías KDIGO establecen la conveniencia de utilizar alguna de estas opciones en pacientes hipertensos con ERC con moderado aumento de la albuminuria tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos (8), utilizando la mayor dosis aprobada que sea tolerada por el paciente.

Independientemente de su efecto antihipertensivo, estos grupos terapéuticos han demostrado ser efectivos como antiproteinúricos. El efecto deletéreo de la proteinuria queda claramente plasmado en un metaanálisis que incluyó 21688 pacientes de diferentes cohortes de ERC establecida, y evidenció que un índice albuminuria/creatininuria entre 30 y 299 mg/gCreat presentaba un riesgo relativo de 2.9 para desarrollo de enfermedad renal terminal, el cual aumentó a 7.7 cuando el rango fue de 300 a 999 mg/gCreat, y a 15 cuando el índice era >= 1000 mg/gCreat. La proteinuria no sólo es un factor de riesgo renal, sino también cardiovascular.

El beneficio del bloqueo del SRAA parece ser más aparente en nefropatías proteinúricas, si bien algunos trabajos con IECAs mostraron reducción de proteinuria sin estabilización de la función renal y otros no lograron demostrar ni reducción de la proteinuria ni estabilización funcional [UKPDS Study Group (1998), Estacio et al (1998), Bakris et al (1996), MICRO-HOPE, Otros estudios como el REIN mostraron cierta estabilización de la función renal, pero fallaron en demostrar outcomes duros como el riesgo de ingreso a diálisis. Con el advenimiento de los ARA2 en los 90 surgen trabajos como el MARVAL que mostraron mayor tasa de normalización de la albuminuria en pacientes diabéticos tipo 2 con valsartán (29.9%) que con amlodipina (14.5%). El estudio IDNT que randomizó 1715 pacientes DBT2 a tratamiento con irbesartán comparado con amlodipina y con placebo midió como outcome primario el tiempo hasta duplicación de la creatinina, necesidad de diálisis, trasplante o muerte renal. El riesgo de alcanzar este outcome primario con irbersartán fue 19% que con placebo y 23 % menor que con amlodipina. Para el riesgo de duplicar la creatinina el riesgo con irbersartán fue 29% menor que con placebo y 39% menor que con amlodipina. Finalmente, el riesgo de ERCT con irbesartán se redujo 17 y 24% respectivamente. Otro trabajo pivotal, también en población diabética, fue el RENAAL, en el que el outcome primario fue requerimiento de diálisis o trasplante comparando el uso de losartán solo o combinado con otros agentes antihipertensivos, y evidenció una reducción del riesgo del outcome combinado de 16% respecto a placebo. (10)

En síntesis, el bloqueo del SRAA resulta ser eficaz intentar disminuir la pérdida de proteínas en las nefropatías proteinúricas (más significativo la nefropatía diabética) al reducir la presión intraglomerular y con ello disminuir la proteinuria entre un 30% y 40%. Teniendo como objetivo una TA de 130/80 y de 120/70 en pacientes diabéticos o con proteinuria mayor a 1 g / 24 hs.

En general, un buen control de la TA utilizando alguna de estas drogas, tiene el potencial de reducir sustancialmente el ritmo de deterioro de la función renal.

Sin embargo el uso de los IECA/ARA II, pueden producir un descenso agudo de la TFG, mediante mecanismos hemodinámicos, habitualmente de un 20%. Este descenso, y el riesgo de hiperkalemia puede limitar su uso en los pacientes que estén cercanos a requerir diálisis. En estos casos suspender o reducir la dosis de IECA/ARA II en la ERCA puede en ciertas circunstancias, aportar un tiempo muy valioso para la preparación de la diálisis si se pueden reemplazar por otros fármacos que controlen los problemas de HTA o trastornos cardiovasculares si los hubiera.

Ambos grupos de drogas se consideran igualmente efectivas en esas funciones, la única diferencia es que los IECA provocan una considerable incidencia de tos, que limita su efecto.

