Tratamiento del síndrome cardiorrenometabólico en personas mayores con enfermedad renal crónica: evidencia y fragilidad

José Luis Herrera-Acevedo [a]

a. Médico especialista en Nefrología. Maestro en Didáctica de las Ciencias de la Salud. University Health Network, Toronto, Canadá. ORCID: https://orcid.org/0009-0004-7366-2889

10.22517/25395203.26523

Resumen

El síndrome cardiovascular-renal-metabólico reconoce la interacción entre las alteraciones metabólicas, la enfermedad renal crónica y la enfermedad cardiovascular, y plantea un abordaje terapéutico integrado. Sin embargo, su aplicación en personas mayores requiere considerar la heterogeneidad clínica, la fragilidad, el estado nutricional y la carga farmacológica. Esta revisión narrativa examina la evidencia sobre la eficacia y la seguridad de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y la finerenona, con especial atención a la representación de las personas mayores con enfermedad renal crónica y a los métodos utilizados para evaluar la fragilidad. Los ensayos clínicos y sus análisis secundarios respaldan los beneficios cardiorrenales de estos tratamientos en poblaciones seleccionadas. No obstante, los análisis por edad y fragilidad suelen realizarse por separado, y esta última se ha evaluado frecuentemente mediante índices de acumulación de déficits construidos a partir de variables basales, sin validación independiente de sus componentes específicos. La representación limitada de personas con fragilidad avanzada, dependencia funcional o desnutrición restringe la extrapolación de los resultados. Asimismo, persisten incertidumbres sobre los beneficios clínicos de las combinaciones farmacológicas, su tolerabilidad en el contexto de la polifarmacia y las consecuencias funcionales de los cambios en la composición corporal. La edad cronológica y la acumulación de déficits no deben considerarse equivalentes a la fragilidad clínica. La individualización terapéutica requiere integrar los beneficios demostrados, los riesgos potenciales, el estado funcional, la reserva nutricional y las

prioridades de cada persona. Se necesitan investigaciones que incorporen evaluaciones estandarizadas de la fragilidad y desenlaces funcionales para orientar las decisiones terapéuticas en esta población.

Palabras clave: Síndrome cardiorrenal; Enfermedad renal crónica; Adulto mayor; Fragilidad; Polifarmacia; Tratamiento farmacológico.

Introducción

El síndrome cardiovascular-renal-metabólico (SCRM) reconoce la interacción entre la adiposidad disfuncional, las alteraciones metabólicas, la enfermedad renal crónica (ERC) y la enfermedad cardiovascular como un continuo de riesgo organizado en estadios del 0 al 4. La ERC se incorpora desde etapas anteriores a la manifestación de la enfermedad cardiovascular. El propósito de este modelo es superar la atención fragmentada y coordinar la prevención del daño renal y cardiovascular (1). La actualización terapéutica propone seleccionar, según las indicaciones clínicas, el bloqueo del sistema renina-angiotensina, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), la finerenona y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Aunque los beneficios individuales de estos tratamientos están respaldados por ensayos clínicos y algunas combinaciones reducen adicionalmente la albuminuria, persisten interrogantes sobre los desenlaces clínicos asociados al uso simultáneo de más de dos clases farmacológicas, así como sobre la adherencia, la satisfacción y la carga farmacológica (2).

La edad avanzada introduce una heterogeneidad que no puede resumirse mediante la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe), la albuminuria o el número de diagnósticos. Las personas de la misma edad y con el mismo estadio de enfermedad renal pueden diferir considerablemente en autonomía, reserva funcional, estado nutricional y capacidad para mantener un régimen terapéutico complejo. El consenso latinoamericano sobre enfermedad cardiometabólica-renal reconoce la necesidad de individualizar las recomendaciones poblacionales y plantea objetivos tensionales menos estrictos para las personas mayores de 80 años o que viven con fragilidad, aunque no establece una evaluación instrumental sistemática de esta última (3). Esta consideración también está presente en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de 2024 (4).

En este contexto, la selección del tratamiento en personas mayores con ERC requiere valorar conjuntamente la evidencia sobre sus beneficios cardiorrenales, los riesgos asociados y las particularidades funcionales y nutri-

cionales de esta población. Por ello, es necesario examinar tanto los resultados de eficacia y seguridad de las principales intervenciones farmacológicas como las limitaciones de la evidencia disponible en personas con fragilidad, dependencia funcional o elevada carga terapéutica.

Materiales y métodos

Términos y estrategia de búsqueda:

Se realizó una revisión narrativa mediante una búsqueda bibliográfica dirigida exclusivamente en PubMed. La búsqueda inicial se llevó a cabo entre junio y septiembre de 2026 y se actualizó de forma dirigida en octubre del mismo año. Se emplearon términos relacionados con enfermedad renal crónica («chronic kidney disease», «diabetic kidney disease»), fragilidad («frailty», «frailty index», «Clinical Frailty Scale», «sarcopenia»), intervenciones farmacológicas («SGLT2 inhibitors», «dapagliflozin», «empagliflozin», «GLP-1 receptor agonists», «semaglutide», «finerenone») y edad avanzada («older adults», «aged», «elderly»).

La búsqueda se estructuró en bloques temáticos correspondientes a inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), finerenona, composición corporal y polifarmacia o desprescripción. Se combinaron los términos mediante los operadores booleanos AND y OR. Entre las estrategias utilizadas se incluyeron: («chronic kidney disease» OR «cardiovascular-kidney-metabolic syndrome») AND («older adults» OR «frailty» OR «frailty index») AND («SGLT2 inhibitors» OR «GLP-1 receptor agonists» OR «finerenone»); y («chronic kidney disease» OR «cardiovascular-kidney-metabolic syndrome») AND («polypharmacy» OR «body composition» OR «frailty»). Además, se efectuaron búsquedas específicas por el nombre de ensayos clínicos relevantes. La actualización de octubre permitió incorporar el análisis post hoc de SELECT según fragilidad (Ostrominski et al., 2026), que no formaba parte de la selección inicial, y un análisis adicional de fragilidad de FINEARTS-HF (Butt et al., 2025), ensayo cuyos resultados sobre polifarmacia ya se habían considerado en la revisión.

