

# Recomendaciones Conjuntas de la Federación Argentina de Cardiología y la Sociedad Argentina de Cardiología para el uso de Antagonistas de los Receptores de Mineralocorticoides en la Insuficiencia Cardíaca. Integrando a la Finerenona

## Comité Ejecutivo

Enrique Fairman (SAC), Diego Echazarreta (FAC), Alberto Fernández (SAC) Pablo Nasca (FAC)

## Redactores

Cecilia Moris (FAC), Elián Giordanino (SAC), Juan Escalante (FAC), Nicolás Caruso (SAC), Carlos Manfredi (FAC), Analía Guazzone (SAC)

## Comité de Revisión

Mirta Diez (SAC), Lilia Lobo Márquez (FAC), Jorge Thierer (SAC), Eduardo Perna (FAC)

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de Mayo de 2025

Aceptado después de revisión  
el 22 de Mayo de 2025

[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.

## ABREVIATURAS

**ARA II:** Antagonistas del receptor de angiotensina II

**ARM:** Antagonistas del receptor mineralocorticoideo

**DM:** Diabetes mellitus tipo 2

**ECA:** Estudio Clínico Aleatorizado

**ERC:** Enfermedad Renal Crónica

**FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

**IC:** Insuficiencia cardíaca

**ICFEI:** Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida

**ICFEp:** Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

**ICFEr:** Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

**IECA:** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

**RAC:** Relación albuminuria/creatininuria

**RM:** Receptor Mineralocorticoideo

**SCRM:** Síndrome Cardiorrenometabólico

**SRA:** Sistema Renina Angiotensina

**TFGe:** Tasa de filtrado glomerular estimada

**VI:** Ventrículo Izquierdo

La insuficiencia cardíaca (IC) es una patología frecuente en la población adulta, aproximadamente 64 millones de personas la padecen y su prevalencia varía entre 1-3%, aunque entre los mayores de 65 años puede alcanzar al 8,5% de la población<sup>1,2,3</sup>. En los últimos años, ha resultado notable el crecimiento en el número de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp)<sup>4</sup>. Esto puede atribuirse a un aumento en la expectativa de vida de la población (la ICFEp es más frecuente a mayor edad) pero también a la mayor capacidad diagnóstica de esta patología.

La IC presenta una compleja fisiopatología, donde, además de las alteraciones cardiovasculares, también desempeñan un rol prominente el compromiso renal y las alteraciones

inflamatorias y metabólicas. El conocimiento fisiopatológico ha sido acompañado de progresos terapéuticos beneficiosos a través de todo el rango de fracción de eyección y también en los distintos estadios de la misma incluyendo especialmente a los individuos en riesgo de desarrollar la enfermedad como aquellos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), obesidad o enfermedad renal crónica (ERC).

A partir del año 2021, la definición y clasificación universal de IC ha considerado cuatro estadios. El primero incluye a aquellos con factores de riesgo para desarrollar IC, como por ejemplo diabetes, obesidad o ERC. El segundo o pre IC incluye pacientes que, aunque asintomáticos, ya presentan alteraciones estructurales (por ejemplo, hipertrofia ventricular izquierda, trastornos de la motilidad, valvulopatías),

funcionales (ejemplo disfunción sistólica, diastólica o incremento de las presiones de llenado) o biomarcadores elevados. Finalmente, en los otros 2 estadios se encuentran los pacientes sintomáticos o en etapas avanzadas<sup>5</sup>.

El desarrollo de antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM) no esteroideos, como la finerenona, ha depositado fundadas expectativas sobre su utilidad en IC con fracción de eyección levemente reducida (ICFEI<sub>r</sub>) y preservada y también entre los pacientes en riesgo de IC o con pre-IC como es el caso de los diabéticos y los renales crónicos. En el año 2024 el estudio clínico aleatorizado (ECA) FINEARTS-HF (*Finerenone Trial to Investigate Efficacy and Safety Superior to Placebo in Patients with Heart Failure*) con finerenona demostró el efecto beneficioso de los ARM no esteroideos en los pacientes con ICFE<sub>r</sub> e ICFE<sub>p</sub>. Previamente los estudios FIDELIO-DKD (*Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease*) y FIGARO-DKD (*Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease*) y el metaanálisis FIDELITY (Combined FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Trial programme analysis) demostraron el beneficio de esta droga entre los pacientes con DM2 y ERC. Hasta entonces sólo existía evidencia firme con espirolactona y eplerenona, en aquellos pacientes con ICFE<sub>r</sub> ( $\leq 35\%$ ). Desde la Federación Argentina de Cardiología y la Sociedad Argentina de Cardiología se ha considerado oportuno revisar los efectos de los ARM, en especial finerenona, en la IC, incluyendo tanto a los pacientes con IC como a aquellos en riesgo de desarrollarla como diabéticos y enfermos renales crónicos.

En primer lugar, se abordarán los efectos fisiopatológicos de la aldosterona y los diferentes ARM. Luego se analizarán sus efectos, en especial la evidencia con finerenona, en aquella población de pacientes con DM2 y compromiso renal, quienes representan un fenotipo prevalente en los estadios de pre-IC. Además, se enfocará la IC sintomática (estadio C), con especial atención en ICFE<sub>r</sub> e ICFE<sub>p</sub>. Finalmente se presentará una toma de posición sobre las indicaciones de los ARM en diferentes escenarios de la IC.

## ALDOSTERONA INTRODUCCIÓN

La aldosterona es un mineralocorticoide sintetizado predominantemente en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal y estrechamente vinculado con el sistema renina-angiotensina (SRA). Históricamente se ha vinculado con el equilibrio hidrosalino, la presión arterial y la regulación renal, sin embargo, a partir de aproximadamente 1990 es conocido su rol más extenso en la fisiología cardiovascular. La activación crónica de la aldosterona está relacionada con procesos patológicos, como la fibrosis miocárdica, el remodelado vascular y la progresión de la IC<sup>6</sup>. Recientemente, y a partir de los beneficios precoces que demuestra finerenona en el ECA FINEARTS-HF, también se rejerarquizan otros procesos dependientes de la activación de los receptores de mineralocorticoides como una respuesta inflama-

toria temprana y la disfunción endotelial. Como se discutirá más adelante estos efectos perjudiciales constituyen un blanco terapéutico muy trascendente.

## FISIOLOGÍA DE LA ALDOSTERONA SÍNTESIS Y REGULACIÓN

Aunque la corteza adrenal es el principal sitio de síntesis de aldosterona, también se ha identificado en tejidos extraglandulares, como el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular (miocardio y células musculares lisas vasculares) y más recientemente, en los adipocitos<sup>6</sup>. Esta síntesis local se activa predominantemente en contextos patológicos, como la IC y la obesidad.

En circunstancias fisiológicas, la producción de aldosterona se regula principalmente por:

- **Sistema Renina-Angiotensina:** La angiotensina II es el principal estimulante de la secreción.
- **Concentración de Potasio:** Elevaciones en el potasio plasmático estimulan directamente la síntesis.
- **Hormona Adrenocorticotrópica:** Aunque con un rol menos predominante, puede modular la secreción en respuesta a estímulos agudos.

Esta regulación de su liberación asegura una respuesta adecuada a la necesidad de mantener el equilibrio de sodio y potasio, influyendo directamente en el volumen extracelular y la presión arterial<sup>7</sup>.

## SITIOS DE ACCIÓN

La aldosterona actúa sobre varios órganos y tejidos:

- **Riñón:** En el túbulo contorneado distal y en los conductos colectores, donde facilita la reabsorción de sodio y la excreción de potasio e iones de hidrógeno. En situaciones patológicas también actúa a nivel glomerular, como se describe más adelante
- **Corazón:** Contribuye a la fibrosis miocárdica y al remodelado estructural, procesos que deterioran la función.
- **Vasos Sanguíneos:** Promueve la rigidez vascular y la disfunción endotelial, lo que puede favorecer el desarrollo de hipertensión arterial.
- **Otros Tejidos:** Estudios recientes sugieren su efecto en la vasculatura cerebral y en la modulación de respuestas inflamatorias en diversos órganos<sup>8</sup>.

## MECANISMO DE ACCIÓN: RECEPTORES Y SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR RECEPTORES MINERALOCORTICOIDES

El principal mediador de la acción de la aldosterona es el receptor mineralocorticoide (RM), un miembro de la superfamilia de receptores nucleares. El RM puede ser activado por aldosterona, cortisol e incluso estrés oxidativo. Este receptor se expresa de manera abundante en los tejidos diana, especialmente en los siguientes<sup>9,10</sup>:

- **Epitelios Renales:** Su activación regula la transcripción de proteínas transportadoras, como la bomba de sodio-potasio ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa) y canales de sodio epiteliales (ENa<sup>+</sup>C).

- **Cardiomiocitos y Fibroblastos:** La activación de RM en el corazón insuficiente induce la expresión de genes pro-inflamatorios y pro-fibróticos, contribuyendo al remodelado cardíaco, asimismo estimula el intercambiador de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  con lo cual incrementa en forma perjudicial la concentración intracelular de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{++}$
- **Vascular:** En las células endoteliales y musculares lisas, la estimulación de RM puede alterar la homeostasis vascular y favorecer respuestas inflamatorias y proliferativas. En condiciones patológicas, el RM aumenta el reclutamiento de células inflamatorias, lo cual tiene efectos en la respuesta fibrótica cicatricial tisular.

### ROL DE LA ALDOSTERONA EN EL DESARROLLO DE IC

Ante una reducción del gasto cardíaco o un incremento de las presiones de llenado, independientemente de la causa, la activación del eje renina-angiotensina genera una mayor secreción de aldosterona, si bien inicialmente cumple una función compensatoria, luego ejerce efectos deletéreos progresivos, al incrementar el riesgo de disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, mayor IC y consecuente aumento de la mortalidad.

La activación del RM cardíaco establece un mecanismo de retroalimentación positiva que potencia el SRA local al inducir la sobreexpresión del receptor de angiotensina tipo 1, la enzima convertidora de angiotensina, además de promover el incremento del estrés oxidativo mediado por angiotensina II<sup>11</sup>.