Están formalmente contraindicados en casos de estenosis de arteria renal o casos de lesiones vasculares distales difusas graves, ya que pueden deteriorar seriamente el FG.

Como regla general, se aconseja controlar la función renal, 7 a 10 días después de iniciado el tratamiento.

**Antagonistas de receptores de mineralocorticoides (ARM)**

Existe abundante literatura que sustenta la participación de la aldosterona en la génesis y progresión de la ERC. Su principal secretagogo es la angiotensina II. En sujetos tratados con iECA o ARA2 se describe un fenómeno llamado “escape de la aldosterona”, que en pacientes con ERC puede alcanzar un 50%. Las causas de este escape parecen relacionarse con aumentos de la kalemia o de la ACTH, una disminución del péptido atrial natriurético o una falta de inhibición de receptores AT1.

Además de sus efectos tubulares sobre la reabsorción de sodio y la eliminación de potasio, la aldosterona tiene también actividad sobre la mácula densa donde aumenta la producción de óxido nítrico con atenuación del feedback túbulo-glomerular (es decir, reduce la respuesta vasoconstrictora de la arteriola aferente) y a su vez, al aumentar la reabsorción de sodio induce vasodilatación de la aferente. Además de estos efectos túbulo glomerulares, contribuye a mecanismos vasculares sistémicos que conducen a remodelamiento, fibrosis y aumento de la rigidez arterial. La activación de receptores de mineralocorticoides vasculares conduce a HTA, daño de órganos diana, disfunción vascular coronaria y fibrosis cardíaca. Asimismo, produce alteraciones en la función podocitaria, y a señales pro inflamatorias y fibróticas del intersticio.

Debido al fenómeno de escape, existen pacientes que no reducen la proteinuria a pesar del tratamiento con iECA o ARA2, o que presentan un ascenso de la proteinuria después de una respuesta inicial satisfactoria.

El uso de ARM puede por lo tanto ofrecer un efecto adicional no sólo por su efecto antihipertensivo y antiproteinúrico, sino también por sus efectos beneficiosos sobre el remodelamiento miocárdico, reduciendo la producción de matriz extracelular y la fibrosis miocárdica en los pacientes con insuficiencia cardíaca (estudio RALES) (12) e incluso reduciendo los niveles de NT-proBNP (13). El estudio EMPHASIS-HF (14) fue suspendido prematuramente por haberse alcanzado los objetivos, demostrando que eplerenona reducía el riesgo de muerte y hospitalización en pacientes con falla sistólica y sintomatología moderada.

Una limitación para el uso de estas drogas es obviamente el riesgo de hiperkalemia que obliga a su suspensión o reducción en un importante número de casos. En el caso de la espironolactona, por tratarse de un esteroide, tiene también efecto anti testosterónico, pudiendo ocasionar ginecomastia, sensibilidad mamaria y feminización. Desde un punto de vista positivo, este efecto es aprovechado como tratamiento del acné y el sindrome de ovario poliquístico. La eplerenona, si bien también es un esteroide, es más selectivo con mínima afinidad por los receptores androgénicos y de progesterona, lo que reduce los efectos adversos de este tipo, pero presenta una potencia 20-40 veces menor que la espirinolactona sobre los receptores mineralocorticodeos. (15)

Una nueva generación de ARMs son no esteroideos, consistiendo en una cadena principal de dihidropiridina sin actividad sobre los canales de calcio de tipo L a nivel de músculo, y sin inducir hiperkalemia. Si bien el motivo por el cual no aumentan los niveles de potasio no están aún claros, pero parece estar relacionado con una diferente interacción con el receptor, vida media más corta, y una distribución tisular más amplia. De estos, la finerenona ha suscitado especial interés en el grupo de pacientes con enfermedad renal diabética. La menor tendencia a la hiperkalemia fue probada en el estudio ARTS (16) que demostró que en pacientes diabéticos con y sin enfermedad renal, con o sin falla cardíaca, el riesgo de kalemias > 5.6 mEq/L fue menor que con espironolactona (5.3% vs 10.9%).