Criterios de selección de las publicaciones:

Se consideraron ensayos clínicos aleatorizados y sus análisis secundarios, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios observacionales, guías de práctica clínica y documentos de consenso pertinentes para el tratamiento cardiovascular-renal-metabólico. Se seleccionaron publicaciones que aportaran información sobre eficacia, seguridad, fragilidad, composición corpo-

ral o polifarmacia. También se incluyeron investigaciones en poblaciones cardiovasculares o metabólicas que permitieran examinar las limitaciones de extrapolar sus resultados a personas mayores con enfermedad renal crónica (ERC), así como publicaciones fundamentales para la conceptualización y evaluación de la fragilidad. Se excluyeron los estudios exclusivamente pediátricos, las investigaciones preclínicas, las publicaciones ajenas a los objetivos de la revisión y los registros duplicados o las publicaciones redundantes que no aportaran información adicional.

La identificación y selección de las publicaciones estuvieron a cargo de un único autor, quien revisó los títulos, los resúmenes y los textos completos según su pertinencia clínica y metodológica. Para la selección se consideraron el diseño de los estudios, las características de las poblaciones, la representación de personas mayores y los instrumentos empleados para evaluar la fragilidad. Los hallazgos se organizaron por clase farmacológica y se analizaron cualitativamente a partir de seis dimensiones: 1) eficacia cardiovascular y renal; 2) seguridad y tolerabilidad; 3) características de las poblaciones y representación de personas mayores; 4) evaluación de la fragilidad y limitaciones de los instrumentos utilizados; 5) desenlaces funcionales, estado nutricional y composición corporal; y 6) aplicabilidad clínica en contextos de multimorbilidad, polifarmacia y vulnerabilidad geriátrica. Asimismo, se diferenciaron los desenlaces clínicos de los marcadores subrogados y se identificaron las estimaciones procedentes de análisis secundarios. No se realizó un metaanálisis ni una evaluación sistemática del riesgo de sesgo, en consonancia con el carácter narrativo de la revisión.

Resultados

Fragilidad: medir antes de extrapolar

El fenotipo de Fried conceptualiza la fragilidad física mediante cinco componentes: pérdida involuntaria de peso, agotamiento, debilidad de prensión, lentitud de la marcha y baja actividad física. La presencia de tres o más componentes indica fragilidad. En la cohorte original, la fragilidad, la comorbilidad y la discapacidad se superponían solo parcialmente: algunas personas que cumplían los criterios de fragilidad conservaban la independencia para realizar las actividades básicas (5). Esta definición procede de una población general de personas mayores y no de una validación específica en personas con ERC. Su aplicación en personas con alteraciones del volumen, síntomas urémicos o enfermedades concomitantes requiere interpretar el contexto

de cada componente, en lugar de asumir que todos reflejan el mismo mecanismo fisiológico.

La Escala Clínica de Fragilidad (Clinical Frailty Scale, CFS) utiliza descriptores clínicos que incorporan el funcionamiento, la comorbilidad y la cognición; su estudio original mostró una asociación con la mortalidad y la institucionalización (6). Por su parte, el índice de fragilidad (Frailty Index, FI) expresa la proporción de déficits de salud presentes, habitualmente a partir de al menos 30–40 variables seleccionadas de diferentes sistemas, cuya composición puede variar entre estudios (7). Por ello, una categoría elevada del FI no identifica necesariamente el mismo perfil de dependencia que una puntuación determinada de la CFS ni reproduce el fenotipo físico de Fried. Las comparaciones deben especificar el instrumento utilizado y sus puntos de corte, en lugar de limitarse a reproducir la denominación empleada en cada publicación.

Una revisión sistemática de 105 estudios en personas con ERC encontró asociaciones pronósticas para instrumentos como el fenotipo de Fried y la CFS, pero una concordancia limitada entre escalas y escasa evidencia sobre su sensibilidad al cambio. La investigación se concentró en personas con falla renal: solo 18 estudios incluyeron exclusivamente a personas con ERC sin diálisis. En comparación con el fenotipo de Fried, la concordancia agrupada fue de $\kappa = 0{,}48$ para el FI y de $\kappa = 0{,}45$ para la CFS; únicamente nueve estudios examinaron la sensibilidad al cambio (8). La consecuencia metodológica es concreta: predecir la mortalidad, clasificar la fragilidad y demostrar una mejoría de la capacidad física son objetivos diferentes. Un descenso del FI construido parcialmente con síntomas o indicadores de calidad de vida no demuestra, por sí solo, una recuperación de la fuerza, la marcha o la independencia, aspectos que deben evaluarse directamente cuando constituyen el objeto de interés clínico (8).

Los análisis terapéuticos disponibles utilizan definiciones heterogéneas, a menudo basadas en índices reconstruidos a partir de variables ya existentes en los ensayos (9–11). Sus categorías superiores pueden reunir participantes con múltiples enfermedades y síntomas sin representar suficientemente la dependencia avanzada, una limitación reconocida en el análisis de FIDELITY (11). Esto delimita los resultados obtenidos, sin invalidarlos. Del mismo modo, una interacción no significativa indica que no se demostró una diferencia entre subgrupos, pero no establece la equivalencia de eficacia y seguridad en estados funcionales poco representados. Los análisis

separados por edad y FI tampoco equivalen a una evaluación conjunta de ambas características (11,12).

Aunque diversos análisis secundarios de ensayos clínicos han evaluado la eficacia y la seguridad de los tratamientos según el grado de fragilidad, esta se ha determinado frecuentemente mediante índices de acumulación de déficits construidos a partir de variables basales disponibles. Si bien estos índices siguen una metodología establecida, las combinaciones específicas de variables no siempre cuentan con validación independiente y su composición puede estar condicionada por los datos recopilados originalmente en cada ensayo (9–11,13,14). De hecho, se ha documentado que los índices derivados de ensayos cardiovasculares pueden presentar un predominio de variables cardiometabólicas y una representación limitada de los dominios funcionales, cognitivos y sensoriales. Esta heterogeneidad plantea incertidumbres sobre su validez para identificar la fragilidad clínica y limita la extrapolación de sus resultados a personas mayores con fragilidad avanzada o vulnerabilidad multidimensional (15).

iSGLT2: evidencia renal y acumulación de déficits

DAPA-CKD proporciona evidencia directamente relacionada con la ERC en personas con enfermedad renal albuminúrica, con o sin diabetes. En un análisis preespecificado por edad, el efecto de dapagliflozina no mostró una interacción significativa; se incluyeron 999 participantes de 70–79 años y 198 de 80 años o más. En los octogenarios, el desenlace renal compuesto ocurrió a tasas de 1,2 y 3,0 eventos por 100 pacientes-año con dapagliflozina y placebo, respectivamente. No se observó un exceso global de eventos adversos graves, aunque la depleción de volumen requiere atención. El reducido tamaño del grupo de mayor edad y el cierre anticipado del ensayo disminuyen la precisión de las estimaciones. No se evaluaron formalmente la fragilidad ni la dependencia, por lo que los datos por edad no equivalen a datos por estado funcional (16).

