

# Perfil farmacológico comparativo e impacto cardiovascular de los antialdosterónicos clásicos y emergentes

## Comparative pharmacological profile and cardiovascular impact of classic and emergent mineralocorticoid antagonist receptors

Dr. Felipe Martínez<sup>1</sup>, Dr. Eduardo R Perna<sup>2</sup>, Dr. Daniel Piskorz<sup>3</sup>

1 Universidad Nacional de Córdoba, Instituto DAMIC - Fundación Ruscalleda. Córdoba. Argentina. 2 División Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Instituto de Cardiología J. F. Cabral, Corrientes. 3 Instituto de Cardiología del Sanatorio Británico, Rosario, Santa Fe.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 10 de Julio de 2023

Aceptado después de revisión

el 13 de Julio de 2023

[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)

El presente Suplemento ha sido financiado a través de una beca sin restricciones de Laboratorio Bayer.

### ACRÓNIMOS

**ACHIEVE:** Aldosterone blockade for Health Improvement Evaluation in End-stage Renal Disease

**ALCHEMIST;** Aldosterone Antagonist Chronic Hemodialysis Interventional Survival Trial

**Aldo-DHF:** Effects of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

**AMBER:** Spironolactone with Patiromer in the Treatment of Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease

**ARTS-DN:** The Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study-Diabetic Nephropathy

**ARTS-HF:** Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study-Heart Failure

**ATHENA-HF:** Efficacy and safety of spironolactone in acute HF

**CLARION-CKD:** Efficacy and Safety of KBP-5074 in Uncontrolled Hypertension and Moderate or Severe CKD

**ESAX-DN:** Esaxerenone (CS-3150) in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria

**COFFEE-IT trial:** Canrenone Effects on Cardiovascular Mortality in Patients with Congestive Heart Failure

**EARLIER:** Efficacy and Safety of Early Initiation of Eplerenone Treatment in patients with acute heart failure

**EMPHASIS -HF:** Eplerenone in Mild patients hospitalization on Survival Study in Heart Failure

**EPHESUS:** Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study

**FIDELIO-DKD:** Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease

**FIGARO-DKD:** Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease

**FIND-CKD:** A Trial to Learn How Well Finerenone Works and How Safe it is in Adult Participants with Non-diabetic Chronic Kidney Disease

**MINIMIZE STEMI:** Mineralocorticoid receptor antagonist pretreatment and early post-treatment to minimize reperfusion injury after ST-elevation myocardial infarction.

**PARADIGM-HF:** Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure.

**PATHWAY-2:** Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy, number 2

**RALES:** Randomized Aldactone Evaluation Study

**REMINDER:** Impact Of Eplerenone On Cardiovascular Outcomes In Patients Post Myocardial Infarction

**STRUCTURE:** Spironolactone in Myocardial Dysfunction with Reduced Exercise Capacity

**TOPCAT:** Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist

Los receptores mineralocorticoideos (RMC) son un componente clave del sistema renina-angiotensina-aldosterona y se localizan en diferentes tejidos y células, incluyendo el corazón y riñón. La aldosterona constituye el principal activador de estos receptores, y sus efectos más importantes ocurren sobre la regulación hidro-electrolítica, presión arterial, inflamación y fibrosis<sup>1,2</sup>. Por ello, los RMC están involucrados en el desarrollo y progresión de la enfermedad cardiorrenal y metabólica<sup>3</sup>.

Este artículo revisa el rol de la aldosterona, el RMC, y su bloqueo por medio de los antagonistas de los receptores mineralocorticoideos (ARM) clásicos, como espironolactona y eplerenona, y los emergentes, como la finerenona, en el manejo de la hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca (IC).

### **ALDOSTERONA EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EL DAÑO EN ÓRGANO BLANCO**

Clásicamente, la aldosterona ha sido considerada como una hormona esteroidea producida en la zona glomerulosa de la corteza adrenal, que juega un rol fundamental en la homeostasis de fluidos y electrolitos, y por lo tanto, del control de la presión arterial, siendo su "target" las células epiteliales del colon y los tubos colectores renales, estimulando la reabsorción de sodio y la secreción de potasio.

El avance de la investigación básica y clínica ha permitido comprender en forma más acabada la fisiología y fisiopatología de esta hormona<sup>4</sup>. En este contexto, se reconocían las acciones genómicas de la aldosterona sobre las células epiteliales dependientes del tiempo en el aumento de la reabsorción de sodio, divididas en una etapa de latencia, una temprana, y finalmente otra tardía. La fase de latencia se caracteriza por su duración más prolongada, con cambios en la expresión genética, que se reflejan en sus efectos sobre la actividad celular. En la fase temprana, la aldosterona aumenta la actividad o la cantidad de proteínas transportadoras, lo que se incrementa aún más en la fase tardía. Más recientemente, se han identificado los efectos no genómicos de la aldosterona, fundamentalmente sobre las células no epiteliales, tan tempranamente como dentro de los 15 minutos de su secreción, independientes de sus acciones genómicas, que resultan de la interacción con receptores de membrana distintos del esteroideo clásico<sup>5</sup>.

Se han descrito sistemas secretores tisulares de aldosterona y blancos no epiteliales de la hormona<sup>4,6</sup>. Estos efectos no genómicos se han observado en leucocitosis, eritrocitos, neuronas, tejido adiposo, músculo liso, fibroblastos, mioцитos y endotelio. Por lo expuesto, concentraciones plasmáticas elevadas de aldosterona podrían generar cambios maladaptativos a nivel del sistema nervioso central, renal y cardiovascular, promoviendo el desarrollo de injuria vascular, aumentando la síntesis de colágeno y fibrosis, lo que incrementa la rigidez arterial, disfunción endotelial, pérdida de podocitos a nivel glomerular, aumento de la reabsorción tubular de sodio, e inflamación y elevación del estrés oxidativo intersticial. Muchas de estas acciones, como se

mencionó, no son mediadas por el clásico receptor mineralocorticoide tipo 1 en las células epiteliales, debidos a los efectos no genómicos de la aldosterona<sup>7</sup>.

En enfermedades cardiovasculares y renales existe una sobreactivación de la vía de los RMC a través de múltiples mecanismos, que conllevan a la expresión de mediadores proinflamatorios y profibróticos. Los mecanismos de este aumento en los RMC incluyen efectos dependiente del ligando por la aldosterona y el cortisol, así como efectos independientes, relacionado a la vía del estrés oxidativo, y por un aumento en la expresión de los receptores<sup>8,9,10</sup>. La inflamación y fibrosis son reconocidas como factores promotores del daño cardíaco (favoreciendo hipertrofia, remodelado y fibrosis ventricular, reducción del flujo coronario), vascular (remodelación vascular, disfunción endotelial y aumento de la rigidez) y renal (daño túbulo-intersticial, glomeruloesclerosis, expansión mesangial e hipertrofia glomerular)<sup>11,12,13</sup>.