La elevación de aldosterona genera fibrosis miocárdica, hipertrofia ventricular izquierda, y muerte celular. En forma concurrente se incrementa la señalización inflamatoria y de especies reactivas de oxígeno miocárdicas, de manera similar al aumento de las catecolaminas y angiotensina II, que favorecen la disfunción diastólica y sistólica<sup>12</sup>. Estudios epidemiológicos, demostraron que mayores niveles de aldosterona se asocian con mayor masa ventricular izquierda, dilatación auricular izquierda, disfunción diastólica y deterioro de la deformación longitudinal. Es importante destacar que estas alteraciones estructurales y funcionales son independientes de la presión arterial.

Relación de la aldosterona con la patogénesis del síndrome cardiorrenometabólico

Tradicionalmente se ha considerado que la secreción de aldosterona por la glándula suprarrenal está regulada por la activación del SRA en respuesta a la contracción del volumen intravascular efectivo. Sin embargo, este eje puede verse alterado en diversos estados patológicos, como IC, ERC o el síndrome metabólico caracterizado por el aumento de la adiposidad visceral. En estas situaciones, se produce una secreción inapropiada de aldosterona a pesar de la alta retención de sal y volumen, lo que contribuye a un estado de hiperaldosteronismo secundario. En respuesta a este hiperaldosteronismo, la evidencia sugiere un aumento de la señalización no genómica del RM<sup>13</sup>. Esta activación está también involucrada en la fisiopatología de la resistencia a la insulina y otros componentes del síndrome cardiorreno-

metabólico (SCRM). Cabe destacar que el RM tiene una alta afinidad tanto por la aldosterona como por los glucocorticoides, cuyos niveles se encuentran frecuentemente elevados en estados clínicos caracterizados por obesidad central. Adicionalmente, el tejido adiposo visceral puede sintetizar aldosterona en forma autónoma y liberar un factor liposoluble que estimula la secreción de aldosterona y glucocorticoides, así como ambas hormonas pueden promover adipogénesis, aumento de la infiltración de macrófagos grasos y un estado inflamatorio crónico en el tejido adiposo. Estas interacciones establecen un círculo vicioso endocrino-inflamatorio entre el tejido adiposo, la corteza suprarrenal y el RM, que amplifica la inflamación sistémica, el estrés oxidativo, la fibrosis y la disfunción metabólica. Desde el punto de vista hemodinámico, este contexto se traduce en una retención inadecuada de sodio y agua, que agrava la sobrecarga de volumen en pacientes con IC.

### ALDOSTERONA E INSULINO RESISTENCIA

Diversas investigaciones sugieren que la aldosterona genera insulino-resistencia, lo que provoca una reducción en la captación de glucosa inducida por insulina en aproximadamente un 25%. Del mismo modo, la aldosterona aumenta la síntesis de adipocinas proinflamatorias.

### ALDOSTERONA EN LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

En sujetos obesos con resistencia a la insulina, la aldosterona adicionalmente genera disfunción endotelial con una reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico. Como resultado, los individuos resistentes a la insulina con obesidad y niveles plasmáticos elevados de aldosterona son más propensos a la disfunción endotelial y al posterior desarrollo de hipertensión, así como a la disfunción diastólica.

Además de que la fibrosis perivascular inducida por aldosterona reduce la distensibilidad vascular y aumenta la rigidez vascular, el aumento del intercambiador de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  favorece la proliferación de las células musculares lisas. Estas acciones potencian la elevación de la presión arterial que se produce por los efectos clásicos de la aldosterona al retener sal y expandir el volumen, lo que en conjunto causa hipertensión grave resistente al tratamiento.

### ALDOSTERONA Y SUS EFECTOS RENALES

La aldosterona ejerce múltiples efectos deletéreos en el eje renal del SCRM. Los altos niveles circulantes de aldosterona causan hiperfiltración renal y promueven la esclerosis glomerular, túbulointersticial y progresión de la ERC. Se ha demostrado que induce hipertrofia del mesangio glomerular, lo que lleva a daño podocitario, glomeruloesclerosis y proteinuria. El daño renal inducido por aldosterona puede estar favorecido por alteraciones en la señalización de insulina, ya que el antagonismo de RM mejora la señalización de insulina a través de la disminución de la generación de especies reactivas de oxígeno<sup>14</sup>. También se ha descrito que la sobreactivación del RM disminuye la producción tubular de la proteína antienvejecimiento Klotho, importante

molécula que inhibe las vías de estrés oxidativo, inflamación y fibrosis implicadas sobre todo en la enfermedad renal diabética<sup>15</sup>.

Por otro lado, el efecto de la aldosterona a nivel de la porción distal del túbulo contorneado distal genera retención hidrosalina con la consiguiente sobrecarga y empeoramiento de la IC.

Toda esta interacción que se observa a nivel de múltiples sistemas (cardíaco, renal y metabólico) mantiene un círculo vicioso, caracterizado por síndrome metabólico, disfunción cardíaca con fibrosis y remodelado y glomeruloesclerosis con hiperfiltrado y disfunción renal; todo en el contexto de mayores niveles de aldosterona e insulino resistencia, inflamación, estrés oxidativo y disfunción vascular.

La interacción disfuncional entre los sistemas cardíaco, renal y metabólico conforma un círculo vicioso caracterizado por hiperfiltración y progresiva disfunción renal, remodelado cardíaco con fibrosis, resistencia a la insulina, inflamación crónica, estrés oxidativo y disfunción endotelial. En este contexto, la aldosterona actúa como un mediador central que integra procesos hemodinámicos, inflamatorios y metabólicos, agravando el fenotipo cardiorrenometabólico. Bloqueo de la señalización de aldosterona

El bloqueo de la señalización de la aldosterona se logra principalmente a través de los ARM esteroideos como espironolactona, o eplerenona y más recientemente, los compuestos no esteroideos como finerenona.

La espironolactona tiene una estructura similar a la progesterona y un antagonismo del receptor androgénico, lo que genera sus efectos adversos, y se intentó resolver con los ARM de segunda generación (eplerenona) que muestran una afinidad insignificante por los receptores progestágenos y androgénicos, pero con menor potencia que la espironolactona. (Tabla 1)<sup>16</sup>

El antagonista no esteroideo, finerenona, es una molécula voluminosa, altamente selectiva, con unión más fuerte al RM en donde actúa como agonista inverso y debido a su tamaño modifica cofactores nucleares que le otorgan mayor potencia antiinflamatoria y antifibrótica con menores efectos adversos (Figura 1)<sup>17,18</sup>.

## CONSECUENCIAS FISIOLÓGICAS DEL BLOQUEO ALDOSTERÓNICO

### 1. Efecto renal:

- **Reversión de la retención hídrica:** Al inhibir la reabsorción de sodio en el túbulo distal y en los conductos colectores, se favorece la excreción de sodio y agua, contribuyendo a la reducción del volumen extracelular y la presión arterial<sup>19</sup>.
- **Hiperkalemia moderada:** Aunque el bloqueo puede elevar los niveles de potasio, una monitorización adecuada y la selección de pacientes ayudan a mitigar este riesgo.
- **Freno de la progresión de la nefropatía.** Al reducir la proteinuria y antagonizar la fibrosis y la inflamación que tienen un rol fundamental a nivel tubular e intersticial<sup>20</sup>.

### 2. Efecto Cardiovascular:

- **Reducción de la fibrosis miocárdica:** La inhibición de las cascadas de señalización que inducen la fibrosis y el remodelado estructural mejora la función ventricular y la contractilidad del miocardio.
- **Mejora en la función endotelial:** Al reducir la inflamación y el estrés oxidativo, se promueve la preservación de la integridad vascular, lo que se traduce a nivel vascular en una disminución de la rigidez arterial y una mejor perfusión tisular y a nivel miocárdico en una mejora de la función diastólica.

### 3. Efecto antiinflamatorio y antifibrótico:

- **Inhibición de citoquinas proinflamatorias:** Al bloquear la vía NF- $\kappa$ B y otras cascadas inflamatorias, se disminuye la producción de interleucinas y factores de crecimiento que propician la fibrosis y el remodelado patológico en tejidos cardíacos y renales<sup>21</sup>.

## CONCLUSIONES

La aldosterona es mucho más que un regulador del equilibrio hidrosalino; es un modulador clave de procesos inflamatorios, fibrogénicos y de remodelado en múltiples tejidos. Su acción se ejerce a través de mecanismos tanto genómicos como no genómicos, involucrando receptores mineralocorticoides y diversas cascadas intracelulares que afectan la fisiología renal y cardiovascular. El bloqueo de esta señalización mediante ARM no solo facilita la excreción de sodio y agua, sino que también mitiga procesos patológicos como la fibrosis y la inflamación, demostrando un claro beneficio en la evolución del SCRM.

## IMPACTO DE LOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDE EN LA PREVENCIÓN DE LA IC EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y DIABETES MELLITUS

