

Finerenona en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida y preservada: Estudio FINEARTS-HF

Finerenone in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: FINEARTS Study

Eduardo R Perna¹, Daniela García Brasca², Felipe Martínez³.

1 División Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Instituto de Cardiología J F Cabral, Corrientes. 2 Instituto de Cardiología Hospital Italiano de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. 3 Universidad Nacional de Córdoba, Instituto DAMIC - Fundación Ruscalleda. Córdoba. Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 1 de Octubre de 2024
Aceptado después de revisión
el 10 de Octubre de 2024
www.revistafac.org.ar

Palabras clave:

Finerenona,
heart failure,
fracción de eyección preservada
o reducida.

Keywords:

Finerenone,
heart failure,
preserved or reduced ejection
fraction.

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

INTRODUCCIÓN

El receptor mineralocorticoide (RM) fue caracterizado en la década del 70 y clonado por primera vez en 1987¹. La comprensión del papel y el interés en él fue evolucionando en los últimos 30 años al demostrarse su presencia no sólo en tejidos involucrados en el transporte transepitelial, sino también en cerebro, corazón y vasos sanguíneos, con importantes avances en el conocimiento de sus funciones moleculares, celulares y fisiopatológicas².

El RM es una proteína que pertenece a la familia de receptores nucleares y posee tres dominios: uno N-terminal, otro que se une al ADN y el tercero que se ensambla al ligando; funciona principalmente como un factor de transcripción activado por ligando, controlando la expresión de varios cientos de genes diferentes, pero también ejerce acciones no genómicas fuera del núcleo celular. En estado basal, el RM se localiza principalmente en citoplasma fusionado a chaperonas que facilitan su unión al ligando y sirven como lanzaderas del complejo RM-ligando al núcleo^{1,2,3}. Tras la activación por el ligando, el RM se transloca al núcleo y se une a las regiones potenciadoras o promotoras, controlando la expresión de sus genes diana que codifican ciertas proteínas; además puede haber efectos rápidos no genómicos, activando quinasas citoplasmáticas^{3,4}. Además de la aldosterona, los glucocorticoides y la progesterona pueden unirse al RM con una afinidad similar, y la inactivación enzimática de los glucocorticoides por la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β HSD2) es necesaria para la unión selectiva de la aldosterona al RM⁵.

La presencia de numerosos cofactores que interactúan con el ligando puede determinar respuestas fisiopatológicas diferentes⁶.

En este artículo revisaremos inicialmente el papel del RM en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida (ICFElr) y preservada (ICFEp), y especialmente las características y resultados principales del estudio FINEARTS-HF (*The Finerenone Trial to Investigate Efficacy and Safety Superior to Placebo in Patients with Heart Failure*).

EL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDE EN INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN LEVEMENTE REDUCIDA Y PRESERVADA

Desde un punto de vista fisiológico, la activación del RM en las células epiteliales de los túbulos renales es fundamental para el mantenimiento de la homeostasis electrolítica, el volumen sanguíneo y la presión arterial. Sin embargo, el RM se expresa en células no epiteliales, incluido corazón, vasos, tejido adiposo y cerebro, así como en los leucocitos, donde su sobreactivación o activación inapropiada, incluso independiente de ligando, juega un papel fisiopatológico importante tanto en la remodelación cardiovascular al promover hipertrofia cardíaca, fibrosis y rigidez arterial, como en la inflamación y el estrés oxidativo^{5,7}. Es de destacar que en el corazón, el RM se expresa en casi todas las células, incluyendo miocitos, fibroblastos cardíacos, células musculares lisas, endoteliales y vasculares.

La participación de los RM en la fisiopatología cardiovascular se demostró por primera vez en modelos animales

sometidos a sobrecarga de mineralocorticoides con infusión de desoxicorticosterona (DOCA) combinada con una dieta rica en sal, a menudo asociada a nefrectomía unilateral (Nefrectomía-Aldosterona-Sal). Estos modelos experimentales asocian hipertensión, hipertrofia cardíaca y desarrollo de fibrosis ventricular, revelando el impacto cardiovascular nocivo de la activación del RM⁸.

En miocitos es un regulador de la hipertrofia y la apoptosis incrementa niveles de una citoquina proinflamatoria e hipertrofica, cardiotrofina I, lo que sugiere que es un posible mediador del crecimiento de miocitos^{9,10}.

En suma, los mecanismos fisiopatológicos implicados en los efectos nocivos de la activación del receptor de RM son complejos y diversos. Sin embargo, se han identificado claramente tres procesos: estrés oxidativo, inflamación y fibrosis.