### **PERFIL FARMACOLÓGICO DE LOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDEO**

Como ya se discutió previamente, el rol del RMC ha adquirido gran protagonismo en la fisiología y fisiopatología humana, y no sólo cardiovascular y renal. Es por ello que la intervención farmacológica en dicho receptor también tiene un interés creciente en la terapéutica, particularmente en varias de las enfermedades cardiovasculares y renales<sup>14,15</sup>. En condiciones fisiopatológicas, la hiperactivación del RMC interviene en la vasoconstricción, en la regulación hidroelectrolítica y en mecanismos oxidativos, inflamatorios y proliferativos. Pero además, también ejerce influencia en la activación simpática y en las células beta del páncreas<sup>4,16</sup>. Por eso, la intervención farmacológica en ese receptor tiene impacto en muchos mecanismos patológicos presentes en la disfunción cardíaca y renal, como así también en trastornos cardiometabólicos como la diabetes.

Actualmente se consideran dos grupos de drogas que son antagonistas del receptor mineralocorticoide. Las primeras, denominadas "esteroideas" y representadas por la espironolactona y eplerenona, han demostrado sobrada eficacia en la disminución de eventos en hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y renal, como es explicado detalladamente más adelante en este artículo. Más recientemente, se han desarrollado varios compuestos denominados "no esteroideos", integrado por un número de fármacos que en su mayoría están aún en fases II y III de investigación clínica (*Tabla 1*)<sup>17</sup>. Dentro de esta lista, la droga más avanzada es finerenona, que ya ha demostrado eficacia en la disminución de eventos cardiovasculares en disfunción renal<sup>18,19,20</sup>.

En la *Tabla 1* se presentan las características farmacodinámicas comparativas de los ARM. La finerenona, posee mayor especificidad por el RMC, reduciendo no sólo la captación de aldosterona sino también de cofactores, y con distribución equivalente en corazón y riñón<sup>21,22</sup>. La combinación de un antagonismo muy específico, con las propiedades fisicoquímicas de finerenona, la convierten en un potente

TABLA 1.

Tipos de antagonistas de los receptores mineralocorticoides y características farmacodinámicas

Farmacodinamia	ARM esteroideos		ARM no esteroideos	
	Espironolactona	Eplerenona	Finerenona	Otros
Propiedades estructurales	Plana	Plana	Voluminosa	Apararenone
Metabolito activo	Si	No	No	Canarenone
Vida media	≥24 hs	4-6 hs	2,8 hs	Esaxerenona
Potencia hacia el RMC	Alta	Baja	Alta	AZD9977
Selectividad para el RMC	Baja	Moderada	Alta	KBP5074
Penetración del SNC	Si	Si	No	LY2633091
Efectos secundarios sexuales	Si (ginecomastia)	Menor que espironolactona	No	
Efecto sobre proteinuria y daño renal	Moderado	Moderado	Alto	
Hiperpotasemia	Si	Si	Moderado aumento	
Distribución tisular riñón:corazón	Riñón > corazón (≤6:1)	Riñón > corazón (~3:1)	Equilibrada (1:1)	

ARM con gran eficacia antifibrótica. Además hay evidencia de otros beneficios en población con disfunción cardiorenal, tales como el menor efecto adverso en los niveles de potasio, menor albuminuria e inhibición de la disfunción endotelial<sup>19,21,23</sup>. Otro aspecto interesante de la finerenona, es que en combinación con inhibidores del receptor SGLT2 (cotransportador 2 de sodio y glucosa) y agonistas del receptor GLP1 (péptido similar al glucagón tipo 1), es bien tolerada e incluso podría potenciar los beneficios de cada uno de esos grupos farmacológicos. Si bien esto hasta ahora tiene evidencia en estudios a pequeña escala, los resultados son consistentes<sup>24,25</sup>. Están en marcha mega estudios que permitirán analizar más evidencia sobre este tema<sup>26</sup>. También hay trabajos en curso para investigar el rol de los ARM en ERC sin DMT2 y ERC terminal<sup>27,28,29,30</sup>.

### IMPACTO DE LOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDEO EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La aldosterona es un potente modulador del tono vascular, y por tanto, de la presión arterial. Entre los potenciales mecanismos involucrados en los fenómenos que llevan a la hipertensión arterial se consideran el aumento de los efectos vasoconstrictores de las catecolaminas por inhibición de la recaptación tisular de las mismas, el deterioro de la capacidad vasodilatadora en respuesta a acetilcolina, la "regulación ascendente" de receptores beta adrenérgicos y de angiotensina II, y los efectos directos de aldosterona, posiblemente no genómicos. Al mismo tiempo, aldosterona es un potente estímulo para la hipertrofia de las células musculares lisas de la pared vascular debido al mayor influxo de sodio vía estimulación directa del receptor mineralocorticoide, aumento del engrosamiento neointimal vascular, estimulación de la síntesis de factor transformador del crecimiento  $\beta$ -1, e incremento del remodelado vascular a nivel cerebral por mayor actividad del receptor vascular del factor de crecimiento epidérmico (EGF).

No menos relevantes son los efectos de aldosterona sobre el sistema nervioso central en la regulación de la presión arterial. El cerebro tiene capacidad de producir aldosterona, se ha demostrado presencia de aldosterona sintasa en hipotálamo, hipocampo, amígdalas, cerebro y cerebelo. La aldosterona actúa directamente sobre el sistema nervioso central elevando la presión arterial, este efecto está separado de sus actividades sistémicas asociados a cambios en el balance de fluidos y electrolitos, el apetito por la sal o la reactividad vascular. Así mismo, los RMC en el hipotálamo y los órganos circunventriculares están envueltos en la regulación de la presión arterial y la homeostasis del sodio<sup>31,32,33</sup>.

Con estos antecedentes, el desarrollo de nuevos fármacos que bloqueen al receptor mineralocorticoide parece una alternativa prometedora para un adecuado control de la presión arterial y el daño en órgano blanco mediado por hipertensión arterial.

### ANTECEDENTES DE LOS BLOQUEADORES DEL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDEO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El RMC es un factor de transcripción activado por su ligando, que media los efectos biológicos de la aldosterona, y al mismo tiempo, puede actuar como un receptor de glucocorticoides de alta afinidad. El principal elemento que regula el acceso del ligando al receptor es la enzima 11- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 $\beta$ HSD2), que cataliza la conversión de glucocorticoides en metabolitos biológicamente inactivos. La co-expresión de 11 $\beta$ HSD2 con el RMC determinará, por tanto, la principal hormona que activará el receptor. Por lo expuesto, los ARM esteroideos de primera generación, tienen importantes inconvenientes. La espironolactona tiene una estructura similar a la progesterona y actúa como un agonista del receptor de progesterona y un antagonista del receptor de andrógenos. Esta falta de selectividad de los ARM se intentó resolver mediante el desarrollo de un antagonista de segunda generación, la

9-11 $\alpha$ -epoximexrenona (eplerenona), que muestra una afinidad insignificante por los receptores progestágenos o androgénicos; sin embargo, su potencia es menor que la de la espironolactona<sup>34,35</sup>.