En EMPA-KIDNEY, empagliflozina redujo el desenlace compuesto de progresión renal o muerte cardiovascular (HR: 0,72; IC del 95 %: 0,64–0,82) y las hospitalizaciones totales, sin heterogeneidad significativa según la multimorbilidad o la polifarmacia (17). El mismo análisis denominó fragilidad a una clasificación basada en el riesgo predicho de hospitalización, calculado a partir de NT-proBNP, movilidad, diabetes, TFGe y comorbilidades, sin contrastarla con los instrumentos de Fried, CFS o FI. Entre los participantes de mayor riesgo, la mediana de medicamentos utilizados fue de diez. Las

estimaciones de un mayor beneficio absoluto procedían de aplicar el efecto relativo global a tasas basales diferentes, no de demostrar efectos independientes en cada estrato. Así, el estudio aporta información sobre la ERC y la complejidad clínica, pero su indicador indirecto no permite caracterizar con precisión a las personas con fragilidad física grave (17).

Los ensayos de insuficiencia cardiaca permiten examinar una dimensión adicional. En DAPA-HF, un análisis post hoc reconstruyó un FI de 32 déficits. Dapagliflozina redujo el empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o la muerte cardiovascular en las tres categorías, incluida la de mayor FI, aunque la población se seleccionó según la fracción de eyección reducida y se excluyeron las personas con inestabilidad clínica o una TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m^2 (9). En DELIVER, que incluyó a personas con fracción de eyección ligeramente reducida o preservada, el índice de 30 déficits también permitió observar resultados compatibles entre categorías, con una mayor mejoría de la calidad de vida en el grupo con más déficits. Se excluyeron las personas con una TFGe inferior a 25 ml/min/1,73 m^2 o hipotensión importante (13). Ambos índices incorporaron antecedentes, parámetros clínicos y cuestionarios, pero no una evaluación independiente de la fuerza o el desempeño físico.

EMPEROR-Preserved reconstruyó un FI de 44 componentes que incluía comorbilidades, medicamentos y preguntas del cuestionario KCCQ. Empagliflozina redujo el desenlace cardiovascular en la población total y atenuó el descenso de la TFGe en todas las categorías. Sin embargo, en la categoría denominada de fragilidad grave, el HR cardiovascular fue de 0,90 (IC del 95 %: 0,69–1,16), con una estimación imprecisa y sin interacción estadísticamente significativa (10). El mismo estudio observó una mayor probabilidad de pasar a una categoría inferior del FI durante el seguimiento. Dado que el índice longitudinal incluía síntomas y limitaciones comunicados mediante el KCCQ, esta variación puede reflejar parcialmente una mejoría sintomática. No se evaluaron directamente la marcha, la fuerza ni la dependencia. Los análisis de sensibilidad respaldaron la señal de cambio del índice, pero no demostraron una reversión de la fragilidad física (10).

En conjunto, DAPA-HF, DELIVER y EMPEROR-Preserved aportan datos favorables sobre el uso de iSGLT2 en participantes con insuficiencia cardiaca y distintos niveles de acumulación de déficits. Sin embargo, sus desenlaces principales son cardiovasculares y sus criterios de selección limitan la representación de determinadas formas de vulnerabilidad (9,10,13). La ex-

trapolación a personas con ERC avanzada y dependencia importante debe diferenciarse de la evidencia renal directa de DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY (16,17). Las recomendaciones para personas mayores con diabetes mantienen los beneficios cardiorrenales como criterio de selección y, al mismo tiempo, señalan la necesidad de precaución por depleción de volumen en personas con fragilidad o predisposición a la hipotensión ortostática (18) (tabla 1).

Tabla 1. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)

Estudio	Intervención	Población	Fragilidad	Resultado	Limitaciones
DAPA-CKD, análisis por edad (Yu et al., 2024)	Dapagliflozina	ERC albuminúrica, con o sin diabetes mellitus (DM); 999 participantes de 70-79 años y 198 de 80 años o más	No evaluada	En los participantes de 80 años o más: 1,2 frente a 3,0 eventos por 100 pacientes-año (dapagliflozina frente a placebo)	Subgrupo pequeño; cierre anticipado del estudio; se debe vigilar la depleción de volumen.
EMPA-KIDNEY (Mayne et al., 2024)	Empagliflozina	ERC de amplio espectro, con o sin DM	Riesgo de hospitalización	HR: 0,72 (IC del 95 %: 0,64-0,82) para el desenlace renal o cardiovascular; sin heterogeneidad según la multimorbilidad	Indicador indirecto de fragilidad; beneficio absoluto extrapolado, no demostrado por estrato.
DAPA-HF (Butt et al., 2022)	Dapagliflozina	Insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección (FE) reducida	Índice de fragilidad (FI) de 32 déficits	Reducción del empeoramiento de la IC o de la muerte cardiovascular en las tres categorías del FI	Análisis post hoc; excluyó a participantes con tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) inferior a 30; FI no validado de forma independiente.
DELIVER (Butt et al., 2022)	Dapagliflozina	IC con FE levemente reducida o preservada	FI de 30 déficits	Resultados compatibles entre las categorías; mayor mejoría de la calidad de vida en la categoría de mayor FI	Análisis preespecificado; excluyó a participantes con TFGe inferior a 25 y con hipotensión importante.
EMPEROR-Preserved (Coats et al., 2024)	Empagliflozina	IC con FE preservada	FI de 44 ítems	Efecto cardiovascular global: HR de 0,90 (0,69-1,16) en el grupo con fragilidad grave; valor de p para la tendencia: 0,097	Estimación imprecisa en los participantes con mayor fragilidad; el cambio en el FI puede reflejar mejoría en el Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), pero no necesariamente mejoría física.