La activación de RM aumenta las especies reactivas de oxígeno, en parte, por el deterioro de la función mitocondrial y del retículo endoplásmico e induce la expresión de NADPH oxidasa, una enzima reductora de oxígeno en el corazón y microvasculatura coronaria, lo que resulta en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), las que generan estrés oxidativo y conducen a inflamación y fibrosis^{11,12}.

La inflamación tiene un rol central en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares y la activación del RM induce la expresión de citoquinas proinflamatorias (interleucina 6, factor de necrosis tumoral e interferón), y está involucrada en la polarización de macrófagos y linfocitos T hacia los fenotipos proinflamatorios, efectos amplificadores y perpetuadores^{13,14,15}. En modelos animales, la activación del RM aumenta la inflamación y la expresión de citoquinas como el factor de necrosis tumoral, la interleucina B1 y el factor transformador de crecimiento B164.

Por último, la fibrosis es un mecanismo fisiopatológico importante de muchas enfermedades inflamatorias crónicas¹⁶. Se caracteriza por la producción y acumulación excesiva de componentes de la matriz extracelular, como el colágeno y la fibronectina, de esta manera las células diferenciadas y especializadas son reemplazadas por tejido cicatricial fibroso que no puede cumplir las funciones específicas necesarias. La activación crónica de RM se asocia con la remodelación de la matriz extracelular, el crecimiento celular y la fibrosis, induce la expresión de moléculas profibróticas, endotelina 1, factor de crecimiento transformante β , inhibidor del activador del plasminógeno-1, factor de crecimiento del tejido conectivo, fibronectina y colágeno tipos I, III y IV¹⁷.

Subanálisis de estudios clínicos en insuficiencia cardíaca (IC) proporcionan respaldo a los datos preclínicos sobre el papel de la activación de aldosterona/RM en la fisiopatología de la enfermedad cardíaca. En el estudio RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*), la espironolactona disminuyó los niveles séricos iniciales de péptido carboxi-terminal y péptido amino-terminal de procólágeno tipo I y III, todos marcadores de fibrosis cardíaca¹⁸. De manera similar, en un análisis de subgrupos del estudio EPHEUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*), los niveles de biomarcadores de

colágeno fueron significativamente más bajos en el grupo de eplerenona que en el grupo placebo¹⁹.

El RM se expresa en las células endoteliales vasculares, las células musculares lisas y los fibroblastos, donde contribuye a la constricción vascular, la inflamación, la fibrosis, la rigidez y la calcificación²⁰. Su participación en la fibrosis de otros órganos como riñón, hígado, pulmones y piel sugiere que el rol profibrótico parece ser el mecanismo fisiopatológico general.

La activación inapropiada del RM ocurre en presencia de factores de riesgo tradicionales como hipertensión, obesidad, síndrome metabólico, diabetes, edad avanzada e hiperlipidemia, los cuales inducen estrés oxidativo vascular favoreciendo la enfermedad cardiovascular e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP)²¹. Los niveles de aldosterona se correlacionan positivamente con el índice de masa corporal; por lo tanto, el RM está más activado en la obesidad²². El tejido adiposo sano secreta adipocinas que favorecen el metabolismo saludable y la función vascular normal. Por el contrario, el perfil de adipocinas cambia con la obesidad, aumenta la leptina y con ello los niveles de aldosterona y la activación de RM^{21,22}.

La fibrosis intersticial, la rigidez miocárdica, la expansión de la matriz extracelular y la función vascular son componentes claves en la patogénesis de la ICFEP, por lo que los antagonistas de los RM son de particular interés para el tratamiento de esta entidad²³.

En los últimos años, la finerenona, un antagonista del RM no esteroideo, se introdujo en la práctica clínica para pacientes con enfermedad renal diabética con el objetivo de reducir la progresión de la enfermedad renal y los eventos cardiovasculares^{24,25}. Finerenona posee mayor selectividad por el RM reduciendo no sólo la captación de aldosterona sino también de cofactores²⁶. La combinación de un antagonismo muy específico y las propiedades fisico-químicas le confieren gran eficacia anti-fibrótica^{27,28}.

DISEÑO Y CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO FINEARTS-HF

El estudio FINEARTS-HF es un ensayo clínico multicéntrico, randomizado, doble ciego, con grupos paralelos y conducido por eventos, que comparó la eficacia y seguridad de finerenona con placebo en pacientes con ICFEP o ICFEP crónica^{29,30}. La randomización se estratificó por país/región y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <60% o $\geq$ 60%. Los principales criterios de inclusión y exclusión se presentan en la [tabla 1](#), mientras que los puntos finales de valoración se encuentran en la [tabla 2](#). Las dosis de inicio y mantenimiento de finerenona fueron 10 y 20 mg para pacientes con tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) basal de $\leq$ 60 ml/min/1,73 m², mientras que en los participantes con valor >60 ml/min/1,73 m² fueron 20 y 40 mg una vez al día, respectivamente.