Los primeros ensayos clínicos controlados que evidenciaron los beneficios y limitaciones de los bloqueadores del receptor mineralocorticoide esteroideos se realizaron con espironolactona y eplerenona. En los próximos párrafos se discutirán algunos de los resultados.

El estudio 4 E fue un proyecto con una duración de 9 meses, doble ciego, que randomizó 220 pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda a recibir eplerenona 200 mg día, enalapril 40 mg día o eplerenona 200 mg día asociado a enalapril 10 mg día. A las 8 semanas de seguimiento se podían agregar hidroclorotiazida 12,5 a 25 mg día o amlodipina 10 mg día si la presión arterial diastólica se encontraba por encima de los 90 mm Hg. El índice de masa ventricular izquierdo fue evaluado mediante resonancia magnética nuclear. Eplerenona fue más efectiva que enalapril para lograr la regresión del índice de masa ventricular izquierdo y controlar la presión arterial; mientras que la combinación de eplerenona y enalapril fue más efectiva que eplerenona para revertir el daño en órgano blanco y reducir la presión arterial<sup>36</sup>.

El estudio PATHWAY-2, llevado adelante entre los años 2009 y 2014, incluyó pacientes entre 18 y 79 años de edad, con presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg, o  $\geq 130$  mmHg en caso de ser diabéticos, y presión arterial sistólica en domicilio  $\geq 130$  mmHg, a pesar de encontrarse en tratamiento estable con al menos tres fármacos durante al menos 3 meses, quienes fueron randomizados a recibir espironolactona 25 a 50 mg día, bisoprolol 5 a 10 mg día, doxazosina de liberación prolongada 4 a 8 mg día o placebo, durante 12 semanas, en un diseño doble ciego con entrecruzamiento de las ramas. La reducción de la presión arterial sistólica domiciliar fue superior con espironolactona comparado con placebo (-8,70 mm Hg [intervalo de confianza-IC 95% -9,72 a -7,69];  $p < 0,0001$ ), doxazosina (-4,03 [IC95% -5,04 a -3,02];  $p < 0,0001$ ) y bisoprolol (-4,48 [IC95% -5,50 a -3,46];  $p < 0,0001$ ). Espironolactona fue marginalmente superior y con mayor probabilidad de ser superior en los sujetos en los márgenes de los valores más bajos de renina plasmática, y la presencia de hiperpotasemia clínicamente relevante fue excepcional<sup>37</sup>.

Los beneficios de los ARM esteroideos han sido probados en diferentes escenarios de la hipertensión arterial, incluyendo en pacientes con síntomas compatibles con IC cardíaca con fracción de eyección preservada y evidencias de disfunción diastólica, aunque marcando una advertencia sobre la necesidad de realizar un adecuado control y seguimiento de la función renal y el ionograma sérico<sup>38,39,40</sup>.

### ANTAGONISTAS NO ESTEROIDEOS DEL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDEO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Como se mencionó en párrafos previos, los potenciales beneficios de la disminución de los efectos de aldosterona sobre

la presión arterial y el medio interno han cobrado gran interés en los últimos años. En este contexto, se ha profundizado significativamente la investigación, fundamentalmente, en el desarrollo de inhibidores de la aldosterona sintasa como el baxdrostat, cuyo mecanismo de acción es disminuir la producción de aldosterona, y más acentuadamente con los ARM no esteroideos, ocedurenona o esaxerenona. Sin lugar a dudas, finerenona es la que se encuentra en etapas más avanzadas de desarrollo, conocimiento y experiencia.

En un sub-análisis del estudio FIDELITY, en el que se analizaron en forma conjunta los datos de FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD, se compararon los resultados sobre la presión arterial y potasemia en pacientes con ERC e hipertensión arterial resistente con los del estudio AMBER<sup>41,42,43</sup>. La presión arterial sistólica se redujo 7,1 mmHg con finerenona vs. 1,3 mmHg con placebo (diferencia -5,74 mmHg [IC 95% -7,99 mmHg a -3,49 mmHg,  $p < 0,0001$ ]; 11,7 mmHg con espironolactona asociada a patiromer y 10,8 mmHg con espironolactona (diferencia -1 mmHg, intervalo de confianza de 95% [IC95%] -4,4 a 2,4,  $p = \text{NS}$ ). La incidencia de potasemia  $\geq 5,5$  mmol/L fue 12% con finerenona y 3% con placebo, comparado con 35% con espironolactona asociada a patiromer y 64% con espironolactona. La discontinuación por hiperpotasemia fue 0,3% con finerenona, 0% con placebo, 7% con espironolactona + patiromer y 23% con espironolactona<sup>44</sup>. Si bien este sub-análisis tiene como limitación ser una comparación indirecta, parece claro que en este escenario, finerenona podría ser un potente hipotensor, con menos efectos adversos sobre la potasemia comparativamente con los ARM esteroideos.

Los efectos benéficos de finerenona parecen justificarse fundamentalmente por sus acciones no hemodinámicas; sin embargo, no deben desestimarse los beneficios que genera sobre los valores de presión arterial. En el estudio ARTS-DN se incluyeron pacientes con ERC, DMT2 y albuminuria. Luego de 90 días de seguimiento, finerenona 10 mg día redujo la presión arterial sistólica en el monitoreo ambulatorio de 24 horas 8,3 mmHg (IC95% -16,6 mmHg a 0,1 mmHg), en dosis de 15 mg en 11,2 mmHg (IC95% -18,8 mmHg a -3,6 mmHg), y en dosis de 20 mg en 9,9 mmHg (IC95% -17,7 mmHg a -2 mmHg), cuando se lo comparó con placebo. Estas diferencias de presión se replicaron durante los períodos diurnos y nocturnos<sup>45</sup>.

### IMPACTO CARDIOVASCULAR DE LOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDEO EN INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca constituye uno de los mayores problemas de salud mundial, afectando aproximadamente a 64 millones de personas, con elevadas tasas de mortalidad y hospitalizaciones, así como un impacto significativo en los costos en salud<sup>46</sup>. Los ARM han sido extensamente estudiados en diversos escenarios relacionados a IC, incluyendo los fenotipos basados en la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI): IC con FE reducida (ICFEr, FE  $\leq 40\%$ ), IC con FE levemente reducida (ICFElr, FE 41-

TABLA 2.