El estudio Fidelio, que incluyó pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía (estadio I-A3, estadio 2 -A2/3, estadio 3 y hasta iFG > 25 con albuminuria 2/3) cuyo outcome primario era renal de tipo duro (tiempo hasta ERC5d, caída > 40% del IFG en forma sostenida o muerte renal), y los secundarios cardiovasculares (tiempo hasta muerte CV, IAM no mortal, ACV no mortal u hospitalización por falla cardíaca).

Los criterios de inclusión para el estudio Fígaro fueron los mismos que Fidelio, con la diferencia que los outcomes secundarios de uno son los primarios en este, y viceversa.

En el estudio FIDELIO los pacientes tratados con finerenona tuvieron menor incidencia del desenlace primario renal con un NNT de 29 a 3 años para prevenir 1 evento, a la vez que tuvieron menor frecuencia del evento compuesto cardiovascular secundario con un NNT de 42 a 3 años, a la vez que tuvieron menor proteinuria. Por su parte, en FIGARO, donde el compuesto renal era el outcome secundario, La incidencia de ERCT fue menor con finerenone (32 vs 49 ptes) arrojando un HR de 0.64, [IC 0.4 a 0.955] y la reducción del cociente albuminuria / creatininuria fue 32% mayor en el grupo de finerenone que en el placebo.

FIDELITY es un análisis preespecificado posterior que conjuga a los pacientes de ambos estudios. En relación al desenlace renal, finerenone redujo el riesgo de descenso de TFGe ≥57% en un 23% (5.5% vs. 7.1%. HR 0.77 (IC 95% 0.67-0.88); p=0.0002 y con un NNT=60, sin observarse una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad asociada a causa renal.

La ocurrencia de hiperkalemia fue algo mayor para el grupo tratado 14% para finerenone vs 6.9% (HR 0.86; IC 95%, 0.78-0.95; p=0.0018); sin embargo la hiperkalemia que llevó a suspensión del medicamento fue menor: 5.5% para finerenone vs 7.1% en el grupo placebo (17)

Estos hallazgos nos llevan a pensar seriamente en la relevancia de utilizar esta familia de medicamentos en particular en pacientes con nefropatía diabética y/o con insuficiencia cardíaca.

**Inhibidores del cotransportador Na/Glu 2 - iSGLT2**

En los últimos 5 años el manejo de la nefropatía diabética cambió dramáticamente con el advenimiento de lo**s iSGLT2**, Los trabajos para testear outcomes cardiovasculares en esta familia de drogas, mostró entre los outcomes secundarios una reducción del riesgo de progresión de la ERC, de la albuminuria, o de desarrollar albuminuria de novo (EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 - VERTIS-CV - SCORED), lo que llevó a trials donde el outcome primario fuera renal (CREDENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY). La evidencia a favor del uso de estas drogas en pacientes diabéticos tipo 2 han convertido a estas drogas en una piedra fundamental en el tratamiento de estos. Las guías American Diabetes Association 2021-Standards of Care recomiendan usar iSGLT2 como tratamiento de primera línea en la enfermedad renal diabética con albuminuria (mientras que GLP1-RA o iSGLT2 pueden ambos ser opciones de primera línea en pacientes sin albuminuria), en conjunto con los bloqueantes del SRAA (asociando o no un ARM). En términos de poder nefropotector, los iSGLT2 superaron a los inhibidores de la dipetidil peptidasa 4 (DPP4i)

Existe evidencia de que otros grupos de pacientes ERC, en particular cuando existe albuminuria, podrían beneficiarse con estas drogas por sus importantes efectos antiproteinúrico y antifibrotico. Además, por sus beneficios sobre la función miocárdica, han demostrado ser efectivos en el manejo de los pacientes con hipervolemia, disfunción cardíaca y enfermedad renal.

El uso de iSGLT2 ha mostrado beneficios en los pacientes diabéticos tipo 2 con ERC, por lo que las normas KDIGO 2022 han extendido su uso a pacientes con IFG >= 20 ml/min y expresaron la no necesidad de suspender por debajo de estos límites en tanto el paciente se encuentre bajo estricto control.