Los principales fundamentos para la realización de este estudio fueron: 1- la brecha que existe entre el amplio reconocimiento del rol del RM en la fisiopatología de la IC en el espectro completo de la FEVI. y la disímil evidencia

TABLA 1.

Principales criterios de inclusión y exclusión del estudio FINEARTS-HF

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
• ≥ 40 años a la firma del consentimiento	• TFG _e < 25 ml/min/1.73 m ²
• Diagnóstico de IC, clase funcional NYHA II a IV, ambulatorio u hospitalizado por IC	• [K ⁺] en suero > 5.0 mmol/l
• Tratamiento con diuréticos ≥ 30 días	• Infarto de miocardio o cualquier evento que pudiera haber reducido la FEVI en un plazo de 90 días antes de la aleatorización
• FEVI $\geq 40\%$ dentro de los últimos 12 meses	• Miocarditis, cirugía de revascularización coronaria, intervención percutánea, accidente cerebrovascular dentro de los 90 días previos.
• Anomalías estructurales del corazón caracterizadas por dilatación de aurícula izquierda e hipertrofia del VI.	• Probable causa alternativa de los síntomas: EPOC grave, hipertensión arterial pulmonar, hemoglobina < 10 g/dl, enfermedad valvular significativa, IMC > 50 kg/m ²
• Elevación de los péptidos natriuréticos - Ritmo sinusal: NTproBNP ≥ 300 pg/ml o BNP ≥ 100 pg/ml - Fibrilación auricular: NTproBNP ≥ 900 pg/ml o BNP ≥ 300 pg/ml	• Presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg
	• Presión arterial diastólica < 90 mmHg
	• Arritmias potencialmente mortales o no controladas (fibrilación auricular con frecuencia > 110 latidos por minuto)
	• Antecedentes de hipercalemia o insuficiencia renal aguda durante el tratamiento con ARM durante > 7 días consecutivos
	• Insuficiencia hepática Child-Pugh C
	• Enfermedad de Addison
	• Necesidad de fármacos endovenosos, asistencia ventricular o respiratoria mecánica dentro de las 24 hs previas a la randomización.
	• Tratamiento continuo (al menos 90 días) con un ARM en los últimos 12 meses

TABLA 2.Criterios de valoración primario y secundarios del estudio FINEARTS-HF⁴³.

Criterios de valoración primario	Criterios de valoración secundarios
• Combinación de muerte cardiovascular y eventos de IC totales (primeros y recurrentes), incluyendo hospitalizaciones y visitas urgentes por IC.	• Tiempo hasta el total de eventos de IC (primero y recurrente)
	• Mejoría en la clase de NYHA desde el inicio hasta el mes 12.
	• Cambio desde el inicio hasta el mes 6, 9 y 12 en la puntuación total de síntomas (TSS) del KCCQ.
	• Tiempo hasta la primera aparición del criterio de valoración renal compuesto: disminución sostenida en la TFG _e $\geq 50\%$ en relación con el valor inicial durante al menos 4 semanas, o la disminución sostenida de la TFG _e a < 15 mL/min/1.73 m ² o el inicio de diálisis o el trasplante renal.
	• Tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa

IC: Insuficiencia cardíaca; NYHA: Asociación del Corazón de Nueva York; KCCQ: Cuestionario de Cardiomiopatías de Kansas City; TFG_e: Tasa de filtrado glomerular estimado.

en el impacto de los antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM), la cual es contundente en ICFer pero menos establecida en presencia de FEVI $> 40\%$; 2- las diferencias entre la finerenona, un ARM no esteroideo, con espironolactona y eplerenona, ambos ARM esteroideos, con un perfil de seguridad más favorable por la menor incidencia de hipercalemia y empeoramiento de la función renal a medida que la función renal disminuye; 3-la necesidad de disponer de nuevas opciones terapéuticas con

evidencia demostrada en ICFelr e ICFep, donde hasta el día de hoy sólo los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT2) cumplen el rol de pilar del tratamiento^{31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42}.