Ensayos clínicos de antagonistas del receptor mineralocorticoideo esteroideos y no esteroideos

Condición	ARM esteroideos Espironolactona/Eplerenona				ARM no esteroideos Finerenona			
	Estudio	Tamaño muestra	Punto final primario	Resultado RR/HR (IC95%)	Estudio	Tamaño muestra	Punto final primario	Resultado RR/HR (IC95%)
ICFEr	RALES (Esp) <sup>40</sup>	1663	Mortalidad total	RR: 0,70 (0,60-0,82)	ARTS-HF <sup>43</sup>	72	Descenso >30% NT-proBNP	Reducción similar a eplerenona
	EMPHASIS-HF (Epl) <sup>41</sup>	2737	Muerte CV/ HIC	HR: 0,63 (0,54-0,74)				
Post-IAM + ICFEr	EPHESUS (Epl) <sup>42</sup>	6642	Mortalidad total	RR: 0,85 (0,75-0,96)				
ICFEI/r/p	ALDO-DHF <sup>32</sup>	422	E/e' VO2 máximo	-1,5; IC95% -2,0 a -0,9 Sin cambios en VO2	FINEARTS-HF <sup>56</sup>	5500	Muerte CV/ HIC	Activo
	TOPCAT (Esp) <sup>33</sup>	3445	Muerte CV, PCA, HIC	HR: 0,89 (0,77-1,04)				
	SPIRRIT-HFpEF (Esp) <sup>34</sup>	3200	Muerte CV/ HIC	Activo				
	SPIRIT-HF (Esp) <sup>35</sup>	1300	Muerte CV/ HIC	Activo				
IC aguda	ATHENA-HF (Esp) <sup>37</sup>	360	Cambio en NT-proBNP	Sin diferencias				
	EARLIER (Epl) <sup>38</sup>	300	Muerte CV/ HIC	HR: 1,09 (0,64-1,85)				
Post-IAM	ALBATROS (C/ Esp) <sup>61</sup>	1603	Muerte CV, PFAC, HIC	HR: 0,97 (0,73-1,28)				
	REMINDER (Epl) <sup>60</sup>	1012	Muerte CV, ACV, IC	HR: 0,55 (0,23-1,35)				
HTA resistente	PATHWAY-2 (Esp) <sup>30</sup>	335	Cambio en PAS	-8,70 mmHg (-9,72;-7,69)	CLARION-CKD <sup>27</sup>	600	Cambio en PAS	Activo
ERC y DM					FIDELIO-DKD <sup>34</sup>	5734	PFC renal	HR: 0,82 (0,73-0,93)
					FIGARO-DKD <sup>35</sup>	7437	Muerte CV, IM, ACV, HIC	HR: 0,87 (0,76-0,98)
					ESAX-DN (Esax) <sup>17</sup>	455	Remisión RACU	18% (12-25)
ERC sin DM					FIND-CKD <sup>28</sup>	1580	Tasa de cambio del TFGe	Activo
ERC terminal	ALCHEMIST (Esp) <sup>30</sup>	825	Muerte CV, HIC, ACV, IM/SCA	Activo				
	ACHIEVE (Esp) <sup>29</sup>	2750	Muerte CV, HIC	Activo				

ARM: Antagonistas del receptor mineralocorticoideo; RR: riesgo relativo; HR: Hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%. HIC: hospitalización por IC; Esp: Espironolactona, Epl: eplerenona; Esax: esaxerenona; PCA: paro cardíaco abortado; PFAC: paro cardíaco resucitado, arritmia ventricular, indicación de desfibrilador; ACV: accidente cerebrovascular; IC: insuficiencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica; IAM/SCA: infarto de miocardio/síndrome coronario agudo; PFC: punto final compuesto; RACU: Relación albumina creatinina urinaria; TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimado; ERC: Enfermedad renal crónica; ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ICFEIr/p: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida y preservada

49%) e IC con FE preservada (ICFEp, FE $\geq$ 40%), así como IC aguda, infarto de miocardio sin IC y en pacientes con alto riesgo de IC (Tabla 2).

Desde que en 1960 la FDA aprobara la espironolactona como un diurético ahorrador de potasio, esta droga se mantuvo como tal durante casi 40 años, hasta que en 1999 se publicó el estudio RALES<sup>47</sup>. A partir de allí, la evidencia con ARM se ha fortalecido. Más recientemente, la disponibilidad de ARM no esteroideos, como la finerenona, ha aumentado las expectativas para superar la barrera de la hiperkalemia, y expandir su uso como protector cardio-reno-metabólico.

### EVIDENCIAS EN INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

El estudio RALES demostró que la adición de espironolactona, en dosis de 25 mg, al tratamiento de la IC avanzada, clase funcional (CF) III-IV de la New York Heart Association (NYHA) redujo 30% la mortalidad por todas las causas y 35% las hospitalizaciones por IC (HIC) (Tabla 2)<sup>47</sup>. La incidencia de ginecomastia o dolor mamario fue 10% en el grupo espironolactona comparado con 1% en placebo (P<0.001). El estudio EMPHASIS-HF extendió el efecto favorable de los ARM, con el uso de eplerenona a dosis máxima de 50 mg/día, en pacientes en CF II, con reducción del

punto final primario de mortalidad CV u hospitalizaciones por IC (HIC), con efecto significativo sobre mortalidad por todas las causas, mortalidad CV e HIC<sup>48</sup>.

En el escenario de IC luego de un infarto agudo de miocardio (IAM), el estudio EPHEBUS, eplerenona a dosis máxima de 50 mg/día, adicionada al tratamiento estándar, iniciada entre 3 a 14 días posteriores al evento redujo significativamente la mortalidad por todas las causas y muerte CV o HIC, con efecto favorable también en muerte súbita cardíaca<sup>49</sup>. El beneficio fue mayor cuando la eplerenona fue iniciada más tempranamente, 3-7 días comparado con el inicio luego del día 7. En pacientes que recibieron eplerenona o placebo, la incidencia de hiperkalemia severa fue 5,5% vs 3,9% (P=0.002), mientras que hipokalemia fue 8,4% vs 13,1% (P<0.001), respectivamente.

A pesar de la evidencia disponible, el uso de ARM en ICfEp ha estado limitado por el riesgo asociado de hiperkalemia y deterioro de la función renal, lo cual es dosis dependiente y puede incrementarse en pacientes con DM y ERC tratados con inhibidores de la enzima de conversión (IECA) o bloqueantes del receptor de angiotensina (BRA)<sup>6</sup>.

Recientemente, los ARM no esteroideos han agregado evidencias favorables en ICfEp. En el ensayo ARTS-HF, finerenona, administrada por vía oral (2,5; 5; 7,5; 10 o 15 mg y titulada al día 30 a 5, 10, 15, 20 o 20 mg, respectivamente) comparada con eplerenona (25 mg día alterno y titulada hasta 50 mg/día) durante 90 días, fue bien tolerada y promovió una reducción de la porción amino terminal de péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) > al 30%, similar a la eplerenona en pacientes con ICfEp con diabetes mellitus y/o ERC que hayan requerido HIC<sup>50</sup>. Adicionalmente se observó una reducción no significativa en un punto final compuesto de muerte de cualquier causa, hospitalización CV y visita a emergencias por empeoramiento de la IC con finerenona, con un perfil de seguridad e incidencia de hiperkalemia similar entre todos los grupos<sup>51</sup>.