Aún bajo tratamiento óptimo con cambios en estilo de vida, metformina, bloqueo del SRAA e iSGLT2, el riesgo de sufrir un outcome adverso renal puede seguir siendo elevado. Por ejemplo, en el CREDENCE, los pacientes con bloqueo del SRAA + canaglifozina presentaron eventos adversos de 43.2 ev / 1000 ptes-año. En el trabajo FIDELIO-DKD los pacientes que recibían bloqueo del SRAA + finerenona alcanzaron el outcome primario en 75.9 ev/1000 ptes-año. Estos ejemplos demuestran que el riesgo residual de progresión de la ERC o de muerte sigue siendo elevado a pesar de estas nuevas estrategias.(18)

**Glucagon-like peptide-1 receptor antagonist - (aGLP1-RA)**(18)

Estos fármacos que actúan a nivel del sistema de las incretinas, han mostrado al igual que los iSGLT2 importantes efectos protectores cardiovasculares.

Los estudios que muestran su efecto a nivel renal provienen de distintos tipos de estudios. Por un lado los que muestran efectos sobre marcadores subrogantes entre los outcomes secundarios (cambios en la albuminuria, o en la categoría de la misma, o en cambios en la velocidad de caída del filtrado), aquellos que muestran outcomes intermedios (duplicación de la creatinina, reducción > 57% del IFG, o cambios de categoría en estadío de ERC), y aquellos que miden outcomes “duros” (desarrollo de ERC5d, trasplante renal o muerte renal). Por otra parte, estudios del tipo “Real World Evidence Trials” suelen medir un combinado de eventos renales.

Dentro de los primeros, estudios en fase 2-3 que mostraron potenciales beneficios renales fueron HARMONY-8 (albiglutide vs sitagliptina), LIRA-RENAL (liraglutide vs placebo), AWARD-7 (dlaglutide vs insulina) y PIONEER 5 (semaglutide vs placebo). De ellos, AWARD7 mostró una aparente reducción en el ritmo de caida del IFG, mientras PIONER-5 mostró reducción en la albuminuria o de aparición de la misma.

Los estudios de tipo “Real World Evidence” con cohortes más numerosas aportaron más evidencia. Pasternak con el registro escandinavo compararon outcomes duros (terapia sustitutiva, muerte renal, hospitalización por causas renal) en nuevos usuarios de GLP1-RAs matcheadoscon nuevos usuarios de DPP4i y efectuaron un score de propensión, encontrando una reducción de riesgo de 24% para el outcome combinado renal. La base de datos del US Veterans Affairs analizó un compuesto cardio-renal (reducc >50% IFG, ERCT, muerte cardiovascular) comparado por propensity-score GLP1-RAs vs iSGLT2, DPP4i y sulfonilureas. Desde el punto de vista cardiovascular no encontraron diferencia entre GLP1-RAs y iSGLT2, mientras que DPP4 y sulfonilureas mostraron mayor riesgo.

En el estudio LEADER (liraglutide vs placebo) se evidenció mayor beneficio en la prevención de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes con IFG < 60 que en los que tenían mejor tasa de filtrado glomerular, lo cual no se pudo demostrar en el estudio SUSTAIN-6 (seraglutide), en donde el beneficio fue similar para todos los estratos de función renal, con o sin complicaciones microvasculares excepto por neuropatía.

Hallazgos similares se pueden observar en REWIND Y PIONER 6, por lo que en conjunto se puede afirmar que el beneficio cardiovascular se mantiene independientemente de la función renal basal, e incluso podría ser mayor en pacientes con función renal más deteriorada.

Con respecto a la evolución de la enfermedad renal diabética, ELIXA (lixisenatide) mostró reducción de albuminuria y de aparición de albuminuria cuando se ajustó por HbA1c. LEADER además de mostrar beneficios en relación a la albuminuria, mostró un slope levemente menor en la caída del IFG, en particular en pacientes más vulnerables con ERC estadío 3. En SUSTAIN 6 la semaglutida oral mostró una caída inicial del IFG con un plateau posterior, muy similar al efecto obtenido con los iSGLT2.