### INTRODUCCIÓN

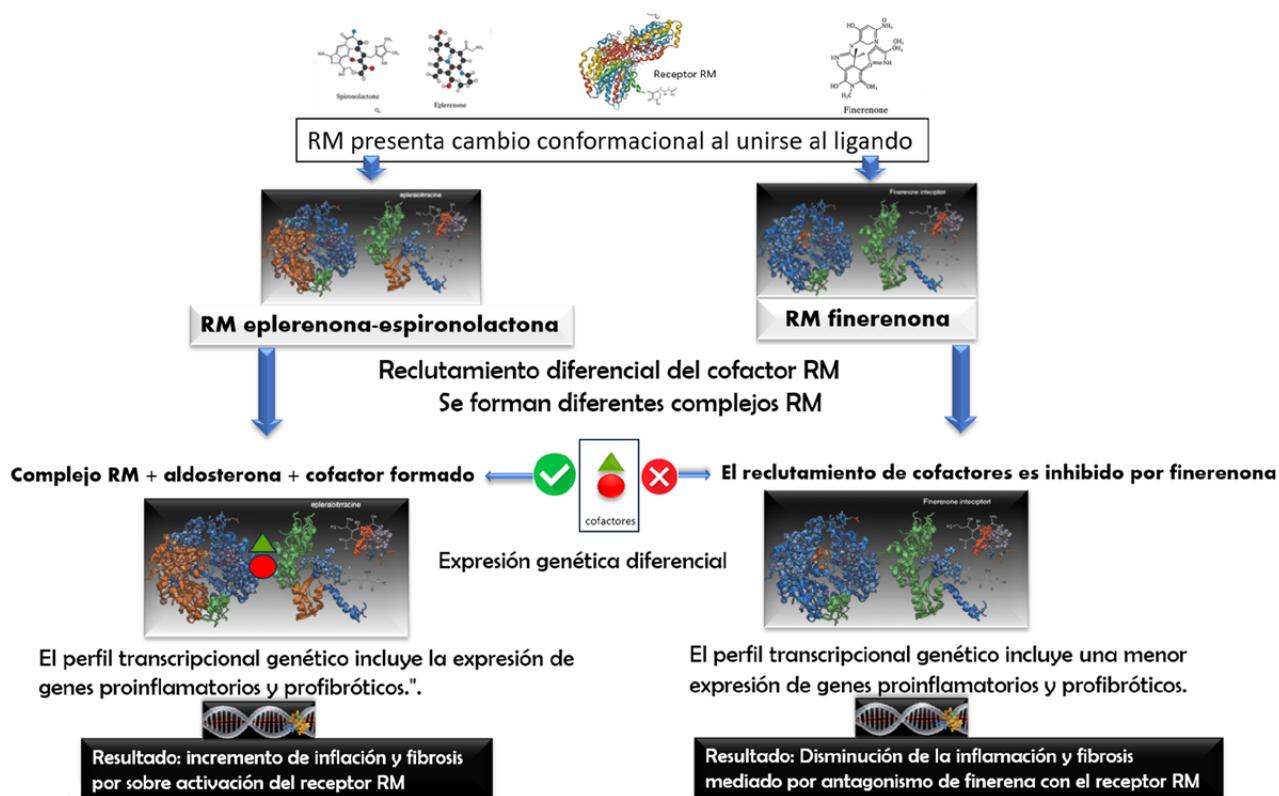
Existe cada vez más evidencia a favor de una estrecha relación en la patogenia de la ERC, la obesidad, la DM2 y la enfermedad cardiovascular, particularmente la IC<sup>24,25,26</sup>. En concordancia, han surgido tratamientos con un impacto en común en estas entidades, lo que resalta la necesidad de un enfoque holístico<sup>27,28</sup>. En este sentido, se ha propuesto, incluso, la denominación de SCRM para remarcar la importancia en la interacción de estas patologías, su reconocimiento precoz y su tratamiento conjunto<sup>29</sup>.

La ERC constituye un factor de riesgo significativo para el desarrollo de IC, y recíprocamente, la IC acelera la progresión de la disfunción renal, estableciendo así una interacción bidireccional que caracteriza al síndrome cardiorrenal. Debido a esta estrecha relación, la albuminuria se ha consolidado como un marcador de riesgo, ya que está fuertemente asociada con la mortalidad cardiovascular, el aumento de hospitalizaciones por IC, la congestión vascular sistémi-

**TABLA 1.**  
Diferencias claves entre ARM esteroideos y no esteroideos (finerenona)

	ARM esteroideo		Finerenona no esteroideo
	Espironolactona	Eplerenona	Finerenona
<b>Modo de antagonismo del RM</b>	Potente y no selectivo <sup>22</sup> (primera generación)	Menos potente y más selectivo que la espironolactona (segunda generación)	Potente y selectivo. Voluminoso y pasivo <sup>22</sup>
<b>Distribución tisular (en roedores)</b>	Riñón > corazón	Riñón > corazón	Equilibrio riñón-corazón <sup>23</sup>
<b>Farmacocinética</b>	Profármaco con múltiples metabolitos activos y vidas medias prolongadas	Sin metabolitos activos; vida media 4-6 horas	Sin metabolitos activos y vida media corta 2-3 horas
<b>Reclutamiento de cofactores (en ausencia de aldosterona in vitro)</b>	Reclutamiento parcial de cofactores agonistas	Reclutamiento parcial de cofactores agonistas	Agonista inverso (inhibe la unión del cofactor en ausencia de aldosterona)
<b>Efecto sobre la inflamación y la fibrosis cardíaca y renal (roedores)</b>	Eplerenona (en dosis equinatriuréticas a finerenona): Efectos menos significativos que finerenona		Finerenona (en dosis equinatriuréticas a eplerenona): fuerte inhibición de la inflamación y la fibrosis
<b>Estructura</b>	Prácticamente plano	Prácticamente plano	Voluminoso (bulky)
<b>Seguridad</b>	Riesgo elevado de hiperpotasemia Efectos adversos hormonales	Riesgo elevado de hiperpotasemia	Riesgo moderado de hiperpotasemia

Modificado de Agarwal et al<sup>16</sup>.



**FIGURA 1.**  
Diferencias en la disposición farmacológica entre la espironolactona, eplerenona y la finerenona. La finerenona es un ARM de tipo no esteroideo con alta afinidad por el receptor de mineralocorticoides. En dosis altas, la espironolactona y eplerenona pueden aumentar los niveles de aldosterona y renina. La finerenona reduce el reclutamiento de cofactores al receptor de mineralocorticoides, reduciendo así la expresión de factores proinflamatorios y profibróticos tras la sobreactivación del receptor de mineralocorticoides. Adaptado de Agarwal et al<sup>16</sup>.

ca, hipertrofia ventricular izquierda y disfunción sistólica progresiva<sup>30</sup>. En un estudio de cohorte de 386.481 pacientes con una mediana de seguimiento de 5,9 años, la presencia de IC al inicio del estudio se asoció con un aumento del 76% en el riesgo de desarrollar ERC. A su vez, los pacientes que tenían ERC al inicio tuvieron un aumento del 57% en el riesgo de desarrollar IC, algo que se vio magnificado, además, en aquellos que padecían DM2<sup>31</sup>. Esto último implica que existe una ventana de oportunidad en el tratamiento para disminuir la probabilidad de desarrollar IC. Específicamente, teniendo en cuenta la clasificación en estadios de desarrollo de IC, aquellos pacientes con ERC y/o DM2 pertenecen al estadio de riesgo de IC, y si además se acompañan de cambios estructurales/funcionales a nivel cardíaco y/o elevación de péptidos natriuréticos, sin otra causa que lo justifique, pertenecen al estadio de pre-IC<sup>32</sup>.

### ANTAGONISTAS ESTEROIDEOS DEL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDE

En la actualidad, se recomienda el uso de inhibidores del SRA, ya sea inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II tipo I (ARA II) para el tratamiento de los pacientes con ERC, con mayor nivel de recomendación si además presentan DM2<sup>33</sup>. Adicionalmente, algunos estudios han demostrado beneficio de los ARA II en prevenir la aparición de IC en pacientes con ERC y DM2<sup>34,35</sup>. Sin embargo, en lo que respecta al antagonismo del RM mediante fármacos esteroideos como espironolactona y eplerenona, los resultados son diferentes.

Algunos estudios preliminares con espironolactona mostraban un beneficio en parámetros estructurales o funcionales a nivel cardíaco en estadios iniciales de ERC. Sin embargo, fueron estudios unicéntricos con muestra reducida de pacientes y sin evaluación de desenlaces clínicos relevantes<sup>36,37</sup>. De hecho, un metaanálisis posterior mostró que el beneficio en eventos cardiovasculares era incierto (riesgo relativo 0,95; IC 95%, 0,26-3,56) con un aumento significativo de hiperkalemia y ginecomastia<sup>38</sup>. En estadios más avanzados de ERC, 2 ensayos clínicos evaluaron el uso de espironolactona en pacientes en diálisis y mostraron que no hubo beneficios en la masa del ventrículo izquierdo, fracción de eyección o parámetros de función diastólica y sí se encontró una mayor incidencia de hiperkalemia<sup>39,40</sup>. Posteriormente, en 2021, un metaanálisis evaluó el uso de espironolactona o eplerenona en ERC avanzada y mostró una disminución en el riesgo de mortalidad cardiovascular y por todas las causas, así como un aumento de casi 6 veces en el riesgo de ginecomastia. Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con cautela dado que la mayoría de los estudios analizados eran de pequeño tamaño muestral, con un seguimiento corto y con un riesgo alto de sesgos<sup>41</sup>. Finalmente, dada la inconsistencia de estudios previos, en el 2024 se publicó el estudio BARACK-D (*Benefits of Aldosterone Receptor Antagonism in Chronic Kidney Disease*), un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, abierto, ciego para

el evaluador, donde se evaluó el efecto de espironolactona 25mg contra placebo en pacientes con ERC Estadio 3b y su impacto en desenlaces cardiovasculares. Se analizaron 1372 individuos con un seguimiento a 3 años y no se encontraron diferencias significativas en el resultado primario conformado por un compuesto de muerte y eventos cardiovasculares, (HR 1,05; IC 95%, 0,81-1,37,  $p = 0,702$ ) ni en sus componentes individuales. Si bien el reclutamiento fue menor al esperado y el seguimiento pudo verse afectado por la pandemia de COVID-19, cabe destacar que hubo que discontinuar el tratamiento con espironolactona en una gran cantidad de pacientes debido a eventos adversos<sup>42</sup>.

En conclusión, no existe evidencia que demuestre un beneficio de los ARM esteroideos en la prevención de IC en pacientes con ERC y DM2, habiendo incluso un riesgo de mayores eventos adversos en esta población, por lo que no se recomienda su uso.