### EVIDENCIAS EN INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE YECCIÓN LEVEMENTE REDUCIDA Y PRESERVADA

El estudio Aldo-DHF demostró que la espirolactona mejoró significativamente los parámetros de disfunción diastólica, indujo remodelado reverso del VI con reducción del índice de masa del VI, y disminución de los niveles de NT-proBNP. Sin embargo, no tuvo impacto en la capacidad de ejercicio medida por máximo consumo de oxígeno, ni en los síntomas, y redujo la presión arterial en ICfEp<sup>39</sup>. La espirolactona estuvo asociada a un aumento modesto del potasio (+0.2 mmol/L) y descenso de la tasa estimada de filtrado glomerular (-5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).

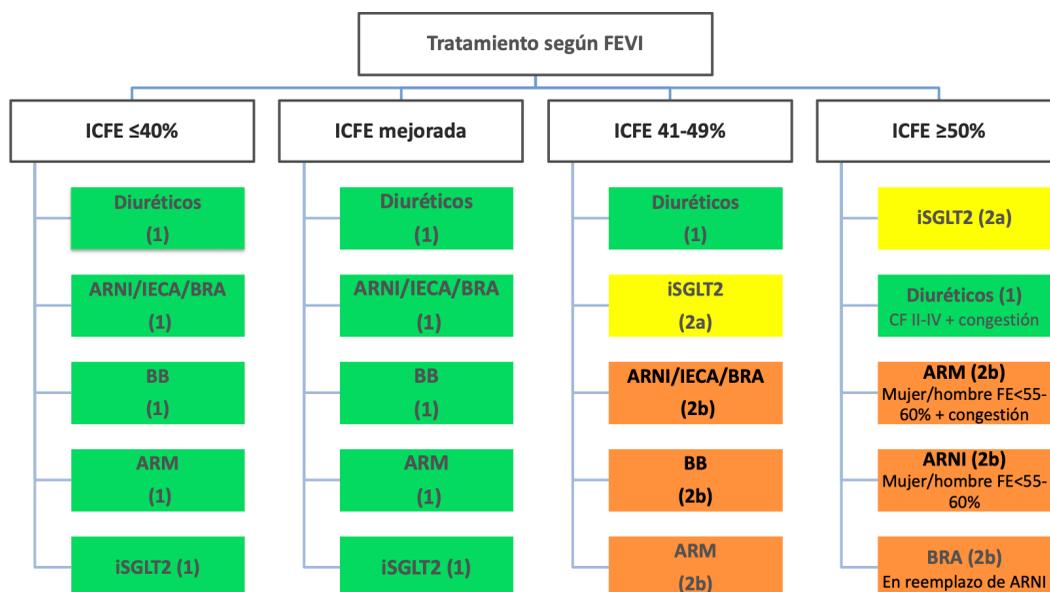
En el estudio TOPCAT, la espirolactona en ICfEp no redujo significativamente la incidencia del resultado compuesto de muerte por causa CV, paro cardíaco u hospitalización por IC, y sólo las HIC fueron menores en el grupo de tratamiento activo (HR 0,83; IC95% 0,69-0,99; P=0,04)<sup>40</sup>. La incidencia de hiperkalemia fue el doble con espiro-

lactona (18,7 vs 9,1%), aunque redujo la hipokalemia. Uno de los problemas que limitó el valor de estos hallazgos, fue una variación regional inusual, con diferencias importantes en el perfil clínico, niveles de péptidos natriuréticos y hospitalizaciones previas entre pacientes incluidos en Rusia y Georgia comparados con los incluidos en las Américas (Argentina, Brasil, Canadá y Estados Unidos), lo que se asoció a tasas de morbimortalidad cuatro veces más bajas<sup>52</sup>. El efecto de la espirolactona también estuvo influido por esta variación regional, y sólo en las Américas se observó la tasa esperada de eventos para ICfEp, con menores tasas de muerte cardiovascular e HIC con el tratamiento activo, así como el efecto farmacológico esperado para un ARM (hiperkalemia y aumento de creatinina)<sup>53</sup>. Adicionalmente, se observó una interacción entre el tratamiento con espirolactona y sexo, con una reducción de la mortalidad por todas las causas en mujeres<sup>54</sup>. La eficacia potencial de la droga se evidenció hasta una FE de 50%<sup>55</sup>.

Dos metaanálisis evaluaron el impacto de los ARM en ICfEp. Chen et al incluyeron 14 ensayos clínicos randomizados con 6428 pacientes con ICfEp o infarto de miocardio con FE preservada, demostrando una reducción del 17% las HIC con ARM, con mejoría de la función diastólica y calidad de vida, sin efecto sobre la mortalidad por todas las causas<sup>56</sup>. Por otro lado, Pandey et al incluyeron 11 estudios que evaluaron el rol de los ARM sobre la estructura y función del VI, y mostraron que en pacientes con disfunción diastólica o ICfEp hubo una mejoría en la función diastólica, la presión sanguínea y marcadores de fibrosis, sin modificar la masa o dimensión del VI<sup>57</sup>.

Canrenona, un metabolito activo de la espirolactona, fue comparado con el tratamiento estándar después de 10 años. El uso de canrenona se asoció con menor presión arterial sistólica y diastólica, con reducción de la masa del VI y menor número de muertes en sujetos entre 68 a 83 años después de 10 años de seguimiento, en el estudio COFFEE-IT trial<sup>58</sup>.

Actualmente, existen tres estudios en curso para evaluar el impacto de los ARM en ICfEp. SPIRIT-HF (*SPIRONolactone In the Treatment of Heart Failure*; NCT04727073) compara el efecto de espirolactona contra placebo en ICfElr/p, CF II-IV, para reducir HIC y Muerte CV<sup>59</sup>. SPIRRIT-HFpEF (*Spirolactone Initiation Registry Randomized Interventions Trial in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*; NCT02901184) es un estudio prospectivo, randomizado, multicéntrico, abierto, en fase IV, basado en el registro sueco de IC, que tiene como objetivo investigar si la espirolactona adicionada al cuidado estándar comparada con el cuidado estándar reducen la mortalidad CV e HIC<sup>60,61</sup>. El estudio FINEARTS-HF (*Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Finerenone on Morbidity and Mortality in Participants With Heart Failure and Left Ventricular Ejection Fraction Greater or Equal to 40%*, NCT04435626), está dirigido a analizar el rol de la finerenona versus placebo en la reducción de eventos (muerte CV y eventos de IC) en ICfElr/p<sup>62</sup>.