El estudio incluyó 6001 pacientes, reclutados en 653 centros de 37 países. La población tenía una edad media de 72 ± 10 años, 46% de mujeres y un tercio en clase funcional III-IV, con alta carga de morbilidad: infarto de miocardio previo 26%, TFG_e ≤ 60 ml/min/1.73 m² 48%, relación albumina

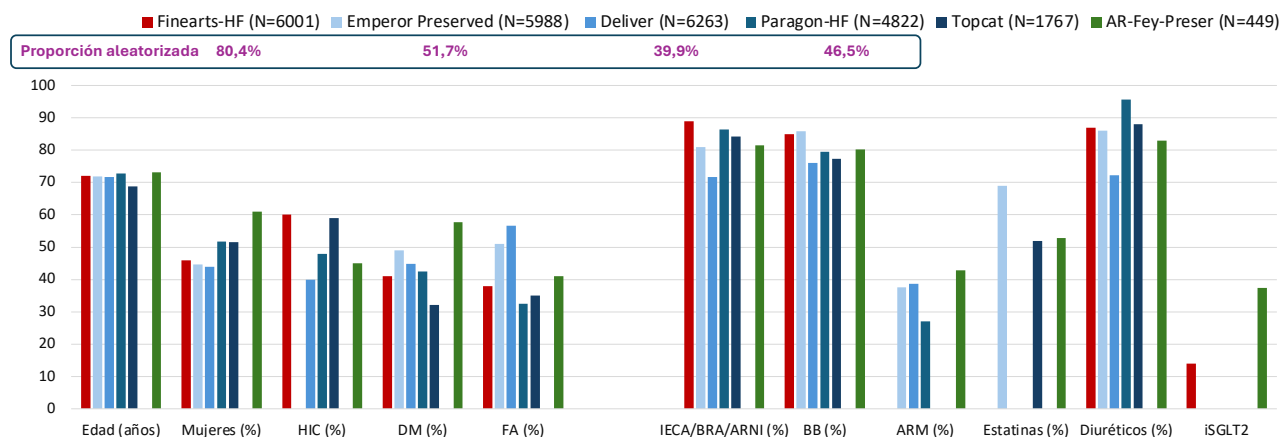


FIGURA 1.

Comparación de las características clínicas y tratamiento en los ensayos clínicos de la última década en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida-preservada y el Registro ArFey-Preser

HIC: hospitalización por insuficiencia cardíaca; **DM:** diabetes mellitus; **FA:** fibrilación auricular; **IECA:** inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, **BRA:** bloqueantes del receptor de angiotensina, **ARNI:** Antagonista del receptor de angiotensina inhibidor de neprilisina; **BB:** betabloqueante; **ARM:** antagonistas del receptor mineralocorticoide, **iSGLT2:** Inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2. **DELIVER:** Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure; **EMPEROR-Preserved:** Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction; **FINEARTS-HF:** Finerenone Trial to Investigate Efficacy and Safety Superior to Placebo in Patients with Heart Failure; **I-Preserve:** Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction; **PARAGON-HF:** Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction; **TOPCAT:** Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist.

TABLA 3.

Puntos finales primarios y secundarios del estudio FINEARTS-HF⁴³.

Punto final	Finerenona	Placebo	RR (IC95%)	p
Eventos totales de empeoramiento de IC y muerte CV, por 100 pacientes año	14,9	17,7	0,84 (0,74-0,95)	0,007
Eventos totales de empeoramiento de IC, número	842	1024	0,82 (0,71-0,94)	0,006
Muerte CV, número (%)	242 (8,1%)	260 (8,7%)	0,93 (0,78-1,11)	--
Cambio en KCCQ TSS a 6, 9 y 12 meses	8,0±0,3	6,4±0,3	1,6 (0,8-2,3)	<0,001
Mejora en CF NYHA a 12 meses, %	18,6	18,4	1,01 (0,88-1,15)	--
Evolución renal compuesta, %	2,5	1,8	1,33 (0,94-1,89)	--
Muerte por todas las causas, %	16,4	17,4	0,93 (0,83-1,06)	--
Primer eventos de empeoramiento de IC o muerte CV, %	20,8	24,0	0,84 (0,76-0,94)	--

RR: Rate ratio; IC95%: Intervalo de confianza del 95%; IC: Insuficiencia cardíaca; CV: Cardiovascular; KCCQ TSS: Puntaje total de síntomas del Cuestionario de Cardiomiopatías de Kansas City; CF: Clase funcional; NYHA: Asociación del Corazón de Nueva York.

creatinina urinaria ≥ 30 mg/g 39%, diabetes 40% e IMC ≥ 30 kg/m² 45%⁴³. El perfil de alto riesgo de la IC se evidenció por 54% de la muestra enrolada dentro de los 90 días de la hospitalización (12% durante una hospitalización o visita a emergencias), mediana de NT-proBNP de 1041 pg/ml, con FEVI de 52±8% y 5% de pacientes con IC y FEVI mejorada. Estas características basales, así como la medicación utilizada para tratar la IC es comparable a otros ensayos clínicos contemporáneos, así como a los datos preliminares del Registro Argentino de Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada (ARFey Preser), con una tasa de prescripción de iSGLT2 de 14% (Figura 1)^{33,44,45,46}. El deterioro funcional, evaluado por el cuestionario de miocardiopatía de Kansas (KCCQ), con una media de 67 puntos, fue peor que en los otros estudios.

