



REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Publicación oficial de la Federación Argentina de Cardiología

Vol 53. 2024
Suplemento 3

Versión electrónica:

ISSN 1666-5694

www.revistafac.org.ar

Versión impresa:

ISSN 0326-646X

Indizada en

- Free Medical Journals
- IMBIOMED
- Latindex
- Lilacs
- Periódica UNAM
- Scopus

La Revista de la
Federación Argentina
de Cardiología, adhiere
a los principios éticos
del Grupo Heart.

Suplemento

Inflamación y finerenona en insuficiencia cardíaca con FE preservada

Introducción

Introduction

Eduardo R Perna, Daniel Piskorz.

La inflamación como foco terapéutico en el continuo cardiovascular

Inflammation as therapeutic target in the cardiovascular continuum

Nicolas Renna, Ezequiel Forte, Sergio Gimenez, Daniel Piskorz

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 Perna, Daniela García Brasca, Felipe Martinez.



Autoridades de la Revista

Editor Jefe

• Daniel Piskorz
Sanatorio Británico de Rosario

Editor Asociado

• Eduardo R Perna
Instituto de Cardiología J. F. Cabral - Corrientes

Editores Asociados por Áreas Temáticas

Cardiopatía Isquémica - Intervenciones Percutáneas

Stella M Macín
Hugo Ramos

Insuficiencia Cardíaca + Hipertensión Pulmonar

Eduardo R Perna
Lilia L. Lobo Márquez

Imágenes Cardíacas

Aldo Prado
Jorge Camilletti

Arritmias y Electrofisiología

José Luis Serra
Francisco Femenia

Cardiopatías Congénitas - Cardiología

Pediátrica
Sandra Romero
Sofía Berman

Miocardopatías

Carlos Dumont
Javier Courtis

Epidemiología – Factores de riesgo – Prevención Cardiovascular

Ricardo López Santi
Gustavo Cerezo

Valvulopatías

Miguel Tibaldi
Jorge Parras

Informática – Tecnología

Roberto Lombardo
Armando Pacher

Autoridades Mesa Directiva 2023-2024

Presidente

Beder Gustavo Farez

Vicepresidente 1°

Diego Echazarreta

Vicepresidente 2°

Mildren Del Sueldo

Secretario

Sergio Vissani

Pro-Secretario

Magdalena Defeo

Tesorero

Juan Pablo Albisu

Pro-Tesorero

Diego Martínez Demaría

Vocales

*Gustavo Vega
Lucas Gutiérrez
Amelia Laciari
Lorena Atencio
Andrea Astesiano*

Cronograma de distribución de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología en su versión online

Vol. 53 de 2024

- > N° 1 · 30 de Marzo
- > N° 2 · 30 de Junio
- > N° 3 · 30 de Setiembre
- > N° 4 · 20 de Diciembre

> Suplemento 1

Complicaciones cardiovasculares y renales en personas con diabetes tipo 2 en Argentina

> Suplemento 2

Recomendaciones para el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.

> Suplemento 3

Finerenona e inflamaciones

> Suplemento 4

Manejo de pacientes diabéticos al alta de un evento isquémico

Publicación OFICIAL de la Federación Argentina de Cardiología

Propiedad intelectual N° 157282

Gerencia Editorial: Bulnes 1004, 1176 Buenos Aires, Argentina. Tel/Fax: (011) 4866 5910 / (011) 4862 0935 / revista.fac.org@gmail.com

Editorial FAC: edifac@fac.org.ar / Editor: daniel.piskorz@hotmail.com / www.revistafac.org.ar / Diseño: Malí Bernachea / malibernachea@gmail.com

Prohibida la reproducción total o parcial salvo autorización expresa de la Dirección de la Revista.

Introducción

Introduction

Eduardo R Perna, Daniel Piskorz.

Federación Argentina de Cardiología.

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:

Insuficiencia cardíaca ,
fracción de eyección preservada,
inflamación,
finerenona.

Keywords:

Heart failure,
preserved ejection fraction,
inflammation ,
finerenone.