Abreviaturas: CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; FE: fracción de eyección; FI: índice de fragilidad (frailty index); HR: razón de riesgos (hazard ratio); IC: insuficiencia cardiaca; KCCQ: cuestionario de miocardiopatía de Kansas City (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire); TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Nota: Los índices de acumulación de déficits (FI) reconstruidos a partir de las variables disponibles en los ensayos no equivalen necesariamente a las evaluaciones clínicas de fragilidad física (p. ej., el fenotipo de Fried) ni a una valoración geriátrica integral.

Agonistas GLP-1: desenlaces clínicos, síntomas y tolerabilidad

FLOW evaluó semaglutida (1 mg semanal) en 3.533 personas con diabetes mellitus tipo 2 y ERC de alto riesgo. Se encontró una reducción del desenlace compuesto de falla renal, deterioro marcado de la TFGe o muerte renal o cardiovascular (HR: 0,76; IC del 95 %: 0,66–0,88), además de beneficios cardiovasculares y sobre la mortalidad global. Entre los participantes de 75 años o más, el HR del desenlace primario fue de 0,61 (IC del 95 %: 0,42–0,93), aunque el ensayo no se diseñó para establecer diferencias entre subgrupos etarios (19). La edad media fue de 66,6 años y no se caracterizaron formalmente la fragilidad, la sarcopenia ni la dependencia. A las 104 semanas, semaglutida produjo una pérdida de peso adicional de 4,10 kg, sin que se evaluaran simultáneamente los cambios musculares. Las suspensiones por intolerancia gastrointestinal fueron más frecuentes con semaglutida y solo el 15,6 % de los participantes recibía un iSGLT2 al inicio del estudio. Estos aspectos son relevantes al considerar su incorporación a regímenes terapéuticos actuales más extensos (19).

En STEP-HFpEF y STEP-HFpEF DM, semaglutida (2,4 mg) se estudió según un FI de 34 déficits en participantes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada asociada a obesidad. Quienes acumularon más déficits experimentaron una mejoría sintomática más pronunciada frente a placebo, y el análisis longitudinal mostró una mayor probabilidad de mejorar de categoría en el FI (14). La interpretación requiere considerar que el índice contenía síntomas, limitaciones y variables de calidad de vida, dominios que respondían al medicamento. La evaluación del cambio fue post hoc y no incluyó mediciones directas de masa muscular ni de fuerza. Además, menos de una décima parte de los participantes tenía 80 años o más. Por tanto, se documentó una mejoría de los síntomas y de un índice multidimensional, pero no una recuperación comprobada de la reserva muscular ni del fenotipo físico de fragilidad (14).

De manera complementaria, un análisis post hoc de SELECT, mediante un FI de 31 déficits, no encontró una interacción estadísticamente significativa según el grado de fragilidad en los desenlaces cardiovasculares o renales (p = 0,09 para ambos). Aunque semaglutida también se asoció con

una mejoría del FI, no se evaluaron directamente la fuerza, la marcha ni la cognición (20) (tabla 2).

Tabla 2. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)

Estudio	Intervención	Población	Fragilidad	Resultado	Limitaciones
FLOW (Perkovic et al., 2024)	Semaglutida, 1 mg	3533 participantes con DM2 y ERC de alto riesgo	No evaluada	HR: 0,76 (IC del 95 %: 0,66-0,88) para el desenlace renal o cardiovascular. En participantes de 75 años o más: HR: 0,61 (IC del 95 %: 0,42-0,93). Pérdida de peso de 4,10 kg a las 104 semanas.	No diseñado para analizar subgrupos etarios; no incluyó evaluación muscular.
STEP-HFpEF (Pandey et al., 2025)	Semaglutida, 2,4 mg	Participantes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada y obesidad	FI de 34 déficits	Mayor mejoría sintomática en los participantes con mayor FI (análisis preespecificado); mayor probabilidad de mejorar de categoría del FI a lo largo del tiempo (análisis post hoc).	El FI incluye síntomas y calidad de vida; no se realizaron mediciones musculares directas; menos del 10 % de los participantes tenía 80 años o más.
SELECT, análisis de fragilidad (Ostrominski et al., 2026)	Semaglutida, 2,4 mg	Participantes con sobrepeso u obesidad y enfermedad cardiovascular (ECV), sin diabetes mellitus; N = 17 604	FI de 31 déficits	Desenlace cardiovascular: HR de 0,84/0,70/0,92 (p = 0,09); desenlace renal: HR de 0,84/0,99/0,60 (p = 0,09); pérdida de peso aproximada del 8 %; mayor mejoría del FI (OR: 2,46).	La interacción no fue estadísticamente significativa (p = 0,09); no puede atribuirse el HR renal de 0,60 a un mayor beneficio en los participantes con fragilidad grave. Hallazgo generador de hipótesis; se excluyeron personas con diabetes y enfermedad renal crónica terminal.

Finerenona: dos análisis de FIDELITY y una cuestión de seguridad

FIDELITY agrupó los ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD, realizados en personas con diabetes mellitus tipo 2 y ERC. Su análisis según el FI, construido retrospectivamente con 30 déficits, observó la conservación del beneficio renal y cardiovascular entre cuartiles, sin interacción significativa. En el cuartil de mayor acumulación de déficits, el HR renal fue de 0,70 (IC

del 95 %: 0,54–0,90) y el cardiovascular, de 0,84 (IC del 95 %: 0,72–0,97) (11). Ese cuartil tenía una edad media de aproximadamente 67–68 años; sus umbrales surgieron de la distribución del propio ensayo y no eran equivalentes a categorías validadas de la CFS. El análisis no estableció conjuntamente la respuesta de las personas de edad muy avanzada que, además, presentaran fragilidad clínica grave (11).

El análisis de FIDELITY por edad incluyó prácticamente a los mismos participantes y debe interpretarse como información complementaria, no como una cohorte independiente. Entre 1.916 personas de 75 años o más, finerenona redujo el desenlace compuesto cardiovascular (HR: 0,80; IC del 95 %: 0,65–0,99), mientras que el desenlace compuesto renal presentó un HR de 0,98 (IC del 95 %: 0,61–1,57), sin una reducción demostrada y con un intervalo de confianza considerablemente amplio (12). La pendiente crónica de la TFGe mejoró frente a placebo, pero este marcador no sustituye a los desenlaces renales clínicos. Ni el análisis por edad ni el análisis según el FI presentaron resultados conjuntos de edad y fragilidad; por tanto, combinarlos conceptualmente no permite afirmar que exista eficacia comprobada específicamente en personas de 75 u 85 años con fragilidad (11,12).