PRINCIPALES RESULTADOS EFICACIA

El punto final primario (eventos totales por IC y muerte por causa cardiovascular), fue claramente favorable al grupo de pacientes que recibieron finerenona comparado con los que recibieron placebo (Rate ratio [RR] 0,84; intervalo de confianza del 95% [IC95%] 0,74-0,95; p=0.007) (Tabla 3 y Figura 2)⁴³. El total de pacientes con empeoramiento de IC fue de 842 en el grupo finerenona y 1024 en el grupo placebo (RR 0,82; IC95% 0,71-0,94; p=0.006). Un total de 242 pacientes (8,1%) en el grupo finerenona y 260 (8,7%) en los que recibieron placebo, fallecieron por causa cardiovascular (Hazard ratio [HR] 0,93; IC95% 0,78-1,11). Es importante destacar que el resultado del punto final primario fue consistente en todos los subgrupos preespecificados,

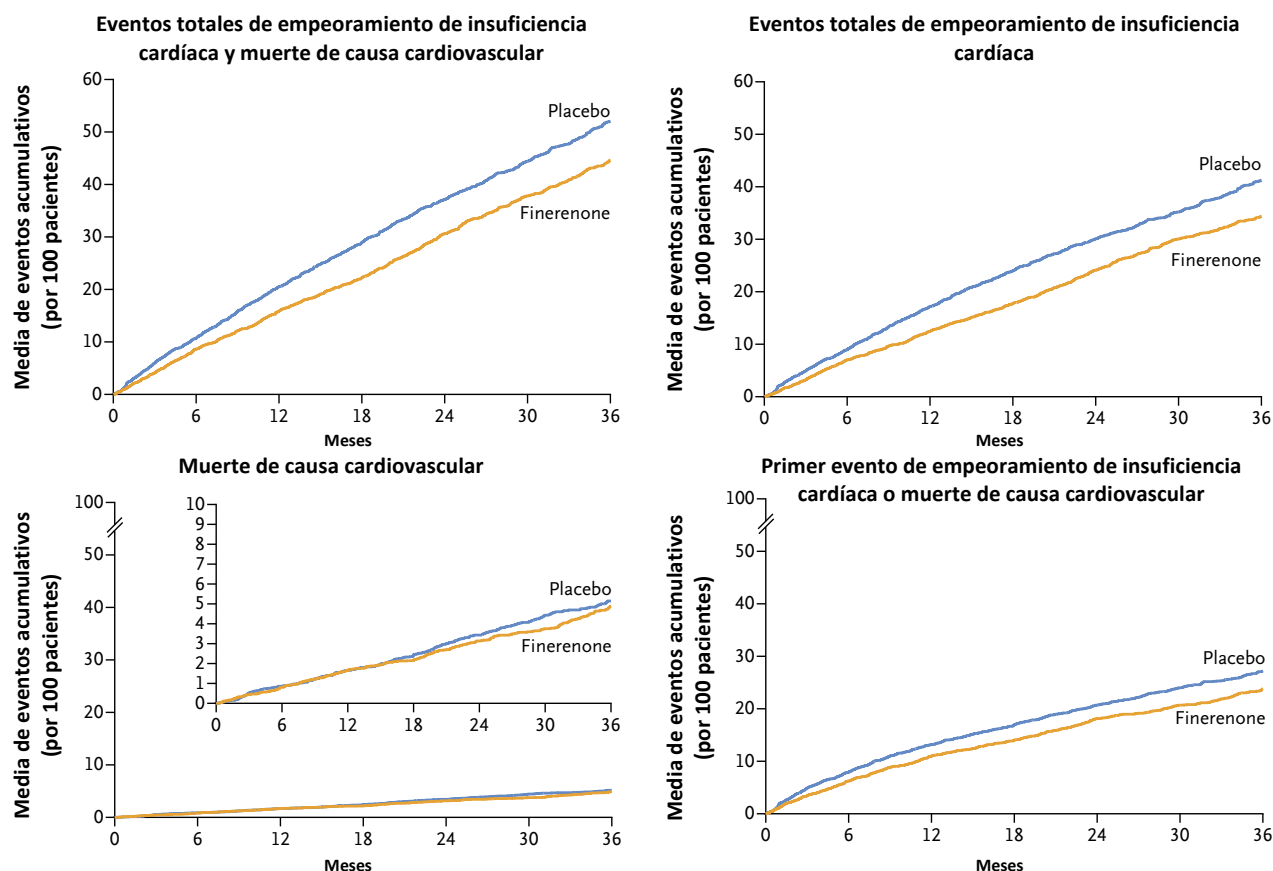


FIGURA 2.
Punto final primario del estudio FINEARTS-HF y sus componentes⁴³.

incluyendo con mayor o menor FEVI de 60%. Y lo mismo con el uso o no de iSGLT2 al comienzo del estudio.