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

La insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección mayor a 40% incluye dos entidades: IC con fracción de eyección levemente reducida (ICFEr) e IC con fracción de eyección preservada (ICFEp), y en conjunto representan más del 50% de los casos¹. Si bien existen diferencias fisiopatológicas, clínicas y evolutivas entre ellas, y fundamentalmente con la IC con fracción de eyección reducida (ICFEr), comparten el hecho que las evidencias acerca de las intervenciones farmacológicas han sido elusivas en términos de beneficios evidentes. La eficacia de drogas fundamentales para ICFEr como inhibidor de neprilisina y receptor de angiotensina (ARNI), inhibidores de enzima de conversión de angiotensina (IECA), bloqueantes del receptor de angiotensina (BRA), betabloqueantes y antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM), está claramente influenciada por la fracción de eyección, disminuye cuando es >40% y pierde su impacto cuando es > 50-55%. Esto ha llevado a que las guías de práctica clínica discriminen el nivel de recomendación en ICFEr, y especialmente en ICFEp^{2,3}. El advenimiento de los inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (iSGLT2) y la contundencia de su efecto en el espectro completo de la IC más allá de la fracción de eyección, ha llevado a constituirse en el cuarto pilar para la ICFEr y en el único pilar en ICFEr e ICFEp hasta el día de hoy⁴.

La inflamación de bajo grado está vinculada con el espectro del continuo cardiovascular desde las etapas iniciales, y particularmente con la enfermedad aterosclerótica. Su interacción con la IC ha sido reconocida desde hace

mucho tiempo, pero ha cobrado particular interés actualmente ante la disponibilidad de representar un potencial blanco terapéutico, en especial con la ICFEp, donde la alta prevalencia de diabetes, obesidad y enfermedad renal justifican la búsqueda de intervenciones con efectos transversales para todas ellas, y que además reduzcan el riesgo global.

La finerenona, un nuevo ARM no esteroideo, representa hoy una intervención con fuerte evidencia y fundamental para muchas de estas condiciones⁵. Es por ello que investigar su efecto en pacientes con ICFEr e ICFEp constituía el siguiente e inevitable paso.

Este suplemento está dirigido a analizar en primer lugar la relación entre la inflamación y el continuo cardiovascular, posicionándola como foco terapéutico, revisando la información actual de drogas con impacto en este proceso en distintas etapas.

En la segunda parte, se aborda el rol del receptor mineralocorticoide en la IC, fundamentalmente con fracción de eyección >40%, y especialmente se presentan los resultados de la finerenona en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida y preservada en el estudio FINEARTS-HF (*The Finerenone Trial to Investigate Efficacy and Safety Superior to Placebo in Patients with Heart Failure*)⁶. La contundencia de la eficacia sobre los eventos de empeoramiento de IC y muerte cardiovascular indudablemente van a tener un impacto importante en la práctica clínica para el manejo de este grupo donde las evidencias eran imprescindible.

El objetivo de este nuevo Suplemento de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología es ofrecer una actualización bajo la óptica de especialistas, sobre temas donde los conocimientos avanzan a pasos agigantados y, lo más relevante para el accionar diario, culminan en evidencias fuertes para tratar de ofrecer las mejores oportunidades a los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* 2023; 118: 3272 - 3287.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Card Fail* 2022; 28: 810 - 830.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599 - 3726.
4. 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. *Eur Heart J* 2023; 44: 3627 - 3639.
5. Martinez 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.
6. 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.

La inflamación como foco terapéutico en el continuo cardiovascular

Inflammation as therapeutic target in the cardiovascular continuum

Nicolás Renna¹, Ezequiel Forte², Sergio Gimenez³, Daniel Piskorz⁴.

1 Departamento de Cardiología. Unidad Coronaria. Hospital Español de Mendoza. 2 Director médico CENDIC – Concordia – Entre Ríos.

3 Servicio de Cardiología O.S.E.P., Mendoza. 4 Instituto de Cardiología del Sanatorio Británico, Rosario, Santa Fe.

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:

Inflamación,
tratamiento,
continuo cardiovascular.

Keywords:

Inflammation,
treatment,
cardiovascular continuum.

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

INTRODUCCIÓN

La inflamación es un proceso complejo esencial para la defensa inmune y reparación del organismo que ha favorecido la supervivencia del ser humano. Sin embargo, su activación crónica puede ser perjudicial, especialmente en el desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular (ECV). Independientemente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, la presencia de marcadores inflamatorios puede, en ocasiones, predecir la aparición de ECV¹.