### ANTAGONISTAS NO ESTEROIDEOS DEL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDE

Previamente se mencionaron los beneficios de los ARM no esteroideos, lo que los hace potencialmente atractivos en esta población. Específicamente, la finerenona ha sido evaluada en pacientes adultos con ERC y DM2 tratados con un IECA o un ARA II a la dosis máxima tolerada y que no causara efectos secundarios inaceptables. Se llevaron a cabo dos grandes estudios: FIDELIO-DKD, y FIGARO-DKD y un análisis preespecificado de ambas cohortes, FIDELITY<sup>43,44,45</sup>. El estudio FIDELIO-DKD fue un estudio aleatorizado, doble ciego que evaluó el efecto de finerenona contra placebo en ERC y DM2. Se incluyeron pacientes que tuvieran una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) 25-60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, (relación albuminuria/creatininuria) RAC 30-300 mg/g y retinopatía diabética, o TFGe 25-75 mL/min/1,73m<sup>2</sup> y RAC 300-5000 mg/g. Es decir, pacientes con ERC, albuminuria y DM2 en estadios más avanzados. Aquellos con K<sup>+</sup> mayor de 4,8 mmol/L al momento de la evaluación fueron excluidos. El objetivo primario fue un compuesto de falla renal (definida como ERC en etapa terminal con requerimiento de diálisis o trasplante, o una TFGe <15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) una disminución  $\geq 40\%$  en la TFGe del inicio del estudio a 4 semanas o más, o muerte de causa renal. El objetivo secundario fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o internación por IC. Se analizaron 5.734 pacientes con una mediana de seguimiento de 2,6 años y se observó que hubo una reducción del 18% en el objetivo primario (HR 0,82; IC 95%, 0,73-0,93;  $p = 0,001$ ) y del 14% en el secundario (HR 0,86; IC 95%, 0,75-0,99;  $p = 0,03$ ), presentándose el beneficio en este último tempranamente, al mes del inicio. Adicionalmente, en un subestudio pre-especificado del FIDELIO-DKD se observó una disminución del 29% en la incidencia de fibrilación auricular comparado con placebo (HR 0,71; IC 95%, 0,75-0,94;  $p = 0,016$ ) lo que podría deberse a efectos antifibróticos, antiirremodelado y una probable acción sobre la patología común

del espectro cardiorrenometabólico<sup>46</sup>. Es importante notar que estos beneficios renales y cardiovasculares se produjeron incluso luego de un periodo de ajuste del tratamiento de base previo a la aleatorización, incluyendo titulación de IECA o ARA II a la máxima dosis tolerada, control de la DM2 e hipertensión arterial. En lo que respecta a las internaciones por IC, si bien se vieron reducidas, esto no alcanzó significancia estadística (HR 0,86; IC 95%, 0,68–1,08). En cuanto al perfil de seguridad, la incidencia de efectos adversos totales y serios fue similar entre finerenona y placebo, con mayor tasa de hiperkalemia (18,3% vs. 9,0%) incluyendo necesidad de suspender el fármaco por hiperkalemia (2,3% vs. 0,9%), sin hiperkalemia fatal. Sin embargo, no hubo diferencias en eventos adversos relacionados a injuria renal aguda<sup>43</sup>.

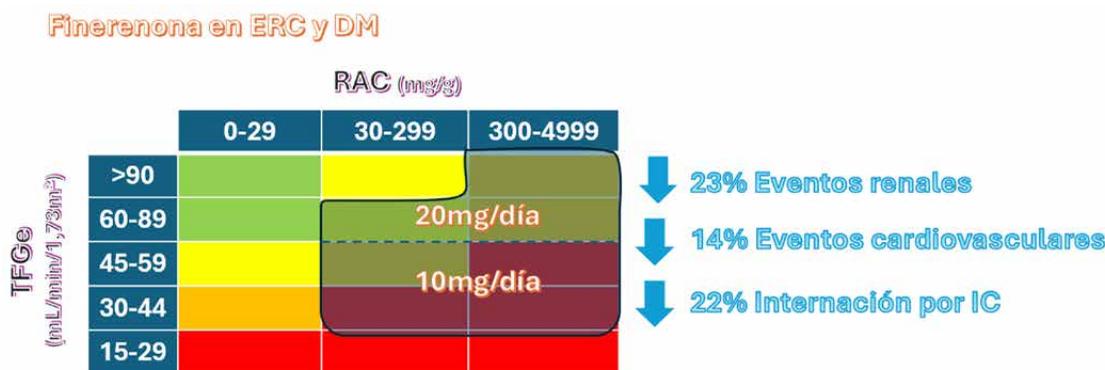
El estudio FIGARO-DKD incluyó pacientes con TFGe entre 25 y 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup> con RAC 30–<300 mg/g (estadios 2 a 4 de ERC con albuminuria moderada) y pacientes con TFGe mayor o igual a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> con RAC 30–5000 mg/g (estadios 1 y 2 de ERC con albuminuria severa). En este sentido, participaron pacientes con ERC en estadios más tempranos que en el FIDELIO-DKD, como lo eran aquellos con una TFGe relativamente conservada, pero con albuminuria moderada a severa. Por otro lado, los objetivos primario y secundario de este estudio son similares al anterior, pero con el orden inverso. De esta forma, el objetivo primario del FIGARO-DKD fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o internación por IC. Mientras que el objetivo secundario principal fue un compuesto de falla renal, una disminución ≥ 40% en la TFGe del inicio del estudio a 4 semanas o más, o muerte de causa renal<sup>44</sup>.

Se analizaron 7.437 pacientes y al ser menos graves que en el estudio FIDELIO -DKD la mediana de seguimiento fue más prolongada de 3,4 años. Se observó un beneficio en el objetivo primario a favor de finerenona comparado con placebo con una reducción del 13% en el riesgo de eventos cardiovasculares (HR 0,87; IC 95%, 0,76–0,98; p = 0,03). Similar al estudio FIDELIO-DKD, estos beneficios fueron en una población ya tratada con IECA/ARA II. Aún más, el 8,4% de los pacientes estaba tratado con gliflozinas al inicio

del estudio y un 15,8% adicional las iniciaron durante el mismo, siendo el beneficio observado para finerenona independiente del uso de estos fármacos. El objetivo secundario compuesto renal también se redujo, aunque en forma no significativa (HR 0,87; IC 95%, 0,76–1,01) No hubo diferencias estadísticamente significativas en mortalidad cardiovascular. En lo que respecta al impacto en IC, hubo una reducción del riesgo de internación por IC del 29% (HR 0,71; IC 95%, 0,56–0,90), lo que refuerza la hipótesis de que el bloqueo del receptor de mineralocorticoides ejerce un efecto protector directo sobre el miocardio.

Similar al estudio FIDELIO-DKD, la finerenona tuvo un buen perfil de seguridad sin diferencias en la incidencia de efectos adversos con placebo, con mayor tasa de hiperkalemia (10,8% contra 5,3%), aunque menor que en el estudio FIDELIO-DKD (18,3% contra 9%), probablemente relacionado a que en este último el promedio de TFGe fue menor (44 contra 68 mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

FIDELITY fue un metaanálisis pre-especificado a nivel de paciente individual combinando los datos de FIGARO-DKD y FIDELIO-DKD, que proporcionó una evaluación más robusta del impacto de la finerenona en eventos cardiovasculares y progresión de la enfermedad renal. Se analizaron 13.026 pacientes y se observó una reducción del 14% en el objetivo compuesto cardiovascular con finerenona (HR 0,86; IC 95%, 0,78–0,95; p = 0,0018), y del 23% en el objetivo compuesto renal (falla renal, una disminución ≥ 56% en la TFGe del inicio del estudio a 4 semanas o más, o muerte de causa renal) (HR 0,77; IC 95%, 0,67–0,88; p = 0,0002). En lo que respecta al beneficio en IC, se observó una disminución del 22% en las internaciones por IC (HR 0,78; IC 95%, 0,66–0,92; p = 0,003)<sup>45</sup>. Teniendo en cuenta que estos estudios excluyeron a pacientes con IC con fracción de eyección reducida, podemos evidenciar que la finerenona disminuye la incidencia de IC en un amplio grupo de sujetos con ERC y DM2. La dosis de finerenona utilizada en estos estudios fue de 10mg por día para TFGe < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> y finerenona 20mg por día para TFGe ≥ 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. En la *figura 2* se resumen las indicaciones, dosis y efectos de finerenona de acuerdo a los resultados del FIDELITY.



**FIGURA 2.** Efectos de Finerenona en ERC y DM2. Datos de <sup>45</sup>.

**TABLA 2.**  
Estudios en Fase 2 con Finerenona

	<b>ARTS HF<sup>53</sup></b> N:65 (A) 392 (B)	<b>ARTS HF<sup>53</sup></b> N:1066	<b>ARTS DN<sup>54</sup></b> N:823
<b>PF Primario</b>	Cambio en K+	Proporción con descenso >30% de NT-proBNP	Cambio en RAC
<b>Intervención</b>	Finerenona Espironolactona Placebo	Finerenona Eplerenone	Finerenona
<b>Duración (días)</b>	28	90	90
<b>Población</b>	ICFElr ERC	ICFElr +DM2 y/o ERC	ERC+DM2 en tratamiento con ARAII o IECA
<b>Resultado</b>	Menor hiperkalemia con finerenona vs. espironolactona ≥ reducción de NTproBNP y albuminuria con finerenona	Similar reducción de NTproBNP con finerenona y eplerenona	Mayor reducción albuminuria dosis dependiente. No debió discontinuarse el tratamiento por hiperkalemia con finerenona

**ARTS:** Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study; **ARTS-HF:** ARTS-Heart Failure, **ARTS-DN:** ARTS-Diabetic Nephropathy. **RAC:** Relación albúmina/creatinina urinaria **ICFElr:** Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. **ERC:** Enfermedad renal crónica. **DM2:** Diabetes mellitus tipo 2 **ARAII:** Antagonistas de los receptores de angiotensina II tipo I. **IECA:** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II

Finerenona ha demostrado un beneficio en pacientes con ERC,DM2y también con ICFElr e ICFEp, como se evidenció en el estudio FINEARTS HF<sup>47</sup>. Más que un efecto pleiotrópico de la finerenona sobre diferentes patologías, estos resultados nos acercan a la hipótesis de una patogenia en parte común de estas entidades, evidenciado también por la interdependencia en la incidencia de unas en otras, como se mencionó previamente. Un análisis de subgrupo del FIDELITY, mostró que la finerenona no solo disminuyó en un 22% el riesgo de primera internación por IC, sino que también se vio una disminución del 21% en el riesgo de internaciones recurrentes por IC (HR 0,79; IC 95%, 0,64-0,96; p = 0,021)<sup>48</sup>. Adicionalmente, estos beneficios fueron independientes de la TFGe inicial (mayor o menor de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) o de la RAC (mayor o menor de 300 mg/g) se observaron en los primeros meses de uso de finerenona y se mantuvieron a lo largo de los años de seguimiento en el estudio, lo que sugiere un efecto inicialmente mediado por mecanismos de corto plazo como ser natriuresis, y su impacto a nivel hemodinámico o de retención hidrosalina, y posteriormente mecanismos de largo plazo como ser la inhibición de vías proinflamatorias y profibróticas características de la sobreactivación del RM<sup>49</sup>.