El único estudio diseñado para evaluar el efecto de los GLP1 en outcomes renales primarios fue FLOW, con semaglutide oral, incluyendo pacientes con IFG 50-75 + RAC 300-5000 mg/gCr, o bien IFG 25-50 + RAC 100-5000 mg/gCr. Los pacientes deberían estar en tratamiento con máxima dosis tolerada de iSRAA, y algunos de ellos en tratamiento con iSGLT2. Este ensayo fue detenido en octubre 2024 por decisión del comité de datos, por haberse demostrado eficacia antes de alcanzar el tiempo especificado, si bien aún no se conocen los datos por encontrase cegados hasta tanto se cierre el mismo.

Bibliografía

1. Eknoyan, G. (2011). Obesity and chronic kidney disease. *Nefrología (English Edition)*, *31*(4), 397-403.
2. J.E. Hall, J.J. Kuo, A. Silva, et al.: Obesity, hypertension, and renal disease - Curr Opin Nephrol Hypertens, 12 (2003), pp. 195-200
3. T.W. Kurtz: False claims of blood pressure-independent protection by blockade of the renin angiotensin aldosterone system? - Hypertension, 4 (2003), pp. 193-196
4. Kelly JT, Su G, Zhang L, Qin X, Marshall S, González-Ortiz A, Clase CM, Campbell KL, Xu H, Carrero JJ. Modifiable Lifestyle Factors for Primary Prevention of CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Soc Nephrol. 2021 Jan;32(1):239-253.
5. Ehrmann S, Aronson D, Hinson JS. Contrast-associated acute kidney injury is a myth: yes. Intensive Care Med. 2018;44(1):104–106
6. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, et al. Use of intravenous iodinated contrast media in patients with kidney disease: consensus statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. Radiology. 2020;294(3):660–668.
7. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. N Engl J Med 2018;378(7):603–614
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2021;99(3S):S1–S87
9. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. Kidney Int. 2011;79(12):1331-40.
10. Brenner B, Zagrobelny J: Clinical renoprotection trials involving angiotensin II-receptor antagonists and angiotensin-converting-enzyme inhibitors - Kidney International, Vol. 63, Supplement 83 (2003), pp. S77–S85
11. E. Morales, V.G. Millet, J. Rojas-Rivera, et al.: Renoprotective effects of mineralocorticoid receptor blockers in patients with proteinuric kidney diseases. Nephrol Dial Transplant., 28 (2013), pp. 405-412
12. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). Circulation 2000;102:2700-2706
13. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2001;37:1228-1233
14. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011 Jan 6;364(1):11-21
15. Vodošek Hojs N, Bevc S, Ekart R, Piko N, Petreski T, Hojs R. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease. Pharmaceuticals (Basel) 2021; 14:561.
16. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, Gheorghiade M, Filippatos G, Krum H, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: A randomized, double-blind trial. Eur Heart J 2013; 34:2453-63.
17. Daza-Arnedo Rodrigo, Rico-Fontalvo Jorge, Aguilar-Salcedo Nataly, Alfaro Mercedes, Navas-Torrejano Diana, Cardona-Blanco Maria X, Uparella-Gulfo Isabela, Raad-Sarabia Maria\* and Abuabara-Franco Emilio: Finerenone y su papel en aa Enfermedad Renal Diabetica. Estado Del Arte - Archivos de Medicina - ISSN: 1698-9465 - (<https://www.itmedicalteam.pl/articles/finerenone-y-su-papel-en-la-enfermedad-renal-diabtica-estado-del-arte.pdf>)
18. Mosenzon Ofri, Schchter Meir, Libowitz Gil: Kidney otucomes with glucagon-like Peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes. Adv Chronic Kidney Dis. 2021; 28(4):347-360