La seguridad también debe interpretarse en función de la población realmente incluida. Los ensayos exigieron un potasio basal no superior a 4,8 mmol/L y bloqueo del sistema renina-angiotensina a la dosis máxima tolerada; el uso concomitante de iSGLT2 o agonistas del receptor GLP-1 todavía era escaso (11). En el cuartil superior del FI, la hiperpotasemia ocurrió en el 19 % de los participantes tratados con finerenona y en el 9 % de los que recibieron placebo. La suspensión del tratamiento por cualquier evento adverso fue del 10 % y del 6 %, respectivamente (11). En el análisis por edad, el riesgo relativo de suspensión por hiperpotasemia frente a placebo fue mayor en el grupo de 75 años o más. Aunque la suspensión por esta causa fue infrecuente en términos absolutos, este hallazgo debe considerarse al comunicar el balance terapéutico (12).

En América Latina, FINDKDLATAM, una cohorte multicéntrica retrospectiva sin grupo comparador, documentó una reducción de la albuminuria después de seis meses de tratamiento con finerenona, tanto en la población general como en el análisis de participantes de 65 años o más, sin cambios significativos en la TFGe (21,22). Aunque el uso concomitante de iSGLT2 fue elevado, la cohorte original incluyó únicamente a 17 personas de 80 años o más (21). En el análisis por edad, aproximadamente una quinta par-

te de los participantes presentó hiperpotasemia leve, sin que se evaluaran formalmente la fragilidad ni la carga farmacológica total (22). La reducción de la albuminuria observada es congruente con el efecto antiproteinúrico demostrado previamente en ensayos clínicos (11). Sin embargo, el seguimiento limitado, la escasa representación de personas de 80 años o más y la ausencia de una evaluación formal de la fragilidad impiden determinar la magnitud del beneficio sobre los desenlaces renales o cardiovasculares específicamente en estas poblaciones.

Combinaciones farmacológicas y revisión de la prescripción

CONFIDENCE comparó el inicio simultáneo de finerenona y empagliflozina con cada una de las monoterapias en personas con ERC albuminúrica y diabetes mellitus tipo 2. A los seis meses, la combinación redujo la albuminuria en un 52 %, frente al 32 % con finerenona y al 29 % con empagliflozina. También produjo un mayor descenso inicial de la TFGe y requirió vigilancia de la presión arterial y del potasio (23). El resultado demuestra un efecto antiproteinúrico adicional; sin embargo, la duración del estudio, la exclusión de personas con una TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m^2 o concentraciones elevadas de potasio y la falta de evaluación de la fragilidad impiden extrapolarlo directamente a beneficios clínicos o a una tolerabilidad prolongada en personas mayores clínicamente vulnerables (23).

La polifarmacia no equivale, por sí misma, a una prescripción inapropiada. En FINEARTS-HF, el análisis preespecificado según el número de fármacos no encontró una interacción significativa en el efecto de finerenona sobre los eventos de insuficiencia cardiaca, incluso entre quienes utilizaban diez o más medicamentos. Sin embargo, en este grupo fueron más frecuentes la hiperpotasemia y la hipotensión con finerenona que con placebo (24). Otro análisis de FINEARTS-HF, mediante un FI de acumulación de déficits, tampoco identificó una interacción significativa según la fragilidad para la muerte cardiovascular y los eventos totales de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca (p = 0,77), aunque sus resultados no son directamente extrapolables a personas mayores con ERC y fragilidad clínica grave (25). El recuento de medicamentos no permitió identificar la fragilidad formal, la adecuación de cada prescripción ni la adherencia. Además, la población se seleccionó por insuficiencia cardiaca, no por ERC asociada a diabetes. En consecuencia, el número de fármacos ayuda a describir la complejidad clínica, pero no resuelve la conveniencia de una combinación concreta (tabla 3).

Tabla 3. Finerenona (monoterapia y combinaciones)

Estudio	Intervención	Población	Fragilidad	Resultado	Limitaciones
FIDELITY, análisis por índice de fragilidad (FI) (Rossing et al., 2025)	Finerenona	N = 12 990; participantes con DM2 y ERC	FI de 30 déficits	En el cuartil con mayor FI: HR renal de 0,70 (0,54-0,90) y HR cardiovascular de 0,84 (0,72-0,97); hiperpotasemia: 19 % frente a 9 %; suspensión por cualquier evento adverso: 10 % frente a 6 %.	Análisis retrospectivo; los cuartiles establecidos para el ensayo no equivalen a las categorías de la CFS.
FIDELITY, análisis por edad (Bansal et al., 2024)	Finerenona	N = 13 026 (misma población del programa, pero no idéntica a la del análisis por FI); 1916 participantes de 75 años o más	No evaluada	En participantes de 75 años o más: HR cardiovascular de 0,80 (0,65-0,99) y HR renal de 0,98 (0,61-1,57; no significativo).	No se realizó un análisis conjunto de edad y fragilidad. La suspensión por hiperpotasemia fue inferior al 3 %, aunque el riesgo relativo frente a placebo aumentó con la edad.
FINDKDLATAM (Arnedo Rodrigo Daza / Rico Fontalvo et al., 2026)	Finerenona	Cohorte latinoamericana sin grupo comparador; 17 participantes de 80 años o más	No evaluada	Disminución de la albuminuria a los 6 meses en la población general y en los participantes de 65 años o más; TFGe sin cambios; aproximadamente una quinta parte presentó hiperpotasemia leve.	Sin grupo control; seguimiento corto; escasa representación de participantes de 80 años o más.
CONFIDENCE (Agarwal et al., 2025)	Finerenona más empagliflozina frente a cada monoterapia	Participantes con ERC albuminúrica y DM2	No evaluada	Disminución de la albuminuria a los 6 meses: 52 % con la combinación, 32 % con finerenona sola y 29 % con empagliflozina sola.	Desenlace subrogado; se excluyeron participantes con TFGe inferior a 30 o concentración elevada de potasio (K^+).
FINEARTS-HF, análisis de polifarmacia (Hamatani et al., 2026)	Finerenona	Participantes con IC y FE levemente reducida o preservada	Conteo de fármacos, no instrumento específico de fragilidad	No se observó interacción según el número de fármacos, incluidos quienes recibían 10 o más.	Población seleccionada por IC, no específicamente por ERC diabética; mayor frecuencia de hiperpotasemia e hipotensión en participantes polimedicados.
FINEARTS-HF, análisis de fragilidad (Butt et al., 2025)	Finerenona	Participantes con IC y FE levemente reducida o preservada; N = 5952	FI de Rockwood, con tres categorías	Razón de tasas para muerte cardiovascular o empeoramiento de la IC: 1,07/0,66/0,91 (p = 0,77); patrón no monotónico.	Población seleccionada por IC, no específicamente por ERC; se excluyeron participantes con TFGe inferior a 25; análisis de subgrupo exploratorio.