También hubo una significativa mejoría en los índices de calidad de vida a los 6, 9 y 12 meses (diferencia 1,6 puntos; IC95% 0,8-2,3; $P < 0,001$), y una mejoría en la clase funcional a los 12 meses en el grupo finerenona. Los eventos renales ocurrieron en 75 (2,5%) y 55 pacientes (1,8%), respectivamente, y un total de 491 pacientes en el grupo finerenona (16,4%) comparado con 522 en el grupo placebo (17,4%) murieron por todas las causas (HR 0,93; IC95% 0,83-1,06). En ambos puntos finales, si bien los resultados favorecieron a lo que recibieron finerenona, no se alcanzó significación estadística.

SEGURIDAD

Al final del estudio, entre los pacientes que continuaban con el tratamiento, 68,4% en el grupo finerenona y 78,4% en los que tomaban placebo recibían la dosis máxima individualizada. Esto es importante para analizar lo que ocurrió con los niveles de potasio en plasma⁴³.

Los eventos adversos serios ocurrieron en 1157 pacientes (38,7%) en el grupo finerenona y en 1213 pacientes (40,5% en el grupo placebo). El aumento de creatinina y potasio en plasma fue más común en el grupo finerenona (86 pacientes; 3%) que en el grupo placebo (41%; 1,4%).

Por hiperkalemia se hospitalizaron 16 pacientes (0,5%) en el grupo finerenona y sólo 6 pacientes (0,2%) en el grupo placebo. No ocurrieron muertes atribuibles al incremento del potasio plasmático. Hipokalemia e hipotensión arterial ocurrieron en muy pocos casos, fueron leves, sin diferencia significativa entre ambos grupos, y no afectaron el efecto terapéutico en el punto final primario.

FINEARTS-HF EN CONTEXTO

Numerosos subestudios del FINEARTS-HF complementan la información disponible acerca del impacto de la finerenona en ICfElr e ICfEp.

Según la FEVI < 50 , 50 a 59 y $\geq 60\%$, la distribución de la población fue 36, 45 y 19%, respectivamente. Finerenona redujo el riesgo de muerte cardiovascular y total de eventos de IC, así como el total de eventos de empeoramiento de la IC, a través de todas las categorías de FEVI⁴⁷.

Un aspecto importante es evaluar el efecto según la edad de los pacientes. La incidencia del punto final primario aumentó con mayor edad. La finerenona redujo consistentemente la evolución primaria de eventos totales por IC y muerte por causa cardiovascular, a través de los cuartiles de edad: 40-66 (RR 0,70), 67-73 (RR 0,83), 74-79 (RR 0,98) y ≥ 80 años (RR 0,85), con p de interacción=0,27, así como sus componentes individuales. En el mismo sentido, el in-

cremento en el KCCQ-TSS ocurrió en todo el espectro de edad, con similar incidencia de eventos adversos⁴⁸.

La ganancia en la supervivencia libre del punto final primario con finerenona fue de 3,1 años (IC95% 0,8-5,4, $p=0,007$) para un participante de 55 años, y 2,0 años (0,8-3,3, $p=0,001$) para uno de 65 años. Este efecto ocurrió aún en pacientes tratados con iSGLT2⁴⁹.

Los pacientes fueron incluidos en el estudio durante una hospitalización por IC (12,5%), dentro de los 7 días (7,8%), entre 7 días y 3 meses (33,8%) y más de 3 meses (15,6%) de un episodio de empeoramiento de IC, mientras que 30,3% no tenían historia de empeoramiento. Las tasas de eventos variaron de manera inversamente proporcional al tiempo desde el empeoramiento, con un riesgo mayor al doble en aquellos dentro de los 7 días. La reducción del riesgo del punto final primario pareció ser mayor en los enrolados dentro de los 7 días y 3 meses que en el resto, aunque la interacción tratamiento por tiempo no fue confirmada ($p=0,07$). Estos resultados deberían ser evaluados en estudios ulteriores⁵⁰.