**FIGURA 1.**

Recomendaciones para el tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca (IC) según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)<sup>70,74</sup>

ICFE: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección; ARNI: inhibidor de neprilina y receptor de angiotensina; IECA: inhibidor de enzima de conversión; BRA: bloqueante del receptor de angiotensina; BB: betabloqueante; ARM: antagonista del receptor mineralocorticoide; iSGLT2: inhibidor del cotransportador 2 de sodio y glucosa.

Entre paréntesis: Clase de recomendación: Verde: Recomendación 1, Evidencia A; Amarillo: Recomendación 2b; Naranja: Recomendación 2

### EVIDENCIAS EN INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA

Los ARM fueron evaluados en dos estudios de IC aguda. En el primero, el ATHENA-HF, el uso de espironolactona 100 mg/día comparado con placebo o 25 mg/día (cuidado usual), no tuvo impacto en la reducción de los niveles de NT-proBNP, ni sobre los síntomas, congestión ni evolución<sup>63</sup>. El estudio EARLIER demostró la seguridad del inicio temprano de eplerenona en IC aguda, aunque sin efecto sobre la incidencia de muerte CV o rehospitalización por IC<sup>64</sup>.

Estos resultados indican que el inicio de ARM durante una hospitalización es seguro, sin necesidad de utilizar dosis altas. Además, la estrategia de optimización intensiva del tratamiento con ARNI/IECA/BRA, betabloqueantes y ARM, iniciada antes del alta en paciente admitidos por IC aguda, comparada con el manejo usual, demostró una mayor tasa de prescripción así como uso de dosis óptima a 90 días, con mejoría de la calidad de vida y reducción significativa de muerte por todas las causas o HIC a 180 días<sup>65</sup>.

### EVIDENCIAS EN INFARTO DE MIOCARDIO SIN INSUFICIENCIA CARDÍACA

El estudio REMINDER evaluó el impacto del inicio de eplerenone (25 mg/día) dentro de las 24 horas de un IAM con elevación del segmento ST, sin evidencias de IC. La droga fue bien tolerada, segura y se asoció con mejoría del punto final primario compuesto por muerte CV, rehospitalización o prolongación de la internación debidos a IC, taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular, o FE ≤40% o BNP/NT-proBNP ≥1 mes post randomización, principalmente debido a la reducción en los péptidos natriuréticos<sup>66</sup>.

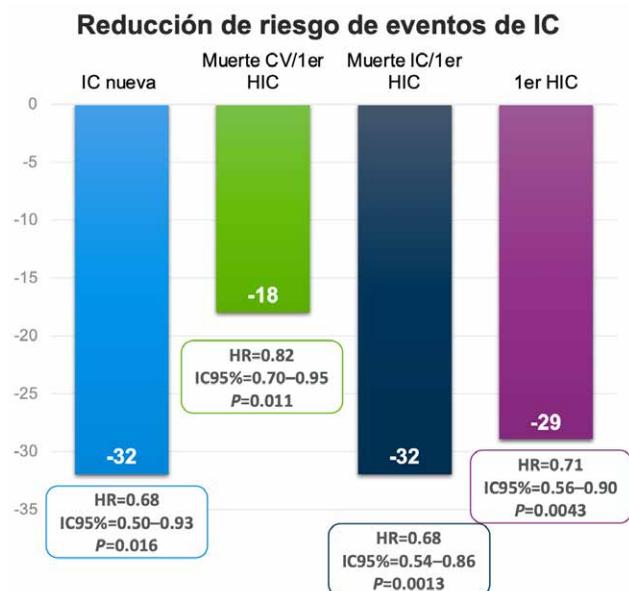
Por el contrario, el estudio ALBATROSS no demostró beneficios cuando canrenoato potásico (bolo único de 200 mg seguido de espironolactona 25 mg/día por 6 meses, se administró tempranamente a pacientes con IAM, con y sin elevación del segmento ST<sup>67</sup>. Debido a la falta de poder para detectar diferencias significativas en mortalidad, un metaanálisis preespecificado de ambos estudios demostró que los ARM se asociaron con reducción de mortalidad, así como del punto final combinado de muerte o muerte súbita resucitada<sup>68</sup>.

En el ensayo MINIMIZE STEMI trial no demostró beneficios con canrenoato o espironolactona para reducir el tamaño del IAM cuando se administró previo a la reperusión, aunque hubo una mejoría en el remodelado del VI<sup>69</sup>.

### ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES MINERALOCORTICOIDEOS EN EL CONTEXTO DEL TRATAMIENTO ACTUAL DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Los ARM son considerados hoy una de los pilares del tratamiento de la ICFe, junto a los ARNI/IECA/BRA, betabloqueantes e inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa (iSGLT2) (Figura 1)<sup>70,71</sup>. La terapia combinada con las 4 drogas se asocia con una reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas de 64% y de mortalidad CV o HIC de 69%, con un número necesario a tratar para reducir un evento de solo 4 pacientes<sup>72,73</sup>.

Si bien la evidencia disponible es menos contundente, también están recomendados en ICFe. En ICFe, los ARM pueden adicionarse al tratamiento luego de la utilización de iSGLT2, en algunas situaciones particulares: persistencia



**FIGURA 2.**

Impacto de la finerenona sobre eventos de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica albuminúrica, sin historia de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, en el estudio FIGARO-DKD<sup>83</sup>

IC: insuficiencia cardíaca; CV: cardiovascular; HIC: hospitalización por IC; HR: Hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

de congestión, mujeres y hombres con FEVI hasta 55-60%<sup>74</sup>. También en estos grupos, la combinación de ARM, ARNI e iSGLT2 demostró su potencial impacto en pacientes con IC y FEVI entre 40-65%<sup>75</sup>.

La inhibición de neprilisina puede atenuar el riesgo de hiperkalemia cuando se combina con un ARM. En el estudio PARADIGM-HF, la hiperkalemia severa fue menos frecuente en los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartan comparado con el grupo enalapril, incluyendo aquellos a quienes se les inició ARM<sup>76</sup>. En ICFeP, la eficacia clínica del sacubitrilo/valsartan comparado con valsartan en sujetos tratados o no con ARM fue similar. Sin embargo, ARNI se asoció con menos deterioro de la función renal, sin incremento en hiperkalemia severa<sup>77</sup>.

De manera similar, existe una interacción favorable entre iSGLT2 y ARM. La reducción del punto final primario con gliflozinas en ICFeE e ICFeI/r no fue diferente entre los que recibían o no ARM<sup>78,79,80,81</sup>. Sin embargo, aquellos con ICFeP que los recibían, presentaron el doble de hiperkalemia que el resto, y la empagliflozina redujo su incidencia, independiente del uso o no de ARM<sup>79</sup>. En aquellos con ICFeE que recibieron empagliflozina y estaban tratados con ARM tuvieron 22% menor probabilidad de discontinuarlos<sup>78</sup>.

## EVIDENCIAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

La prevención del desarrollo de IC en poblaciones de alto riesgo, en etapa A o B, constituye hoy una estrategia de par-

ticular interés<sup>70</sup>. Los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica y enfermedad CV aterosclerótica poseen alto riesgo de progresión a IC clínica, por lo que las intervenciones que reduzcan el riesgo de evolución adversa en cada una de ellas podría además tener impacto sobre la incidencia de IC. En un subanálisis preespecificado del FIGARO-DKD, se comparó el efecto de la finerenona con placebo en pacientes con ERC albuminúrica sin síntomas de ICFeE<sup>42</sup>. La finerenona se asoció con una reducción significativa de IC de nuevo comienzo, así como con una reducción de eventos relacionados a IC (Figura 2)<sup>82</sup>.

## CONCLUSIONES

Los ARM esteroideos, como espironolactona y eplerenona, son recomendados actualmente en las guías nacionales e internacionales para el tratamiento de la hipertensión arterial resistente e IC, particularmente ICFeE/r y en ICFeE en situaciones de congestión persistente. Sin embargo, se deben reconocer sus efectos adversos a nivel hormonal y el incremento del riesgo de desarrollar hiperpotasemia. Finerenona es un ARM no esteroideo aprobado para la protección cardiorenal en pacientes con ERC y DMT2, con demostrados beneficios sobre los puntos finales cardiovasculares y renales, con reducción de la probabilidad de progresión a IC, y mínimos riesgos de producir anomalías en el medio interno. Sus efectos sobre la presión arterial de consultorio y ambulatoria son evidentes, y podrían ser parte del beneficio clínico. Ampliar el conocimiento sobre los potenciales beneficios clínicos de finerenona en escenarios particulares, especialmente en ICFeE, donde aún existe una necesidad de evidencias con ARM, podría ser de gran relevancia para el sistema sanitario.

## BIBLIOGRAFIA

- Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 459 - 469.
- Pandey AK, Bhatt DL, Cosentino F, et al. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal disease. *Eur Heart J* 2022; 43: 2931-2945.
- Cannavo A, Bencivenga L, Liccardo D, et al. Aldosterone and mineralocorticoid receptor system in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 1204598.
- Bauersachs J, Lother A. Mineralocorticoid receptor activation and antagonism in cardiovascular disease: cellular and molecular mechanisms. *Kidney Int Suppl* (2011) 2022; 12: 19 - 26.
- Booth RE, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ* 2002; 26: 8 - 20.
- Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2021; 42: 152 - 161.
- Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: The emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009; 150: 776 - 783.
- Buonafina M, Bonnard B, Jaissier F. Mineralocorticoid Receptor and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens* 2018; 31: 1165 - 1174.
- Jaissier F, Farman N. Emerging roles of the mineralocorticoid receptor in pathology: Toward new paradigms in clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2016; 68: 49 - 75.
- Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 486 - 492.

11. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* **2017**; 12: 2032 - 2045.
12. Mora-Fernández C, Domínguez-Pimentel V, de Fuentes MM, et al. Diabetic kidney disease: From physiology to therapeutics. *J Physiol* **2014**; 592: 3997 - 4012.
13. Bauersachs J, Jaissner F, Toto R. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases. *Hypertension* **2015**; 65: 257 - 263.
14. Ferrario C, Schiffrin E. Translational success stories: Role of mineralocorticoid receptor antagonists in cardiovascular disease. *Circ Res* **2015**; 116: 206 - 213.
15. Martínez FA. Aldosterone inhibition and cardiovascular protection: More important than it once appeared. *Cardiovas Drugs Ther* **2010**; 24: 345 - 350.
16. Delyani JA. Mineralocorticoid receptor antagonists: The evolution of utility and pharmacology. *Kidney Int* **2000**; 57: 1408 - 1411.
17. Ito S, Kashiwara N, Shikata K, et al. Esaxerenone (CS-3150) in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria (ESAX-DN): Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* **2020**; 15: 1715 - 1727.
18. Lerma E, White WB, Bakris G. Effectiveness of nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists in patients with diabetic kidney disease. *Postgrad Med* **2023**; 135: 224 - 233.
19. Ravid JD, Laffin LJ. Effects of Finerenone, a Novel Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist, on Cardiovascular Disease, Chronic Kidney Disease, and Blood Pressure. *Curr Cardiol Rep* **2022**; 24: 1251 - 1259.
20. Zhu Y, Song M, Chen T, et al. Effect of finerenone on cardiovascular events in kidney disease and/or diabetes: a meta analysis of randomized control trials. *Int Urol Nephrol* **2023**; 55: 1373 - 1381.
21. Fuller PJ, Yang J, Young MJ. Coregulators as mediators of mineralocorticoid receptor signaling diversity. *J Endocrinol* **2017**; 234: T23 - T34.
22. González-Juanatey JR, Górriz JL, Ortiz A, et al. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. *Ann Med* **2023**; 55: 502 - 513.
23. Sridhar VS, Liu H, Cherney DZI. Finerenone—A New Frontier in Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibition in Diabetic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* **2021**; 78: 309 - 311.
24. Zhang Y, Jiang L, Wang J, et al. Network meta-analysis on the effects of finerenone versus SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol* **2022**; 21: 232.
25. Yamada T, Wakabayashi M, Bhalla A, et al. Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* **2021**; 20: 14.
26. Lee MMY, Petrie MC, McMurray JJV, et al. How Do SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibitors and GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) Receptor Agonists Reduce Cardiovascular Outcomes? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2020**; 40: 506 - 522.
27. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2021 Dec 20. Identifier NCT04968184, Efficacy and Safety of KBP-5074 in Uncontrolled Hypertension and Moderate or Severe CKD (Clarion-CKD); 2022 Jan 3. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04968184> . Acceso 27 de Junio de 2023.
28. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2021 Dec 20. Identifier NCT05047263, A Trial to Learn How Well Finerenone Works and How Safe it is in Adult Participants With Non-diabetic Chronic Kidney Disease (FIND-CKD); 2021 Dec 1. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05047263>. Acceso 27 de Junio de 2023.
29. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2021 Dec 20. Identifier NCT03020303, Aldosterone bloCkade for Health Improvement Evaluation in End-stage Renal Disease (ACHIEVE); 2020 Oct 29. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03020303> . Acceso 27 de Junio de 2023.
30. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2021 Dec 20. Identifier NCT01848639, ALdosterone Antagonist Chronic HEModialysis Interventional Survival Trial (ALCHEMIST); 2020 Oct 28. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01848639> . Acceso 27 de Junio de 2023.
31. Gomez-Sanchez CE, Zhou MY, Cozza EN, et al. Aldosterone biosynthesis in the rat brain. *Endocrinology* **1997**; 138: 3369 - 3373.
32. Gomez-Sanchez EP. Intracerebroventricular infusion of aldosterone induces hypertension in rats. *Endocrinology* **1986**; 118: 819 - 823.
33. Anderson NS, Fanestil DD. Corticoid receptors in rat brain: Evidence for an aldosterone receptor. *Endocrinology* **1976**; 98: 676 - 684.
34. Grossmann C, Almeida-Prieto B, Nolze A, et al. Structural and molecular determinants of mineralocorticoid receptor signaling. *Br J Pharmacol* **2022**; 179: 3103 - 3118.
35. Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Physiol* **2014**; 4: 965 - 994.
36. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of Eplerenone, Enalapril, and Eplerenone/Enalapril in Patients with Essential Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy: The 4E-Left Ventricular Hypertrophy Study. *Circulation* **2003**; 108: 1831 - 1838.
37. Williams B, Macdonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* **2015**; 386: 2059 - 2068.
38. Mottram PM, Haluska B, Leano R, et al. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation* **2004**; 110: 558 - 565.
39. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: The Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* **2013**; 309: 781 - 791.
40. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Eng J Med* **2014**; 370: 1383 - 1392.
41. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* **2020**; 383: 2219 - 2229.
42. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* **2021**; 385: 2252 - 2263.
43. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **2019**; 394: 1540 - 1550.
44. Agarwal R, Pitt B, Palmer BF, et al. A comparative post hoc analysis of finerenone and spironolactone in resistant hypertension in moderate-to-advanced chronic kidney disease. *Clin Kidney J* **2023**; 16: 293 - 302.
45. Agarwal R, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G, et al. Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *J Hypertens* **2023**; 41: 295 - 302.
46. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* **2023**; 118: 3272 - 3287.
47. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Eng J Med* **1999**; 341: 709 - 717.
48. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Eng J Med* **2011**; 364: 11 - 21.
49. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Eng J Med* **2003**; 348: 1309 - 1321.
50. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J* **2016**; 37: 2105 - 2114.
51. 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 (United States)* **2018**; 97: e0254.
52. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional Variation in Patients and Outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circulation* **2015**; 131: 34 - 42.