La desprescripción consiste en retirar, de manera supervisada, tratamientos cuyo balance se ha vuelto desfavorable, no en reducir arbitrariamente el número de medicamentos prescritos. Una revisión de intervenciones en personas mayores encontró desenlaces heterogéneos y períodos de seguimiento generalmente cortos; sus resultados no demuestran que la suspensión indiscriminada de tratamientos cardiorrenoprotectores mejore la evolución renal (26). En personas con ERC, la conciliación de la medicación, la adaptación de las dosis, la detección de interacciones, la reevaluación de las indicaciones y la planificación del reinicio tras una suspensión temporal forman parte de la gestión responsable de la farmacoterapia (***drug stewardship***). Una TFGe calculada únicamente con creatinina puede ser engañosa en presencia de sarcopenia, lo que refuerza la importancia de revisar la dosificación y la tolerabilidad (27). Los criterios STOPP/START, versión 3, complementan esta tarea al identificar tanto prescripciones potencialmente inapropiadas como omisiones terapéuticas. Estos criterios orientan la revisión clínica, sin convertir cada alerta en una indicación automática de añadir o retirar un medicamento (28).

Pérdida de peso y reserva muscular: qué se ha medido

La pérdida de peso requiere una valoración particular cuando existe desnutrición o una reserva muscular reducida. En un subestudio de STEP-1, semaglutida (2,4 mg) redujo la masa grasa y también la masa magra en un 9,7 %, aunque mejoró la proporción de esta última respecto al peso total. El informe procede de un resumen de congreso y no incluyó un análisis específico de personas con ERC o fragilidad (29). En SURMOUNT-1, aproximadamente una cuarta parte de la pérdida de peso con tirzepatida correspondió a masa magra, cuya reducción absoluta fue de 5,6 kg. Solo 20 participantes tenían 65 años o más. Tirzepatida es un agonista dual de los receptores GIP/GLP-1, por lo que sus resultados no deben confundirse con los de semaglutida (30). Ambos estudios describen cambios en la composición corporal, no la incidencia de sarcopenia clínica.

La evidencia específicamente relacionada con la ERC es más limitada. En SMART, 101 personas adultas con ERC albuminúrica y obesidad recibieron semaglutida o placebo durante 24 semanas. La diferencia estimada en la masa magra fue de −2,5 kg, con un intervalo de confianza que incluyó la ausencia de efecto; también se redujo el agua extracelular. La edad media fue de 56 años y no se midieron la fuerza ni el rendimiento físico (31). Respecto a los iSGLT2, un metaanálisis de ocho ensayos encontró una reducción pe-

queña de la masa muscular, sin un análisis específico de personas mayores con ERC ni demostración de sarcopenia, caídas o dependencia (32). La masa magra y las estimaciones obtenidas mediante bioimpedancia incluyen componentes dependientes de la hidratación, por lo que no pueden interpretarse automáticamente como pérdida de músculo contráctil.

En un estudio de 12 personas con ERC, cuya edad media fue de 75,6 años, no se observaron cambios significativos en la masa muscular ni en la fuerza de prensión durante un año de tratamiento con dapagliflozina, aunque mejoró el desempeño en la prueba de cinco levantamientos de silla. La ausencia de un grupo control y la combinación del tratamiento con intervenciones nutricionales y ejercicio impiden atribuir esta mejoría exclusivamente al fármaco (33). Otro estudio, realizado en 55 personas con ERC, encontró un menor índice muscular por bioimpedancia después de 24 semanas, incluso en el subgrupo de 65 años o más, sin una disminución significativa de la fuerza de prensión ni un aumento de la prevalencia de sarcopenia. El cambio se correlacionó con parámetros de hidratación (34). El protocolo MUSCLE-GLP1-CKD propone evaluar semaglutida mediante medidas de composición corporal, fuerza y desempeño físico durante 12 meses; sin embargo, todavía no aporta resultados y tampoco se dirige exclusivamente a personas mayores con fragilidad grave (35).

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda detectar periódicamente la fragilidad, la sarcopenia, la desnutrición y la polifarmacia en personas mayores con diabetes. Desaconseja priorizar los agonistas del receptor GLP-1 ante una pérdida de peso inexplicada o desnutrición y propone vigilar la pérdida excesiva de peso y la deshidratación. Para proteger la función y la masa magra, recomienda una alimentación individualizada y ejercicio de resistencia cuando sea posible, con adaptación de la ingesta proteica a la situación renal y nutricional (18). Estas recomendaciones constituyen precauciones clínicas, no pruebas de que los fármacos causen sistemáticamente sarcopenia en personas mayores con ERC. En conjunto, estos hallazgos subrayan que las variaciones de la masa magra y las estimaciones obtenidas mediante bioimpedancia pueden reflejar cambios en el estado de hidratación y en la composición corporal global. Por ello, su interpretación clínica debe contextualizarse junto con medidas funcionales antes de inferir sarcopenia o pérdida de reserva muscular.

Prevención, implementación y balance terapéutico

La guía de dislipidemia ACC/AHA de 2026 incorpora la ERC al manejo

del riesgo cardiovascular y, para las personas mayores de 75 años, recomienda considerar la función, la fragilidad, la multimorbilidad, la polifarmacia, las preferencias y el horizonte temporal del beneficio al discutir el tratamiento hipolipemiante. Distingue las indicaciones preventivas de su valor individual cuando la esperanza de vida es limitada y no establece un punto de corte de CFS o FI que determine automáticamente el inicio o la retirada de estatinas (36). Este principio evita convertir los objetivos analíticos en fines independientes de la situación clínica.