Un metaanálisis con datos individuales de 13.846 pacientes incluidos en los estudios RALES y EMPHASIS en ICfEr, así como de TOPCAT y FINEARTS-HF en ICfElr e ICfEp, mostró que los ARM redujeron el riesgo del punto final de muerte cardiovascular u hospitalización por IC (HR 0,77; IC95% 0,72–0,83), con una interacción significativa ($p=0,0012$) debido a mayor eficacia en ICfEr (HR 0,66; IC95% 0,59–0,73) comparado con ICfElr o ICfEp (HR 0,87; IC95% 0,79–0,95). Las hospitalizaciones por IC se redujeron con ARM 37% en ICfEr, mientras que en ICfElr la reducción fue 18%. Por otro lado, la muerte cardiovascular y la mortalidad por todas las causas disminuyeron significativamente en ICfEr un 28% y 27%, pero no en ICfElr o ICfEp. La incidencia de hiperkalemia con ARM fue el doble comparado con placebo, aunque la hiperkalemia $>6,0$ mmol/L fue baja. Por el contrario, con un potasio $<3,5$ mmol/L, hipokalemia fue la mitad que en el grupo placebo (Figura 3)^{18,34,43,51,52}.

CONCLUSIÓN

El estudio FINEARTS-HF fue el primero en evaluar un ARM no esteroide en IC con FEVI mayor a 40%. Además de ser un verdadero protocolo multicéntrico, randomizado, doble ciego, tuvo un diseño muy cuidadoso y detallado. Los resultados, tanto en el punto final primario como en los secundarios fueron en general muy favorables a finerenona comparado con placebo. Además, no hubo datos importantes o serios en lo que a seguridad se refiere. Por todo ello, muy probablemente esta droga será incorporada en próximas guías y consensos como una recomendación prioritaria para el tratamiento de la IC con fracción de eyección levemente reducida y preservada.



FIGURA 3.

Alteraciones del potasio en estudios con ARM en insuficiencia cardíaca⁴⁸

RALES: Randomized Aldactone Evaluation Study¹⁸, **EMPHASIS:** Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure⁴⁸, **TOPCAT:** Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist¹⁸, **FINEARTS-HF:** Finerenone Trial to Investigate Efficacy and Safety Superior to Placebo in Patients with Heart Failure⁴³.

BIBLIOGRAFIA

1. Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 1987; 237: 268 – 275.
2. Erraez S, López Mesa M, Gómez Fernández P. Bloqueantes del receptor mineralocorticoide en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2021; 41: 258 – 275.
3. Ong GS, Young MJ. Mineralocorticoid regulation of cell function: the role of rapid signalling and gene transcription pathways. *J Mol Endocrinol* 2017; 58: 33 – 57.
4. Ruhs S, Nolze A, Hübschmann R, et al. Non genomic effects via the mineralocorticoid receptor. *J Endocrinol* 2017; 234: T107 – T124.
5. Clarisse D, Deng L, de Bosscher K, et al. Approaches towards tissue-selective pharmacology of the mineralocorticoid receptor. *British J Pharmacol* 2022; 179: 3235 – 3249.
6. 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.