## CONCLUSIONES

Los pacientes con ERC yDM2 pertenecen a un perfil de riesgo de desarrollar IC o en estadio de pre-insuficiencia cardíaca. No existe evidencia que demuestre un beneficio de los ARM esteroideos en esta población, habiendo incluso un riesgo de mayores eventos adversos, por lo que no se recomienda su uso. Por otro lado, la finerenona, un ARM no esteroideo, ha demostrado reducir la incidencia y la progresión de IC en este escenario, así como también eventos adversos renales y cardiovasculares, por lo que se recomienda su uso en esta población con perfil alto de riesgo. Para una adecuada estratificación del riesgo cardiorrenometabólico

e implementación temprana del tratamiento, resulta fundamental evaluar sistemáticamente la TFGe y RAC en orina en todos los pacientes con DM2.

## ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE MINERALOCORTICOIDES EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

### ARM EN ICFEP E ICFELR

Pese a la importancia de los RM en el desarrollo de la ICFEp, es recién a partir del año 2024 que contamos con evidencia firme sobre el efecto beneficioso de los ARM, con la publicación del ECA FINEARTS-HF con finerenona<sup>47</sup>. Previamente, en el año 2014, el estudio TOPCAT (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist*) no alcanzó el objetivo primario con espironolactona en IC con fracción de eyección ≥ 45%<sup>50</sup>.

### FINERENONA

A partir de los beneficios cardiorrenales observados con finerenona en pacientes con DM2 y ERC -particularmente en la reducción del riesgo de hospitalización por IC y progresión de enfermedad renal- se reforzó la necesidad de evaluar su impacto específico en la ICFEp e ICFElr. Se trata de pacientes, predominantemente de edad avanzada, y con alta prevalencia de comorbilidades como DM y ERC.

Esta población presenta mayor susceptibilidad al desarrollo de hiperkalemia, lo que convierte a la tolerabilidad y el perfil de seguridad en factores clave a la hora de considerar intervenciones terapéuticas.

Los ensayos clínicos en fase 2 (resumidos en la *Tabla 2*) sugieren que finerenona podría ofrecer efectos beneficiosos tanto cardíacos como renales, con menor riesgo de hiperkalemia en comparación con los antagonistas esteroideos del receptor mineralocorticoide en dosis equipotentes en términos de reducción de péptidos natriuréticos y de albumi-

**TABLA 3.**  
Estudio FINEARTS-HF Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
• $\geq 40$ años a la firma del consentimiento	• TFG <sub>e</sub> < 25 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>
• Diagnóstico de IC, clase funcional NYHA II a IV, ambulatorio u hospitalizado por IC	• [K <sup>+</sup> ] en suero > 5.0 mmol/l
• Tratamiento con diuréticos $\geq 30$ 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 <sup>2</sup>
• Elevación de los péptidos natriuréticos - Ritmo sinusal: NTproBNP $\geq 300$ pg/ml o BNP $\geq 100$ pg/ml - Fibrilación auricular: NTproBNP $\geq 900$ pg/ml o BNP $\geq 300$ pg/ml	• Presión arterial sistólica $\geq 160$ 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

nuria. Estos hallazgos preliminares respaldaron el diseño del estudio FINEARTS-HF, destinado a evaluar de forma definitiva su eficacia y seguridad en esta población. Recientemente Hu et al realizaron un estudio en pacientes con hiperaldosteronismo primario comparando finerenona vs. espironolactona (ambas drogas 20 o 40 mg) donde observaron menor incremento del K<sup>+</sup> con finerenona (mediana de diferencia, -0,3 mmol/L (IC 95% -0.5 to -0.1)<sup>51</sup>.

### ESTUDIO FINEARTS-HF

El estudio FINEARTS-HF es un ensayo clínico multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, que comparó eficacia y seguridad de finerenona versus placebo en pacientes con ICFElr o ICFEp. Se incluyeron 6.001 pacientes,  $\geq 40$  años, sintomáticos en clase funcional II a IV. La mínima FEVI fue de 40% y se limitó a 20% la proporción de pacientes con FEVI  $\geq 60\%$ . Los participantes debían presentar anomalías estructurales en el ecocardiograma (dilatación de aurícula izquierda o hipertrofia ventricular izquierda), y péptidos natriuréticos elevados (NTproBNP  $\geq 300$ pg/mL en pacientes con ritmo sinusal y  $\geq 900$  pg/mL en pacientes con fibrilación auricular). Aquellos con TFG<sub>e</sub> <25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o potasio mayor a 5 mmol/L fueron excluidos. Se incluyeron tanto pacientes hospitalizados, recientemente externados como ambulatorios. (Tabla 3)  
A diferencia de los estudios en pacientes con DM2 y ERC, la dosis objetivo fue 20 mg entre quienes presentaban TFG<sub>e</sub>

$\leq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> pero de 40 mg en aquellos con TFG<sub>e</sub> > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. La decisión de la dosis utilizada se definió debido a que los estudios en fase II demostraron una relación dosis dependiente en el descenso de los péptidos natriuréticos. La decisión de comparar finerenona vs placebo se adoptó en función de la inexistencia de recomendación clase I para el uso de ARM esteroideos.

El punto final primario fue la sumatoria de muerte de causa cardiovascular y la totalidad de eventos de empeoramiento de la IC. Se consideró empeoramiento de la IC a la hospitalización por IC o a la consulta no programada que requiera la administración intravenosa de diuréticos. Resulta novedoso que el estudio consideró la totalidad de los eventos y no solamente el primero de cada paciente. Como sucede en los estudios que incluyen una población de ICFElr o ICFEp la edad es avanzada (media de 72 años) con alta representación de mujeres 46% y elevada prevalencia de comorbilidades (40%; diabéticos; 46% con fibrilación auricular). La distribución de la FEVI fue 36,2% entre 40 y 50%, de 44,6% entre 51 y 59% y de 19,1% en aquellos con FEVI  $\geq 60\%$ . El 54% de los pacientes habían sufrido una internación en los 3 meses previos a la aleatorización.

A lo largo de un seguimiento medio de 32 meses, finerenona redujo en un 16% el riesgo relativo del desenlace compuesto de muerte cardiovascular o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (HR 0,84; IC 95%: 0,74-0,95 p=0,007), con beneficio evidente ya desde el día 28 del tratamiento.

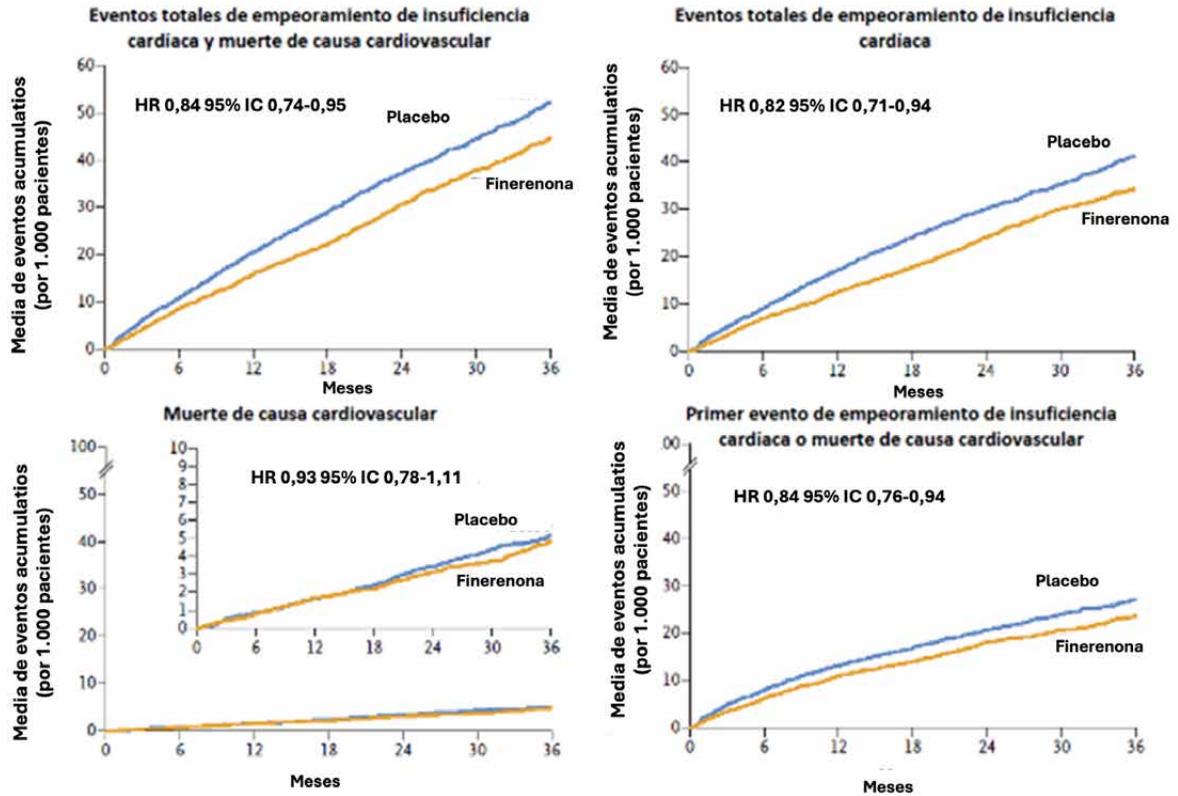


FIGURA 3. Punto final primario del estudio FINEARTS-HF y sus componentes

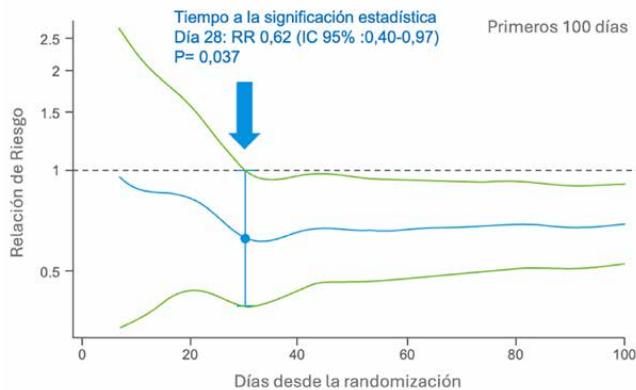


FIGURA 4. Tiempo al beneficio con finerenone en el estudio FINEARTS-HF

La reducción fue impulsada principalmente por la disminución de eventos de empeoramiento de IC (internaciones o visitas urgentes con necesidad de diuréticos intravenosos), sin impacto significativo en mortalidad cardiovascular. (Figuras 3 y 4)<sup>55</sup>.