En América Latina, HEARTS 2.0 propone integrar la atención cardiovascular, renal y metabólica desde el primer nivel mediante rutas clínicas, disponibilidad de pruebas y medicamentos, equipos multidisciplinarios y continuidad asistencial. Se trata de una estrategia de implementación, no de un ensayo que demuestre eficacia en personas mayores con fragilidad. Sus rutas tampoco incorporan todavía una valoración geriátrica o una revisión sistemática específica de la polifarmacia (37). Los ensayos aportan evidencia de beneficio cardiorrenal en personas mayores seleccionadas (12,16,19), pero los efectos conjuntos en personas con fragilidad clínica grave, dependencia y desnutrición siguen estando menos definidos (8,11). La elección terapéutica debe relacionar la indicación, los desenlaces demostrados, el tiempo hasta la obtención del beneficio, la seguridad y la carga del tratamiento con las prioridades de cada persona, sin confundir la intensificación máxima con una atención necesariamente más adecuada (18).

La integración de los beneficios documentados, las incertidumbres sobre su aplicabilidad en personas mayores clínicamente vulnerables y la importancia de las prioridades individuales se resume en la figura 1.

Figura 1. Beneficios documentados en las poblaciones estudiadas, incertidumbres y objetivos de cuidado en el tratamiento cardiovascular-renal-metabólico de personas mayores con enfermedad renal crónica.



Persisten incertidumbres sobre la aplicabilidad de los tratamientos en personas con fragilidad grave, las consecuencias funcionales de los cambios en la composición corporal y la adecuación de las combinaciones farmacológicas ante la polifarmacia y la carga terapéutica. La pérdida de masa magra no equivale necesariamente a sarcopenia clínica. Los objetivos de cuidado y las prioridades de cada persona deben orientar la decisión compartida.

Conclusiones

El tratamiento cardiovascular-renal-metabólico ha ampliado considerablemente las posibilidades de prevenir eventos cardiovasculares y retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC). Sin embargo, estos avances también plantean una pregunta que la evidencia disponible aún no responde por completo: ¿hasta qué punto se mantienen los beneficios demostrados en los ensayos cuando la edad avanzada coincide con fragilidad,

dependencia funcional, desnutrición y una elevada carga terapéutica? La ausencia de respuestas específicas no debe interpretarse como ausencia de beneficio, sino como una limitación del conocimiento disponible. La edad cronológica, la acumulación de déficits y la fragilidad clínica no son conceptos intercambiables; estudiarlos de forma aislada impide comprender plenamente cómo interactúan y modifican la respuesta al tratamiento.

El siguiente paso no consiste únicamente en demostrar que es posible combinar más fármacos, sino en determinar qué beneficios adicionales ofrecen, en quiénes y a qué costo clínico. Incorporar la fragilidad, la función física, el estado nutricional y la carga terapéutica como componentes de la investigación permitiría aproximar los resultados de los ensayos a las decisiones clínicas cotidianas. El propósito del tratamiento integrado no debería ser maximizar el número de intervenciones, sino aprovechar los avances terapéuticos sin perder de vista aquello que cada persona busca preservar.

Financiación: Autofinanciada

Conflictos de intereses: Ninguno.

Correspondencia electrónica: luis1606@hotmail.com

Referencias

1. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: a presidential advisory from the American Heart Association. Circulation. 2023;148(20):1606-1635. doi:10.1161/CIR.0000000000001184.
2. Ndumele CE, Rodriguez F, Dixon DL, Khan SS, Mukherjee D, Bajaj M, et al. 2026 AHA/ACC/ADA/ASN guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2026;87(22 Suppl). doi:10.1016/j.jacc.2026.03.056.
3. Coca A, Sánchez R, Molina de Salazar DI, Peñaherrera E, Alcocer L, Barbosa E, et al. 2026 Latin American consensus for the management of patients with hypertension and cardio-renal and metabolic disturbances: endorsed by the Latin American Society of Hypertension, the Iberoamerican Hypertension League, and the World Hypertension League. J Hypertens. 2026;44(6):885-910. doi:10.1097/HJH.0000000000004290.
4. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024;45(38):3912-4018. doi:10.1093/eurheartj/ehae178.
5. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3). doi:10.1093/gerona/56.3.m146.
6. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ. 2005;173(5):489-495. doi:10.1503/cmaj.050051.
7. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. BMC Geriatr. 2008;8:24. doi:10.1186/1471-2318-8-24.
8. Puri A, Lloyd AM, Bello AK, Tonelli M, Campbell SM, Tennankore K, et al. Frailty assessment tools in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Kidney Med. 2025;7(3):100960. doi:10.1016/j.xkme.2024.100960.

9. Butt JH, Dewan P, Merkely B, Belohlávek J, Drozdz J, Kitakaze M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin according to frailty in heart failure with reduced ejection fraction: a post hoc analysis of the DAPA-HF trial. Ann Intern Med. 2022;175(6):820-830. doi:10.7326/M21-4776.

10. Coats AJS, Butler J, Tsutsui H, Doehner W, Filippatos G, Ferreira JP, et al. Efficacy of empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction according to frailty status in EMPEROR-Preserved. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2024;15(1):412-424. doi:10.1002/jcsm.13393.

11. Rossing P, Birkenfeld AL, Fioretto P, McGill JB, Anker SD, Pitt B, et al. Finerenone and clinical outcomes in CKD and type 2 diabetes by frailty index: FIDELITY post hoc analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2025;20(7):968-977. doi:10.2215/CJN.0000000700.

12. Bansal S, Canziani MEF, Birne R, Anker SD, Bakris GL, Filippatos G, et al. Finerenone cardiovascular and kidney outcomes by age and sex: FIDELITY post hoc analysis of two phase 3, multicentre, double-blind trials. BMJ Open. 2024;14(3). doi:10.1136/bmjopen-2023-076444.

13. Butt JH, Jhund PS, Belohlávek J, De Boer RA, Chiang CE, Desai AS, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin according to frailty in patients with heart failure: a prespecified analysis of the DELIVER trial. Circulation. 2022;146(16):1210-1224. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061754.

14. Pandey A, Kitzman DW, Chinnakondepalli KM, Patel S, Borlaug BA, Butler J, et al. Frailty and effects of semaglutide in obesity-related HFpEF: findings from the STEP-HFpEF program. JACC Heart Fail. 2025;13(10):102610. doi:10.1016/j.jchf.2025.102610.