Actualmente, la enfermedad aterosclerótica se puede considerar un proceso inflamatorio crónico, en el cual la inmunidad adaptativa e innata están activamente involucradas. La inflamación se encuentra presente en todas las etapas de la enfermedad, desde su generación, proliferación y crecimiento, hasta la ruptura de la placa y la trombosis subyacente. Existe una conexión entre la inflamación crónica de bajo grado y la formación y desarrollo de lesiones arteriales, lo que hoy en día se conoce como la "hipótesis inflamatoria de la aterosclerosis"².

PROCESOS INFLAMATORIOS INVOLUCRADOS EN DIVERSAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

En las etapas iniciales de las lesiones ateroscleróticas, la disfunción endotelial y la acumulación de colesterol desencadenan una respuesta inflamatoria subintimal. La sobreexpresión de moléculas de adhesión como ICAM-1 (*Inter-Cellular Adhesion Molecule 1*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) y selectinas, facilita la adhesión y migración de monocitos hacia los sitios donde se forma la placa. La retención subendotelial de las lipoproteínas del plas-

ma que contienen Apolipoproteína B (ApoB) fomenta respuestas inflamatorias, mientras que a su vez, la activación de las células inmunes estimula el depósito de colesterol subendotelial. Las anomalías cualitativas y cuantitativas de las lipoproteínas, así como una respuesta inflamatoria inapropiada, son características claves en la aterosclerosis³. La inflamación crónica de bajo grado representa una alteración de una respuesta natural biológica hacia una respuesta anormal no resuelta. En contraste con los eventos inflamatorios agudos, los cuales son intensos y auto-limitados, la aterosclerosis se comporta como una condición inflamatoria crónica persistente de bajo grado.

MECANISMOS INFLAMATORIOS EN LA PATOGÉNESIS DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

En la cascada inflamatoria hay mecanismos estratificados que añaden complejidad significativa al desarrollo y progresión de la placa aterosclerótica. Durante la aterogénesis intervienen citocinas, interleucinas (IL), especies reactivas de oxígeno y otras células inflamatorias como células T, mastocitos y células dendríticas, que amplifican el proceso, produciendo grandes cantidades de interferón- γ (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) que modulan la formación y crecimiento de las placas.

La respuesta inflamatoria innata y la adaptativa se interrelacionan en diferentes niveles. Los macrófagos y linfocitos T son críticos en la respuesta inflamatoria y son los componentes celulares más estudiados. Asimismo, la vía de la interleucina (IL)-1 es la más conocida. La médula ósea genera monocitos, los cuales terminan concentrándose en las placas de ateromas diferenciados a macrófagos. Una

vez producido el daño endotelial, o bien infiltrado el subendotelio por partículas pequeñas de lípidos que se oxidan e inician el proceso de aterosclerosis, los macrófagos abandonan la circulación e infiltran el endotelio atraídos por quimioquinas que intervienen en la adhesión celular⁴. Los macrófagos captan colesterol LDL oxidado y se transforman en células espumosas, que junto con las células musculares lisas son la esencia de la placa de ateroma.

El sistema inmunológico innato es fundamental para iniciar las respuestas inmunes adaptativas. Los macrófagos desempeñan un papel clave en la respuesta inflamatoria, diferenciándose en fenotipos proinflamatorios (M1) y antiinflamatorios (M2) según los estímulos externos. Los macrófagos M1 activan vías inflamatorias y secretan mediadores que reclutan otras células inmunitarias⁵. Entre las vías de señalización proinflamatorias activadas por los macrófagos se encuentran NF-Kappa B, los receptores IL-6 y la vía del receptor tipo Toll (TLR), siendo el TLR-4 particularmente importante en la inflamación cardiovascular⁶. Su sobreexpresión prolongada se asocia con remodelado adverso, disfunción miocárdica y desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Los macrófagos M1 también están asociados a placas ateroscleróticas inestables con mayor riesgo de ruptura, y participan en el proceso de aterosclerosis junto a otras células del sistema inmune, como neutrófilos y sus trampas extracelulares (NETs), eosinófilos, células NK (natural killers), y células dendríticas, entre otros.