7. Kawarazaki W, Fujita T. Aberrant Rac1-mineralocorticoid receptor pathways in salt-sensitive hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **2013**; 40: 929 – 936.
8. Brilla CG, Weber KT. Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis. *J Lab Clin Med* **1992**; 120: 893 – 901.
9. Yamamuro M, Yoshimura M, Nakayama M, et al. Direct effects of aldosterone on cardiomyocytes in the presence of normal and elevated extracellular sodium. *Endocrinology* **2006**; 147: 1314 – 1321.
10. López-Andrés N, Iñigo C, Gallego I, et al. Aldosterone induces cardioprophin-1 expression in HL-1 adult cardiomyocytes. *Endocrinology* **2008**; 149: 4970 – 4978.
11. Queisser N, Schupp N. Aldosterone, oxidative stress, and NF-κB activation in hypertension-related cardiovascular and renal diseases. *Free Radic Biol Med* **2012**; 53: 314 – 327.
12. Gilbert KC, Brown NJ. Aldosterone and inflammation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* **2010**; 17: 199.
13. Gilbert KC, Brown NJ. Aldosterone and inflammation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* **2010**; 17: 199.
14. Osher MG, Duan SZ, Ivaschenko CY, et al. Myeloid mineralocorticoid receptor controls macrophage polarization and cardiovascular hypertrophy and remodeling in mice. *J Clin Invest* **2010**; 120: 3350 – 3364.
15. Herrada AA, Contreras FJ, Marini NP, et al. Aldosterone promotes autoimmune damage by enhancing Th17-mediated immunity. *J Immunol* **2010**; 184: 191 – 202.
16. Bauersachs J, Jaisser F, Toto R. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases. *Hypertension* **2015**; 65: 257 – 263.
17. Buonafina M, Bonnard B, Jaisser F. Mineralocorticoid Receptor and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens* **2018**; 31: 1165 – 1174.
18. Zannad F, Alla F, Dousset B, et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Circulation* **2000**; 102: 2700 – 2706.
19. Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Circulation* **2009**; 119: 2471 – 2479.
20. Barrera-Chimal J, Jaisser F. Vascular mineralocorticoid receptor activation and disease. *Exp Eye Res* **2019**; 188: 107796.
21. Ibarrola J, Jaffe IZ. The mineralocorticoid receptor in the vasculature: friend or foe? *Annu Rev Physiol* **2024**; 86: 49 – 70.
22. Bentley-Lewis R, Adler GK, Perlstein T, et al. Body mass index predicts aldosterone production in normotensive adults on a high-salt diet. *J Clin Endocrinol Metab* **2007**; 92: 4472 – 4475.
23. Bauersachs J, López-Andrés N. Mineralocorticoid receptor in cardiovascular diseases-Clinical trials and mechanistic insights. *Br J Pharmacol* **2022**; 179: 3119 – 3134.
24. Bakris GL, Agarwal R, Anker S, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **2020**; 383: 2219 – 2229.
25. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* **2021**; 385: 2252 – 2263.
26. Martínez F, Perna ER, Piskorz D. Perfil farmacológico comparativo e impacto cardiovascular de los antialdosterónicos clásicos y emergentes. *Rev Fed Arg Cardiol* **2023**; 52 (Sup. 3): 5 – 14.
27. Fuller PJ, Yang J, Young MJ. Coregulators as mediators of mineralocorticoid receptor signaling diversity. *J Endocrinol* **2017**; 234: T23 – T34.
28. González-Juanatey JR, Górriz JL, Ortiz A, et al. Cardioresenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. *Ann Med* **2023**; 55: 502 – 513.
29. Vaduganathan M, Claggett BL, Lam CSP, et al. Finerenone in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: Rationale and design of the FINEARTS-HF trial. *Eur J Heart Fail* **2024**; 26: 1324 – 1333.
30. Solomon SD, Ostrominski JW, Vaduganathan M, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: The FINEARTS-HF trial. *Eur J Heart Fail* **2024**; 26: 1334 – 1346.
31. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* **1999**; 341: 709 – 717.
32. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* **2011**; 364: 11 – 21.
33. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* **2014**; 370: 1383 – 1392.
34. 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.
35. Vardeny O, Claggett B, Vaduganathan M, et al. Influence of age on efficacy and safety of spironolactone in heart failure. *JACC Heart Fail* **2019**; 7: 1022 – 1028.
36. Ferreira JP, Pitt B, McMurray JJV, et al. Steroidal MRA across the spectrum of renal function: A pooled analysis of RCTs. *JACC Heart Fail* **2022**; 10: 842 – 850.
37. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: A randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* **2013**; 34: 2453 – 2463.
38. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **2020**; 383: 2219 – 2229.
39. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* **2021**; 385: 2252 – 2263.
40. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* **2021**; 385: 1451 – 1461.
41. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* **2022**; 387: 1089 – 1098.
42. Maydana M, Nasca P, Colque R, et al. Recomendaciones de la Federación Argentina de Cardiología para el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. *Rev Fed Arg Cardiol* **2024**; 53 (Sup 2): 3 – 21.
43. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* **2024**; Doi: 10.1056/NEJMoa2407107.
44. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* **2019**; 381: 1609 – 1620.
45. Perna E, Coronel ML, Echazarreta D, et al. Registro Argentino de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada: ArFey-Preser: Comité de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar de la Federación Argentina de Cardiología. *Rev Fed Arg Cardiol* **2023**; 52: 97 – 103.
46. Echazarreta D, Perna E, Coronel ML, et al. Registro argentino de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ArFey-Preser): Caracterización clínica preliminar. *Rev Chil Cardiol* **2023**; Libro Resúmenes Congreso, 2023: 24 – 33.
47. Docherty KE, Henderson AD, Jhund PS, et al. Efficacy and safety of finerenone across the ejection fraction spectrum in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: a prespecified analysis of the FINEARTS-HF Trial. *Circulation* **2024**; Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072011.
48. Chimura M, Petrie MC, Schou M, et al. Finerenone improves outcomes in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction irrespective of age: a prespecified analysis of FINEARTS-HF. *Circ Heart Fail* **2024**; Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.124.012437.
49. Vaduganathan M, Claggett BL, Desai AS, et al. Estimated long-term benefits of finerenone in heart failure: a prespecified secondary analysis of the FINEARTS-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* **2024**. Doi: 10.1001/jamacardio.2024.3782.
50. Desai AS, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Finerenone in patients with a recent worsening heart failure event: The FINEARTS-HF Trial. *J Am Coll Cardiol* **2024**; S0735-1097(24)08452-3. Doi: 10.1016/j.jacc.2024.09.004.
51. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* **2011**; 364: 11 – 21.
52. Jhund PS, Talebi A, Henderson AD, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: an individual patient level meta-analysis. *Lancet* **2024**; 404: 1119 – 1131.