Respecto a los puntos finales secundarios finerenona mejoró discretamente la calidad de vida de acuerdo con el score de Kansas y no tuvo impacto sobre la clase funcional. FINEARTS-HF es el primer estudio que demuestra eficacia de un ARM no esteroideo en IC con FEVI  $\geq 40\%$ , en una po-

blación con múltiples comorbilidades y elevada carga cardiorrenal. Si bien el impacto sobre la mortalidad fue neutro, el beneficio en eventos de empeoramiento de IC, el perfil metabólico favorable y la buena tolerancia, posicionan a finerenona como una atractiva opción terapéutica en pacientes seleccionados con IC FEp o IC FElr.

El metaanálisis FINEHEART (*An Integrated Pooled Analysis of Finerenone across 3 Phase III Trials of Heart Failure and Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes*)<sup>56</sup> incluye al estudio FINEARTS-HF y a los estudios FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD. Los resultados consolidan el continuo cardiorrenometabólico en síndromes con similitudes fisiopatológicas. Analizados en forma conjunta estos estudios, se observó una reducción de la muerte por cualquier causa del 9% (HR 0,91 IC 95%: 0,84-0,99). La mortalidad cardiovascular disminuye sin alcanzar significación estadística. Al incluir la mortalidad cardiovascular con la muerte de causa desconocida la reducción es significativa del 12% (HR 0,88 IC 95%: 0,79-0,98).

#### BENEFICIOS ADICIONALES EN FINEART HF

**Seguridad Renal.** De acuerdo a la función renal, el 97% de los pacientes (5.797 pacientes) pudieron ser clasificados por el score KDIGO, el 35% de bajo riesgo, 29% de moderado riesgo y 36% de alto o muy alto riesgo. El beneficio fue consistente en todos los estratos, con mayor reducción de la RAC en los de mayor riesgo, sin incremento significati-

vo en la progresión de la enfermedad renal ni en eventos adversos como hiperkalemia. Los pacientes de alto o muy alto riesgo mostraron mayor beneficio en la reducción de la RAC y sin influencia significativa en la progresión de la enfermedad renal<sup>57</sup>.

**Efecto Metabólico.** Finerenona redujo nuevos casos de DM2. La incidencia entre aquellos asignados a placebo fue del 9,1%, en tanto en aquellos asignados a finerenone fue del 7,2%; es decir una reducción del riesgo de 24%; HR 0,76 (IC 95% 0,59-0,97; p=0,026). Aunque no se dispone de evidencia, es probable que este beneficio esté vinculado con mecanismos antiinflamatorios de finerenona y reducción de la resistencia a la insulina<sup>58</sup>.

**Menor requerimiento de incrementar la dosis de diuréticos** La necesidad de incremento de la dosis de diurético durante la fase ambulatoria es una señal de empeoramiento de la IC. En este objetivo también la finerenona redujo la necesidad de incremento de diuréticos orales 11% HR 0,89 (IC 95% 0,80-0,98; p = 0,02)<sup>59</sup>.

**Seguridad del Fármaco.** Niveles de potasio  $\geq 5,5$  mmol/L ocurrieron en 14,3% de los pacientes asignados a finerenona y en 6,9% en los asignados a placebo. La tasa de internación por esta causa fue de 0,5 y 0,2% respectivamente para finerenona y placebo. Tampoco el deterioro de la función renal se asoció con mayor incremento de la hiperkalemia respecto al grupo placebo. Como es esperable la tasa de hipokalemia fue menor con finerenona. De acuerdo con estos datos se trata de una droga con un aceptable perfil de seguridad, con baja tasa de hiperkalemia severa e internación por esta causa.

## ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

El beneficio clínico de finerenona fue consistente en múltiples subgrupos preespecificados, incluyendo pacientes con función renal reducida, fibrilación auricular, diferente fracción de eyección, y según el tiempo transcurrido desde una internación reciente. En ninguno de ellos se observó una interacción en cuanto al efecto de finerenona vs placebo, aunque en general la magnitud del beneficio fue mayor en los pacientes más graves<sup>60</sup>.

Cuanto menor es el lapso entre un evento de empeoramiento de IC y el ingreso al estudio mayor fue el riesgo observándose mayor beneficio de la finerenona en aquellos con un evento reciente, aunque con una interacción no significativa (p=0,07). La reducción de riesgo absoluta en aquellos con un evento de empeoramiento de IC reciente alcanzó 8%. En cuanto al riesgo de eventos adversos, no hubo diferencias en relación al tiempo transcurrido desde una internación con una similar tasa de hiperkalemia, disfunción renal o hipotensión<sup>61</sup>.

Respecto de la FEVI, en solo el 20% de los pacientes era  $\geq 60\%$ , y no se observó diferencia significativa en la eficacia según este parámetro. Sin embargo, quienes presentaban FEVI más baja mostraron mayor tasa de eventos y una magnitud relativa de beneficio más alta, aunque sin significación estadística.

Los pacientes con ICFEp presentan una elevada prevalencia de fibrilación auricular. Finerenona demostró ser útil tanto aquellos con ritmo sinusal, como con fibrilación auricular, y aunque en forma no significativa redujo su incidencia<sup>62</sup>. El metaanálisis FINEHEART demostró una reducción significativa de la incidencia de fibrilación auricular del 17% (HR 0,83 IC 95% 0,71-0,97)<sup>56</sup>.

Interacciones con otras terapias de IC. No se observó interacción en el resultado en función del resto del tratamiento instaurado. Aunque por una razón cronológica fueron pocos los pacientes que recibían inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 (ISGLT2) (14%) y Sacubitrilo Valsartan (9%) el beneficio fue independiente del tratamiento con estos fármacos o cualquier otro tratamiento concomitante. Dada la sinergia de beneficios es atractivo testear la hipótesis de un efecto aditivo con la combinación de finerenona e ISGLT2<sup>63</sup>.

Proyección de beneficio en sobrevida. En otro análisis del FINEARTS-HF se estimó la duración del beneficio a lo largo del tiempo. Para un participante con 55 años al ingreso al estudio la sobrevida libre de eventos se prolongó con finerenona por 3,5 años (95% IC 0,8-5,4 años). A los 65 años se prolongó por 2 años (95% IC 0,8-3,3 años). La sobrevida media proyectada para cualquier edad siempre resultó superior con finerenona que con placebo<sup>64</sup>. Este beneficio fue independiente del tratamiento con ISGLT2.

Comorbilidad Respiratoria. Finalmente, el efecto beneficioso de la finerenona en pacientes con ICFElr e ICFEp se verificó independientemente de la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>65</sup>.

En el mencionado metaanálisis FINEHEART se observó que analizados en forma conjunta FIGARO-DKD, FIDELIO-DKD, y FINEARTS-HF se observó una reducción de la muerte por cualquier causa del 9% (HR 0,91 95% IC: 0,84-0,99). La mortalidad cardiovascular disminuye sin alcanzar significación estadística. Al incluir la mortalidad cardiovascular con la muerte de causa desconocida la reducción es significativa del 12% (HR 0,88 IC 95%: 0,79-0,98). Adicionalmente, se observó una reducción significativa en la incidencia de fibrilación auricular del 17% (HR 0,83 IC 95%: 0,71-0,97)<sup>56</sup>.

## PERSPECTIVAS FUTURAS.

### PROGRAMA MOONRAKER

Dentro del Programa MOONRAKER están previstos otros estudios con finerenona que finalmente incluirán más de 15.000 pacientes. Se trata de los estudios REDEFINE-HF (*Randomized trial to Determine the efficacy and safety of finerenone on morbidity and mortality among heart failure patients with left ventricular ejection fraction greater than or equal to 40% hospitalized due to an episode of acute decompensated Heart Failure*) cuyo objetivo es evaluar finerenona en pacientes hospitalizados o con alta reciente por ICFElr o ICFEp, el estudio CONFIRMATION-HF (*Combined Efficacy and Safety of an Early, Intensive, Management Strategy With Finerenone and SGLT2 Inhibitor in Patients Hospitalized With Heart Fai-*

lure) que evaluará la sinergia de finerenona con ISGLT2 y finalmente el estudio FINALITY-HF (*A Study to Evaluate Finerenone on Clinical Efficacy and Safety in Patients With Heart Failure Who Are Intolerant or Not Eligible for Treatment With Steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist*) que evaluará aquellos pacientes con ICFeR que no puedan recibir espirolactona o eplerenona. Balcirenona/AZD997 es otro ARM no mineralocorticoide que será evaluado en ICFeP en el estudio BALANCE-HF (*Balcinrenone in combination with Dapagliflozin in Patients with Heart Failure*)<sup>66</sup>.

### ARM ESTEROIDEOS EN LA ICFeP E ICFeLR

El estudio TOPCAT incluyó 3.445 pacientes con IC con fracción de eyección  $\geq$  a 45%, que fueron aleatorizados a espirolactona (15-45 mg) o placebo. Luego de un seguimiento promedio de 3,3 años, el punto final primario de muerte cardiovascular, paro cardíaco abortado u hospitalización por IC ocurrió en el 18,6% de los pacientes en el grupo espirolactona y el 20,4% en el grupo placebo<sup>50</sup>. La diferencia entre ambos grupos fue del 11%, sin alcanzar significación estadística. (HR 0,89 IC 95%: 0,77-1,04;  $p=0,14$ ). Dentro de los componentes del punto final primario la hospitalización por IC logró beneficio significativo. La incidencia de hiperkalemia fue duplicada en el grupo espirolactona vs placebo 18,7% vs 9,1%). Un subanálisis posterior mostró que los resultados fueron diferentes de acuerdo con la región evaluada, sembrando dudas sobre el adecuado cumplimiento del protocolo en las regiones de Rusia y Georgia y mostrando un resultado favorable a espirolactona al analizar selectivamente a los pacientes incluídos en América<sup>67</sup>. Esta incertidumbre motivó el desarrollo de dos estudios que se encuentran en marcha. El registro SPIRRIT-HFpEF (*Spironolactone Initiation Registry Randomized Interventional Trial in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*) y el estudio SPIRIT (*Spironolactone in the Treatment of Heart Failure*) (NCT04727073), donde ambos testean la utilidad de la espirolactona en ICFeP<sup>68</sup>.