Las citocinas liberadas estimulan la migración de las células del músculo liso vascular hacia la íntima y la producción de colágeno intersticial para formar la matriz extracelular que rodea el núcleo lipídico necrótico.

Las células musculares lisas, los macrófagos y las células dendríticas de la placa expresan el complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC-II), presentando antígenos a los linfocitos T CD4+, lo que produce su activación, proliferación clonal y secreción de citoquinas proinflamatorias que exacerban la respuesta inmune. Estos linfocitos son activados por ApoB y LDL oxidado, lo cual amplifica la respuesta⁷. Una vez activados, se diferencian en linfocitos helper tipo 1 (Th1), proinflamatorios, que contribuyen a la progresión y ruptura de la placa, secretando interferón gamma (IFN- γ), IL-2 (interleuquina 2) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

La inflamación también influye en la estabilidad de las placas ateroscleróticas al afectar la formación y desestabilización del colágeno en la capa fibrosa.

Además de los receptores TLR se encuentran los tipo NOD (NLR), ambos reconocen patrones moleculares, unos asociados a daño DAMPs (células dañadas o estresadas, como el LDL oxidado), y otros asociados a patógenos PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos), que se encuentran en bacterias y virus. Este reconocimiento estimula vías inflamatorias mediante la activación entre otros del factor de transcripción nuclear kB (FN-kB), que a su vez promueve la expresión de citocinas inflamatorias y la activación

de macrófagos, neutrófilos y linfocitos. Los receptores tipo NOD de la proteína 3 (NLRP3) forman el inflammasoma, que es un complejo multiproteico citosólico constituido cuando los macrófagos, cebados (priming signal) a través de la vía del factor nuclear kappa B (FN-kB), reciben un segundo estímulo (activation signal), como hipoxia celular o cristales de colesterol. Su hiperactividad se ha relacionado con el remodelado adverso del miocardio.

Una vez activado, el inflammasoma convierte pro-IL-1 β y pro-IL-18 en IL-1 β e IL-18 por medio de la enzima caspasa 1, activando diversas células y amplificando la cascada inflamatoria⁸.

Además de activar la IL-18 e IL-1b, la caspasa 1 también activa a gasdermina D, responsable de generar piroptosis, un tipo de muerte celular programada que se caracteriza por ser necrótica e inflamatoria, liberando contenido citosólico de las células que a su vez funcionará como señales DAMPs, y generarán mayor descarga de citocinas proinflamatorias como IL-1B e IL-18. Estudios recientes sugieren que la activación prolongada del inflammasoma podría conducir a piroptosis dependiente de caspasa-1 e independiente de la gasdermina D (*Figura 1*)⁹.

VÍAS Y MEDIADORES INFLAMATORIOS CLAVE IMPLICADOS EN EL DESARROLLO Y PROGRESIÓN DE ESTAS ENFERMEDADES.

El NF-kappa β (NF-k β) es un factor de transcripción multipotente que existe en casi todos los tipos de células, y puede ser activado por muchas citocinas relacionadas con la inflamación, la inmunidad innata y adaptativa.

El Factor de necrosis tumoral α (TNF α) al unirse a su receptor, desencadena la liberación de IL-1, IL-6 y otras citocinas proinflamatorias y la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). En el ámbito cardiovascular, el TNF α tiene un efecto inotrópico negativo, induce dilatación y disfunción ventricular reversible, y favorece la fibrosis miocárdica.

De las múltiples vías del proceso de aterosclerosis, la de la IL-1a es la más estudiada. La IL-1 se expresa en casi todos los tejidos y se libera frente a la necrosis celular. La IL-1b es una citoquina inducible y se expresa mayoritariamente en macrófagos. El complejo de la IL-1 se activa en respuesta a la acción del TLR, NLR, TNF α y NF-k β , e incluye entre otras a la IL-1 β que está particularmente involucrada en aterogénesis. Favorecen la adhesión de células inmunes al endotelio y su migración a los tejidos, y se correlaciona con una mayor producción de ROS, lo que conecta inflamación con estrés oxidativo y acelera la aterosclerosis y el daño miocárdico.

Además, la IL-1 β facilita la producción de metaloproteasas de matriz, que degradan el colágeno en la capa fibrosa, llevando a la inestabilidad de la placa y aumentando el riesgo de ruptura y formación de trombos, resultando en isquemia miocárdica y síndromes coronarios agudos¹⁰.