15. Bousetta R, McAllister DA, Wightman H, Lewsey J, Hanlon P. Does the frailty index applied to randomised controlled trials really measure frailty? Age Ageing. 2025;54(10). doi:10.1093/ageing/afaf314.

16. Yu MK, Vart P, Jongs N, Correa-Rotter R, Rossing P, McMurray JJV, et al. Effects of dapagliflozin in chronic kidney disease across the spectrum of age and by sex. J Gen Intern Med. 2024;39(6):921-930. doi:10.1007/s11606-023-08397-9.

17. Mayne KJ, Sardell RJ, Staplin N, Judge PK, Zhu D, Sammons E, et al. Frailty, multimorbidity, and polypharmacy: exploratory analyses of the effects of empagliflozin from the EMPA-KIDNEY trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2024;19(9):1119-1129. doi:10.2215/CJN.0000000000000498.

18. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 13. Older adults: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1). doi:10.2337/dc26-S013.

19. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2024;391(2):109-121. doi:10.1056/NEJMoa2403347.

20. Ostrominski JW, Plutzky J, Scirica BM, Hovingh GK, Jeppesen OK, Lincoff AM, et al. Efficacy and safety of semaglutide according to frailty status: a post hoc analysis of the SELECT randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2026 Sep 16. doi:10.1001/jamacardio.2026.3566.

21. Daza Arnedo R, Sánchez Polo V, Benavides Garcia J, Gutiérrez JF, Ramos Clason E, Domínguez D, et al. Efficacy and safety of finerenone in diabetic kidney disease: Latin American experience from FINDKDLATAM trial. World J Nephrol. 2026;15(1):115933. doi:10.5527/wjn.v15.i1.115933.

22. Rico Fontalvo J, Raad Sarabia M, De La Flor JC, Sánchez Polo V, Benavides Garcia J, Ramos Clason E, et al. Efficacy and safety of finerenone in patients aged 65 years or older with diabetic kidney disease: subgroup analysis of the FINDKDLATAM study. Medicina (Kaunas). 2026;62(7):1317. doi:10.3390/medicina62071317.

23. Agarwal R, Green JB, Heerspink HJL, Mann JFE, McGill JB, Mottl AK, et al. Finerenone with empagliflozin in chronic kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2025;393(6):533-543. doi:10.1056/NEJMoa2410659.

24. Hamatani Y, Claggett BL, Kulac IJ, Desai AS, Jhund PS, Henderson AD, et al. Finerenone, polypharmacy, and clinical outcomes in heart failure: pre-specified analysis from the FINEARTS-HF trial. Eur J Heart Fail. 2026;28(2):194-203. doi:10.1093/ejhf/xuag030.

25. Butt JH, Jhund PS, Henderson AD, Claggett BL, Chiang CE, Linssen GCM, et al. Finerenone according to frailty in heart failure: a prespecified analysis of the FINEARTS-HF randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2025;10(8):829-840. doi:10.1001/jamacardio.2025.1775.

26. Hung A, Kim YH, Pavon JM. Deprescribing in older adults with polypharmacy. BMJ. 2024;385. doi:10.1136/bmj-2023-074892.

27. Hall RK, Kazancıoğlu R, Thanachayanont T, Wong G, Sabanayagam D, Battistella M, et al. Drug stewardship in chronic kidney disease to achieve effective and safe medication use. Nat Rev Nephrol. 2024;20(6):386-401. doi:10.1038/s41581-024-00823-3.

28. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denkinger M, Beuscart JB, Onder G, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. Eur Geriatr Med. 2023;14(4):625-632. doi:10.1007/s41999-023-00777-y.

29. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Van Gaal LF, McGowan B, Rosenstock J, et al. Impact of semaglutide on body composition in adults with overweight or obesity: exploratory analysis of the STEP 1 study. J Endocr Soc. 2021;5(Suppl 1). doi:10.1210/jendso/bvab048.030.

30. Look M, Dunn JP, Kushner RF, Cao D, Harris C, Gibble TH, et al. Body composition changes during weight reduction with tirzepatide in the SURMOUNT-1 study of adults with obesity or overweight. Diabetes Obes Metab. 2025;27(5):2720-2729. doi:10.1111/dom.16275.

31. Heerspink HJL, Soler M, Beernink JM, Jongs N, Cigarran S, Cruzado JM, et al. Effects of semaglutide on body composition and glomerular filtration rate: a prespecified analysis of the SMART trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2026;21(7):1149-1158. doi:10.2215/CJN.0000001051.

32. Joongpan W, Boonmuen N, Sinchai P, Lapmanee S, Klamsakul N, Pathomthongtaweechai N. The effects of SGLT2 inhibitors on muscle health in older adults: a systematic review and meta-analysis. Pharmacol Res Perspect. 2026;14(2). doi:10.1002/prp2.70232.

33. Nomura K, Takata T, Muramae N, Takahashi H, Abe K, Matsuda T. Comprehensive treatment with dapagliflozin in elderly chronic kidney disease patients: clinical efficacy and impact on body composition. J Diabetes Complications. 2025;39(2):108951. doi:10.1016/j.jdiacomp.2025.108951.

34. Yajima T, Noda K, Yajima K. Changes in body composition and handgrip strength during dapagliflozin administration in patients with chronic kidney disease. Clin Kidney J. 2025;18(4). doi:10.1093/ckj/sfaf075.

35. Macía-Heras M, Hernández-Marrero DJ, Martínez-Alberto CE, Siverio-Morales O, Donate-Correa J. The MUSCLE-GLP1-CKD study: design and rationale of a prospective real-world cohort evaluating muscle health after subcutaneous semaglutide initiation in chronic kidney disease and type 2 diabetes. BMC Nephrol. 2026. doi:10.1186/s12882-026-05304-2.

36. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, Johnson HM, Anderson TS, Bittner VA, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of dyslipidemia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2026;87(19):2624-2757. doi:10.1016/j.jacc.2025.11.016.

37. Ordunez P, Barbosa da Silva JJ. Scaling integrated cardiovascular-kidney-metabolic care through primary health care in the Americas: a health policy analysis of HEARTS 2.0 implementation levers and architecture. Lancet Reg Health Am. 2026;62:101589. doi:10.1016/j.lana.2026.101589.