Aunque con una base fisiopatológica plausible, la evidencia actual no es suficiente para la indicación de espirolactona en la primera línea del tratamiento de la ICFeP.

### ARM EN ICFeR

En la actualidad no existen dudas sobre el efecto beneficioso de los ARM en pacientes con ICFeR. El primer estudio fue el RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) publicado en 1999 que incluyó 1.663 pacientes con IC grave en clase funcional III/IV y fracción de eyección no mayor de 35%. Comparó espirolactona vs. placebo y demostró que la espirolactona redujo la mortalidad un 30% y la hospitalización por IC un 35%<sup>69</sup>.

Posteriormente, en el año 2011, fue publicado el estudio EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*) que demostró el beneficio de eplerenona en pacientes con deterioro de la función ventricular; fracción de eyección no mayor de 35%, pero en clase funcional II<sup>70</sup>. Con 2737 paciente incluídos, eplerenona

redujo el evento primario de muerte u hospitalización 37% y la mortalidad disminuyó 24%.

El estudio EPHEsus (*Eplerenone PostAcute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) incluyó pacientes post IAM con fracción de eyección  $\leq$  35% con diabetes y/o insuficiencia cardíaca. Comparado con placebo eplerenona redujo la mortalidad un 15%<sup>71</sup>.

### ARM EN IC.

Metaanálisis Jhund et al realizaron un metaanálisis de los estudios con ARM en IC que incluyeran al menos 1.000 pacientes utilizando los datos individuales de los participantes<sup>72</sup>. En ICFeR se incluyeron los estudios RALES con espirolactona y EMPHASIS con eplerenona; en tanto en ICFeLR e ICFeP los estudios TOPCAT con espirolactona y FINEARTS-HF con finerenona. El estudio demostró efecto beneficioso en términos de reducción del punto final considerado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR 0,77; IC 95% 0,72-0,83), con mayor magnitud del beneficio en ICFeR, (HR 0,66; 95% IC 0,59-0,73), que en ICFeP o ICFeLR, (HR 0,87; 95% IC 0,79-0,95), (P de interacción=0,0012). El metaanálisis no fue diseñado para definir la existencia de un efecto de clase y a pesar del tamaño de la muestra, 13.846 pacientes, no tiene suficiente poder para examinar una interacción entre las drogas evaluadas en similar fracción de eyección. Los autores concluyen que los ARM deben considerarse en todos los pacientes con IC, dado que los ARM no esteroideos reducen el evento de muerte cardiovascular y la hospitalización por IC en ICFeLR e ICFeP, en tanto los ARM esteroideos reducen este evento en la ICFeR.

Zafeiropoulos et al, realizaron un metaanálisis publicado en el año 2024, donde se evaluó el efecto de distintos grupos farmacológicos en el tratamiento de la ICFeLR e ICFeP<sup>73</sup>. Para la evaluación de los ARM se consideró solamente a la cohorte americana del estudio TOPCAT. Se observó una fuerte asociación entre sacubitrilo valsartán, ISGLT2 y ARM para la reducción de eventos (HR 0,56; 95% IC 0,43-0,71).

### CONCLUSIONES

La concepción de la ICFeP (y la ICFeLR) ha evolucionado, desde ser considerada similar a la ICFeR hacia una concepción holística que la integra dentro del continuo cardiorrenometabólico. En este punto su interacción con la DM2y ERC cobra importancia en términos fisiopatológicos así como terapéuticos. Bajo esta concepción finerenona se ha posicionado como un componente clave en la terapéutica de este grupo de pacientes, donde comparten beneficios los diabéticos tipo 2 con ERC y albuminuria (población que, desde una perspectiva cardiológica, puede entenderse como en "riesgo preclínico" de desarrollar IC) y los pacientes con IC con fracción de eyección  $\geq$ 40%.

Entre los pacientes con DM2 y ERC, el uso de finerenona además de proteger contra el deterioro de la función renal y reducir la albuminuria, también disminuye el riesgo de hospitalización por IC. En tanto en los pacientes con ICFeLR

e ICFE<sub>p</sub>, además del beneficio cardiovascular, reduce la proteinuria y disminuye la incidencia de diabetes, reafirmando así el estrecho vínculo fisiopatológico entre el síndrome cardiorrenometabólico, la disfunción miocárdica y la resistencia a la insulina.

Ya en el año 2023, la Sociedad Europea de Cardiología consideró el uso de finerenona como indicación clase I evidencia A en los pacientes diabéticos con compromiso renal para prevenir la progresión de la enfermedad renal o la insuficiencia cardíaca<sup>74</sup>.

En ICFE<sub>p</sub> o ICFE<sub>l</sub>, la investigación con ARM comenzó con espirolactona y prosiguió con finerenona. Si bien es probable que la espirolactona sea beneficiosa, la realidad es que no contamos con evidencia sólida para sustentarlo. Desafortunadamente el estudio TOPCAT se vio limitado por problemas metodológicos, incluyendo fallas en la selección y adherencia terapéutica en determinados centros, lo que impidió una interpretación concluyente de su eficacia. Si bien actualmente existe un único estudio con finerenona en esta población -FINEARTS-HF, se trata de un estudio sólido con un resultado que demuestra los beneficios de la droga. Estos beneficios se traducen principalmente en el punto final compuesto del estudio (reducción de eventos de empeoramiento de IC o muerte cardiovascular), pero también en una serie de otros puntos finales preestablecidos, parámetros metabólicos, calidad de vida y albuminuria. Al combinarse en un metaanálisis FINEHEART; el estudio FINEARTS-HF con los estudios en diabéticos y renales se observa una reducción significativa en el riesgo de desarrollar fibrilación auricular, y aunque en forma modesta también una reducción de la mortalidad global.

Aunque no hubo interacción entre ninguno de los subgrupos analizados, se puede observar una tendencia a que los pacientes de mayor riesgo sean más beneficiados con finerenona. Particularmente a menor tiempo desde un episodio de internación (o incluso durante la hospitalización) mayor beneficio con finerenona. Este dato refuerza la importancia de considerar el inicio precoz del tratamiento, incluso al egreso hospitalario.

La guía argentina de manejo de IC (SAC 2022) ya establece una recomendación clase I para los inhibidores de SGLT2 en pacientes con fracción de eyección levemente reducida o preservada. En función de la evidencia actualmente disponible, es razonable considerar a finerenona como una opción terapéutica recomendable en este grupo de pacientes, especialmente en presencia de fenotipo cardiorrenal, albuminuria o alto riesgo de progresión.

De acuerdo con todo lo antepuesto, la toma de posición conjunta entre la Federación Argentina de Cardiología y la Sociedad Argentina de Cardiología con respecto a los ARM en los estadios preclínicos y clínicos de la IC es la siguiente.

**Estadio Preclínico. Diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica con albuminuria.** Con filtrado glomerular  $\geq 25$  ml/min/m<sup>2</sup> con al menos 30 mg/G de relación albúmina/creatinina urinaria y K<sup>+</sup>.  $\leq 4,8$  mEq/L Se recomienda administrar finerenona 10-20 mg/día.

**Estadio Clínico. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida o preservada con K<sup>+</sup>  $\leq 5$  mEq/L.** Se recomienda adicionar finerenona.

- Con filtrado glomerular entre 25 ml/min/m<sup>2</sup> y  $< 60$  ml/min/m<sup>2</sup> a la dosis de 10-20 mg/día.

- Con filtrado  $\geq 60$  ml/min/m<sup>2</sup> a la dosis de 20-40 mg/día

En aquellos pacientes en quienes no sea posible administrarles finerenona es razonable considerar la espirolactona.

**Estadio Clínico. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.** Se recomienda utilizar espirolactona o eplerenona en dosis de 12,5 a 50 mg.

Estas recomendaciones reflejan el posicionamiento actual de ambas sociedades en función de la mejor evidencia científica disponible, priorizando la seguridad, eficacia y personalización terapéutica en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca y comorbilidades cardiorrenometabólicas.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl.* **2018**;392(10159):1789-1858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
2. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander K, et al. HF STATS 2024: Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics An Updated 2024 Report from the Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* **2025**; 31(1):66-116. doi:10.1016/j.cardfail.2024.07.001
3. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* **2023**; 118(17):3272-3287. doi:10.1093/cvr/cvac013
4. Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, Ho JE. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol.* **2023**; 81(18):1810-1834. doi:10.1016/j.jacc.2023.01.049
5. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* **2021**; 23(3):352-380. doi:10.1002/ejhf.2115
6. Briones AM, Nguyen Dinh Cat A, Callera GE, et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertens Dallas Tex* 1979. **2012**; 59(5):1069-1078. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190223
7. 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(10):709-717. doi:10.1056/NEJM199909023411001
8. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* **2011**; 364(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1009492
9. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med.* **2001**; 345(23):1689-1697. doi:10.1056/NEJMra000050
10. Funder JW. Mineralocorticoid receptors: distribution and activation. *Heart Fail Rev.* **2005**; 10(1):15-22. doi:10.1007/s10741-005-2344-2
11. Otsuka H, Abe M, Kobayashi H. The Effect of Aldosterone on Cardiorespiratory and Metabolic Systems. *Int J Mol Sci.* **2023**;24(6):5370. doi:10.3390/ijms24065370