De manera similar a la IL-1, se encontró que la IL-18 se expresa en células de ateroma humano, incluidas células del endotelio vascular, células del músculo liso y macrófagos.

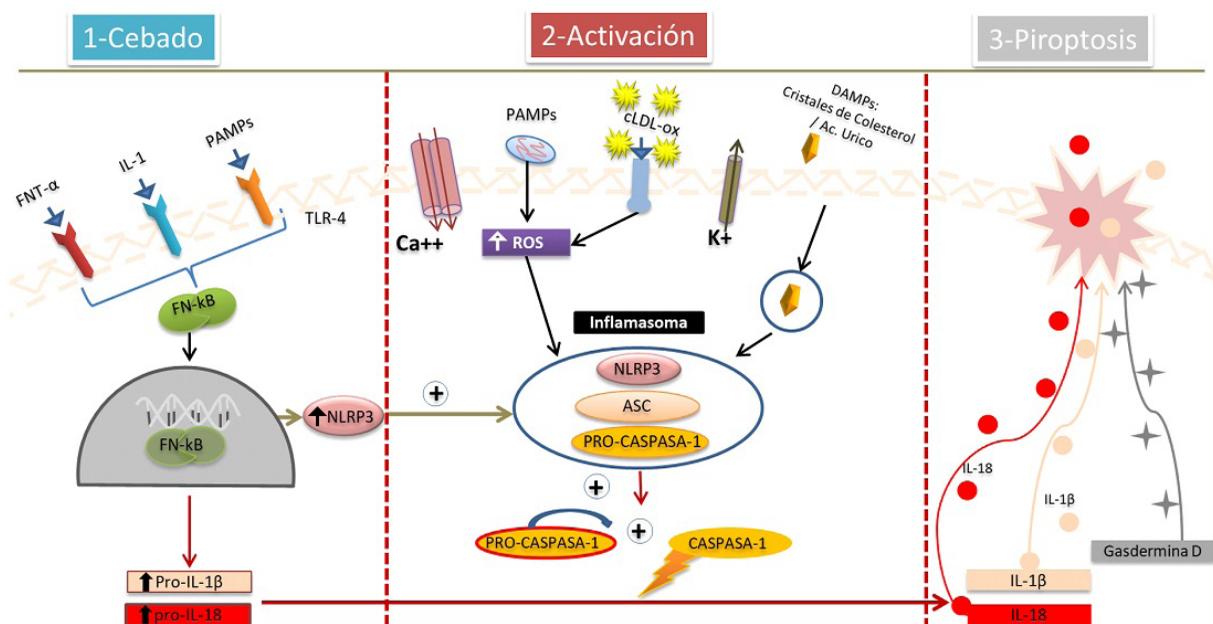


Fig-1: Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y los patrones moleculares asociados a daños (DAMP) inducen la señalización proinflamatoria de NF-κB (factor nuclear potenciador de la cadena ligera κ de células B activadas). El factor de transcripción NF-κB se localiza en el núcleo e induce la expresión de pro-IL-1β/18 y NLRP3. Los cristales de colesterol pueden ser fagocitados y la oxLDL (lipoproteína oxidada de baja densidad) puede ser absorbida mediante fagocitosis mediada por receptores. La proteína NLRP3 inactiva puede activarse mediante la ruptura lisosomal inducida por cristales o por una disminución de la concentración intracelular de potasio causada. Tras la activación, se vincula la NLRP3 con la procaspasa-1 y activa la caspasa-1 mediante autoproteólisis. La caspasa-1 activa, cataliza el procesamiento de IL-1β /18 y el mediador de piroptosis Gasdermina D

FIGURA 1.
Procesos moleculares que inducen señalización proinflamatoria

La señalización de la IL-1 contribuye además al desarrollo de insuficiencia cardíaca al inducir disfunción sistólica y diastólica, afectando los canales de calcio y la producción de energía mitocondrial, alterando además la función diastólica al afectar la recaptación de calcio por el retículo sarcoplásmico. Un análisis del ensayo CANTOS (*The Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study*) mostró que el bloqueo de IL-1β redujo significativamente las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en un 38%, y el compuesto de hospitalizaciones y muerte por cualquier causa en un 32%, en comparación con el placebo¹¹.