53. de Denus S, O'Meara E, Desai AS, et al. Spironolactone Metabolites in TOPCAT — New Insights into Regional Variation. *New Engl J Med* **2017**; 376: 1690 - 1692.
54. Merrill M, Sweitzer NK, Lindenfeld JA, et al. Sex Differences in Outcomes and Responses to Spironolactone in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of TOPCAT Trial. *JACC Heart Fail* **2019**; 7: 228 - 238.
55. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* **2016**; 37: 455 - 462.
56. Chen Y, Wang H, Lu Y, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Med* **2015**; 13: 10.
57. Pandey A, Garg S, Matulevicius SA, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on cardiac structure and function in patients with diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis and systematic review. *J Am Heart Assoc* **2015**; 4: e002137.
58. Derosa G, Maffioli P, Scelsi L, et al. Canrenone on cardiovascular mortality in congestive heart failure: CanrenOne eFFects on cardiovascular mortality in patiEnts with congEstive heart failure: The COFFEE-IT study. *Pharmacol Res* **2019**; 141: 46 - 52.
59. ClinicalTrials.gov. Spironolactone In The Treatment of Heart Failure (SPIRIT-HF). 2021. Disponible en <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04727073> . Acceso 26 de Junio de **2023**.
60. Lund LH, Oldgren J, James S. Registry-Based Pragmatic Trials in Heart Failure: Current Experience and Future Directions. *Curr Heart Fail Rep* **2017**; 14: 59 - 70.
61. ClinicalTrials.gov. Spironolactone Initiation Registry Randomized Interventional Trial in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (SPIRRIT). 2016. Disponible en <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02901184> . Acceso 26 de Junio de **2023**.
62. ClinicalTrials.gov. Study to evaluate the efficacy (effect on disease) and safety of finerenone on morbidity (events indicating disease worsening) & mortality (death rate) in participants with heart failure and left ventricular ejection fraction (proportion of blood expelled per heart stroke) greater or equal to 40% (FINEARTS-HF). US National Library of Medicine. 2020. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04435626?term=finerenone&draw=2&rank=7> . Acceso 26 de Junio de **2023**.
63. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, et al. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure: The ATHENA-HF randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* **2017**; 2: 950 - 958.
64. Asakura M, Ito S, Yamada T, et al. Efficacy and Safety of Early Initiation of Eplerenone Treatment in Patients with Acute Heart Failure (EARLIER trial): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* **2022**; 8: 108 - 117.
65. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* **2022**; 400: 1938 - 1952.
66. Montalescot G, Pitt B, Lopez De Sa E, et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: The Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J* **2014**; 35: 2295 - 2302.
67. Beygui F, Cayla G, Roule V, et al. Early Aldosterone Blockade in Acute Myocardial Infarction the ALBATROSS Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* **2016**; 67: 1917 - 1927.
68. Beygui F, Van Belle E, Ecollan P, et al. Individual participant data analysis of two trials on aldosterone blockade in myocardial infarction. *Heart* **2018**; 104: 1843 - 1849.
69. Bulluck H, Fröhlich GM, Nicholas JM, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist pre-treatment and early post-treatment to minimize reperfusion injury after ST-elevation myocardial infarction: The MINIMIZE STEMI trial. *Am Heart J* **2019**; 211: 60 - 67.
70. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Card Fail* **2022**; 28: 810 - 830.
71. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* **2021**; 42: 3599 - 3726.
72. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* **2022**; 10: 73 - 84.
73. Cox ZL, Nandkeolyar S, Johnson AJ, et al. In-hospital Initiation and Up-titration of Guideline-directed Medical Therapies for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Card Fail Rev* **2022**; 8: e21
74. Kittleson MM, Panjath GS, Amancherla K, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* **2023**; 81: 1835 - 1878.
75. Vaduganathan M, Claggett BL, Inciardi RM, et al. Estimating the Benefits of Combination Medical Therapy in Heart Failure with Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Circulation* **2022**; 145: 1741 - 1743.
76. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. Reduced Risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: A secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *JAMA Cardiol* **2017**; 2: 79 - 85
77. Jering KS, Zannad F, Claggett B, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes of Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use in PARAGON-HF. *JACC Heart Fail* **2021**; 9: 13 - 24.
78. Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, et al. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Heart Failure: EMPEROR-Reduced. *J Am Coll Cardiol* **2021**; 77: 1397 - 1407.
79. Ferreira JP, Butler J, Zannad F, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* **2022**; 79: 1129 - 1137.
80. Shen L, Kristensen SL, Bengtsson O, et al. Dapagliflozin in HFrEF Patients Treated With Mineralocorticoid Receptor Antagonists: An Analysis of DAPA-HF. *JACC Heart Fail* **2021**; 9: 254 - 264.
81. Arshad MS, Ahmed A, Ejaz A, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonist at baseline on the efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* **2022**; 29: e334 - e337.
82. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al. Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses from the FIGARO-DKD Trial. *Circulation* **2022**; 145: 437 - 447.