12. He BJ, Anderson ME. Aldosterone and cardiovascular disease: the heart of the matter. *Trends Endocrinol Metab TEM*. **2013**; 24(1):21-30. doi:10.1016/j.tem.2012.09.004
13. Jaisser F, Farman N. Emerging Roles of the Mineralocorticoid Receptor in Pathology: Toward New Paradigms in Clinical Pharmacology. *Pharmacol Rev*. **2016**; 68(1):49-75. doi:10.1124/pr.115.011106
14. Verma S, Pandey A, Pandey AK, et al. Aldosterone and aldosterone synthase inhibitors in cardiorenal disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. **2024**; 326(3):H670-H688. doi:10.1152/ajpheart.00419.2023
15. Hajare AD, Dagar N, Gaikwad AB. Klotho antiaging protein: molecular mechanisms and therapeutic potential in diseases. *Mol Biomed*. **2025**; 6(1):19. doi:10.1186/s43556-025-00253-y
16. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J*. **2021**; 42(2):152-161. doi:10.1093/eurheartj/ehaa736
17. Górriz JL, González-Juanatey JR, Facila L, Soler MJ, Valle A, Ortiz A. Finerenona: completando el abordaje del paciente con enfermedad renal y diabetes. *Nefrología*. **2023**; 43(4):386-398. doi:10.1016/j.nefro.2022.09.002
18. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. *J Cardiovasc Pharmacol*. **2014**; 64(1):69-78. doi:10.1097/FJC.000000000000091
19. Lentini S, Heinig R, Kimmeskamp-Kirschbaum N, Wensing G. Pharmacokinetics, safety and tolerability of the novel, selective mineralocorticoid receptor antagonist finerenone - results from first-in-man and relative bioavailability studies. *Fundam Clin Pharmacol*. **2016**; 30(2):172-184. doi:10.1111/fcp.12170
20. Wei Y, Whaley-Connell AT, Habibi J, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates vascular apoptosis and injury via rescuing protein kinase B activation. *Hypertens Dallas Tex* 1979. **2009**; 53(2):158-165. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.121954
21. 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(11):776-783. doi:10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00005
22. Bochud M, Nussberger J, Bovet P, et al. Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypertens Dallas Tex* 1979. **2006**; 48(2):239-245. doi:10.1161/01.HYP.0000231338.41548.fc
23. Whaley-Connell A, Sowers JR. Oxidative stress in the cardiorenal metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. **2012**; 14(4):360-365. doi:10.1007/s11906-012-0279-2
24. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. **2019**; 139(16):e840-e878. doi:10.1161/CIR.0000000000000664
25. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circ Res*. **2021**; 128(7):951-968. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318093
26. Khayyat-Kholghi M, Oparil S, Davis BR, Tereshchenko LG. Worsening Kidney Function Is the Major Mechanism of Heart Failure in Hypertension: The ALLHAT Study. *JACC Heart Fail*. **2021**; 9(2):100-111. doi:10.1016/j.jchf.2020.09.006
27. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet Lond Engl*. **2020**; 396(10254):819-829. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9
28. Kosiborod MN, Verma S, Borlaug BA, et al. Effects of Semaglutide on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Obesity: A Prespecified Analysis of the STEP-HFpEF Trial. *Circulation*. **2024**; 149(3):204-216. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067505
29. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, 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
30. Claudel SE, Verma A. Albuminuria in Cardiovascular, Kidney, and Metabolic Disorders: A State-of-the-Art Review. *Circulation*. **2025**; 151(10):716-732. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.071079
31. Nichols GA, Amitay EL, Chatterjee S, Steubl D. The Bidirectional Association of Chronic Kidney Disease, Type 2 Diabetes, Atherosclerotic Cardiovascular Disease, and Heart Failure: The Cardio-Renal-Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. **2023**; 21(5):261-266. doi:10.1089/met.2023.0006
32. Fernandez A, Thierer J, Fairman E, Giordano E, Soricetti J. Consenso de Insuficiencia Cardíaca 2022. *Rev Argent Cardiol*. **2023**; 91(Suplemento 2):1-80. doi:dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.s2
33. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. **2024**; 105(4):S117-S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018
34. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. **2001**; 345(12):861-869. doi:10.1056/NEJMoa011161
35. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. **2001**; 345(12):851-860. doi:10.1056/NEJMoa011303
36. Edwards NC, Steeds RP, Stewart PM, Ferro CJ, Townend JN. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. **2009**; 54(6):505-512. doi:10.1016/j.jacc.2009.03.066
37. Edwards NC, Ferro CJ, Kirkwood H, et al. Effect of spironolactone on left ventricular systolic and diastolic function in patients with early stage chronic kidney disease. *Am J Cardiol*. **2010**; 106(10):1505-1511. doi:10.1016/j.amjcard.2010.07.018
38. Chung EY, Ruospo M, Natale P, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. **2020**; 10(10):CD007004. doi:10.1002/14651858.CD007004.pub4
39. Charytan DM, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Safety and cardiovascular efficacy of spironolactone in dialysis-dependent ESRD (SPin-D): a randomized, placebo-controlled, multiple dosage trial. *Kidney Int*. **2019**; 95(4):973-982. doi:10.1016/j.kint.2018.08.034
40. Hammer F, Malzahn U, Donhauser J, et al. A randomized controlled trial of the effect of spironolactone on left ventricular mass in hemodialysis patients. *Kidney Int*. **2019**; 95(4):983-991. doi:10.1016/j.kint.2018.11.025
41. Hasegawa T, Nishiwaki H, Ota E, Levack WM, Noma H. Aldosterone antagonists for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. **2021**; 2(2):CD013109. doi:10.1002/14651858.CD013109.pub2
42. Hobbs FDR, McManus RJ, Taylor CJ, et al. Low-dose spironolactone and cardiovascular outcomes in moderate stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *Nat Med*. **2024**; 30(12):3634-3645. doi:10.1038/s41591-024-03263-5
43. 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(23):2219-2229. doi:10.1056/NEJMoa2025845
44. 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(24):2252-2263. doi:10.1056/NEJMoa2110956
45. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. **2022**; 43(6):474-484. doi:10.1093/eurheartj/ehab777
46. Filippatos G, Bakris GL, Pitt B, et al. Finerenone Reduces New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. **2021**; 78(2):142-152. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.079
47. Solomon SD, McMurray JVV, Vaduganathan M, et al. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. **2024**; 391(16):1475-1485. doi:10.1056/NEJMoa2407107

48. Filippatos G, Anker SD, Pitt B, et al. Finerenone and Heart Failure Outcomes by Kidney Function/Albuminuria in Chronic Kidney Disease and Diabetes. *JACC Heart Fail.* **2022**; 10(11):860-870. doi:10.1016/j.jchf.2022.07.013
49. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J.* **2021**;42(2):152-161. doi:10.1093/eurheartj/ehaa736
50. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* **2014**;370(15):1383-1392. doi:10.1056/NEJMoa1313731
51. Hu J, Zhou Q, Sun Y, et al. Efficacy and Safety of Finerenone in Patients With Primary Aldosteronism: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Circulation.* **2025**;151(2):196-198. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.071452
52. 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(31):2453-2463. doi:10.1093/eurheartj/ehf187
53. 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(27):2105-2114. doi:10.1093/eurheartj/ehw132
54. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* **2015**; 314(9):884-894. doi:10.1001/jama.2015.10081
55. Vaduganathan M, Claggett BL, Desai AS, et al. Time to Significant Benefit of Finerenone in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* **2025**; 85(2):199-202. doi:10.1016/j.jacc.2024.09.018
56. Vaduganathan M, Filippatos G, Claggett BL, et al. Finerenone in heart failure and chronic kidney disease with type 2 diabetes: FINE-HEART pooled analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Nat Med.* **2024**; 30(12):3758-3764. doi:10.1038/s41591-024-03264-4
57. Ostrominski JW, Mc Causland FR, Claggett BL, et al. Finerenone Across the Spectrum of Kidney Risk in Heart Failure: The FINEARTS-HF Trial. *JACC Heart Fail.* Published online April 2, **2025**: S2213-1779(25)00241-0. doi:10.1016/j.jchf.2025.03.006
58. Butt JH, Jhund PS, Henderson AD, et al. Finerenone and new-onset diabetes in heart failure: a prespecified analysis of the FINEARTS-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2025**; 13(2):107-118. doi:10.1016/S2213-8587(24)00309-7
59. Cunningham JW, Chatur S, Claggett BL, et al. Finerenone and Outpatient Worsening Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the FINEARTS-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* **2025**; 10(4):370-378. doi:10.1001/jamacardio.2025.0016
60. Perna ER, Brasca DG, Martinez F. Finerenona en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida y preservada: Estudio FINEARTS-HF. *Rev Fed Argent Cardiol.* **2024**; 53:13-19.
61. 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.* **2025**; 85(2):106-116. doi:10.1016/j.jacc.2024.09.004
62. Matsumoto S, Henderson AD, Jhund PS, et al. Finerenone and Atrial Fibrillation in Heart Failure: A Secondary Analysis of the FINEARTS-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* Published online March 29, **2025**: e250848. doi:10.1001/jamacardio.2025.0848
63. Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, et al. Effects of the Nonsteroidal MRA Finerenone With and Without Concomitant SGLT2 Inhibitor Use in Heart Failure. *Circulation.* **2025**; 151(2):149-158. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072055
64. 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.* **2025**; 10(2):176-181. doi:10.1001/jamacardio.2024.3782
65. Butt JH, Jhund PS, Henderson AD, et al. Finerenone, chronic obstructive pulmonary disease, and heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: A prespecified analysis of the FINEARTS-HF trial. *Eur J Heart Fail.* Published online April 13, **2025**. doi:10.1002/ejhf.3661
66. Chang J, Ambrosy AP, Vardeny O, Van Spall HGC, Mentz RJ, Sauer AJ. Mineralocorticoid Antagonism in Heart Failure: Established and Emerging Therapeutic Role. *JACC Heart Fail.* **2024**; 12(12):1979-1993. doi:10.1016/j.jchf.2024.08.007
67. 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(1):34-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255
68. Lund LH, James S, DeVore AD, et al. The Spironolactone Initiation Registry Randomized Interventional Trial in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (SPIRRIT-HFpEF): Rationale and design. *Eur J Heart Fail.* **2024**; 26(11):2453-2463. doi:10.1002/ejhf.3453
69. 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(10):709-717. doi:10.1056/NEJM199909023411001
70. Zannad F, McMurray JVV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* **2011**; 364(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1009492
71. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* **2003**; 348(14):1309-1321. doi:10.1056/NEJMoa030207
72. Jhund PS, Talebi A, Henderson AD, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: an individual patient level meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* **2024**; 404(10458):1119-1131. doi:10.1016/S0140-6736(24)01733-1
73. Zafeiropoulos S, Farmakis IT, Milioglou I, et al. Pharmacological Treatments in Heart Failure With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *JACC Heart Fail.* **2024**; 12(4):616-627. doi:10.1016/j.jchf.2023.07.014
74. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* **2023**; 44(37):3627-3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195