La IL-6, producida por células del sistema inmunitario, endotelio y adipocitos, es activada por IL-1β y TNFα a través de NF-κB, y tiene propiedades proinflamatorias y protrombóticas. Es el principal estímulo para la liberación de proteína C reactiva (PCR) por los hepatocitos¹².

Evidencia experimental y clínica muestra que los miembros de la familia IL-6 están estrechamente relacionados con enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis, la hipertensión, la disección aórtica, la fibrosis cardíaca y la miocardiopatía¹³.

Niveles elevados de IL-6 están asociados con resultados cardiovasculares adversos, incluida la mortalidad cardiovascular y el riesgo a largo plazo de accidentes cerebrovasculares isquémicos. En personas mayores, los niveles elevados de IL-6 aumentan el riesgo de muerte cardiovascular y por todas las causas.

TERAPIAS ANTIINFLAMATORIAS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

De acuerdo con lo expuesto en el apartado anterior, las ECV son manifestaciones clínicas de un proceso de aterosclerosis, una enfermedad inflamatoria crónica acelerada por factores de riesgo cardiovascular (CV). La participación de la inmunidad innata y adaptativa está claramente establecida.

Los tratamientos actuales para la ECV modulan factores de riesgo tradicionales con fármacos hipolipemiantes, hipoglucemiantes, antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes, previniendo y retrasando la formación de la placa. Fármacos como las estatinas y antidiabéticos ejercen también efectos antiinflamatorios. Sin embargo, no previenen eventos isquémicos recurrentes en pacientes de alto riesgo con PCR aumentada. Las intervenciones antiinflamatorias podrían ser nuevos tratamientos CV con efectos beneficios adicionales.

FÁRMACOS NO CLASIFICADOS COMO ANTIINFLAMATORIOS

EFFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LAS ESTATINAS

Las estatinas, ampliamente reconocidas por su capacidad para reducir los niveles de colesterol, también poseen propiedades antiinflamatorias significativas. Actúan disminuyendo los niveles de PCR, un marcador inflamatorio importante en enfermedades cardiovasculares. La reduc-

ción de PCR está relacionada con la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares, independiente de la reducción del colesterol LDL, de acuerdo con los resultados encontrados en el estudio JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*). Este ensayo clínico evaluó el impacto de rosuvastatina en individuos con niveles normales de colesterol LDL pero elevados de PCR. Los resultados mostraron una reducción significativa en los eventos cardiovasculares mayores, subrayando la importancia de la reducción de la inflamación como mecanismo de protección cardiovascular¹⁴. El mecanismo de acción antiinflamatorio está relacionado a la reducción de la producción de intermediarios isoprenoides que son cruciales para la activación de proteínas pequeñas GTPasas como Rho, Rac y Cdc42, las cuales están involucradas en la regulación de la inflamación¹⁵.

EFFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE MINERALOCORTICOIDE

Los antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM) son medicamentos que bloquean los efectos de la aldosterona, una hormona que puede contribuir a la inflamación y fibrosis en varios tejidos, incluidos el corazón y los riñones. Los principales fármacos de este grupo son: espironolactona, eplerenona y finerenona.

La espironolactona ha demostrado reducir marcadores inflamatorios como la PCR y la IL-6 en pacientes con insuficiencia cardíaca y otras condiciones cardiovasculares¹⁶.

La eplerenona ha mostrado reducir los niveles de marcadores inflamatorios y fibrosis en estudios clínicos, mejorando los resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca postinfarto de miocardio¹⁷.

La finerenona es un ARM no esteroideo que presenta una mayor selectividad y afinidad por el receptor mineralocorticoide, lo que minimiza los efectos secundarios y proporciona una mayor eficacia en la reducción de la inflamación y fibrosis. La finerenona ha demostrado una potente acción antiinflamatoria al reducir significativamente los niveles de PCR, IL-6 y otros marcadores inflamatorios en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2¹⁸. El estudio FIDELIO-CKD (*Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease*), evaluó la eficacia de la finerenona en la reducción de eventos cardiovasculares y progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica. Este fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. La finerenona redujo significativamente los niveles de PCR y otros marcadores inflamatorios, incluyendo IL-6 y TNF- α . Los resultados del análisis FIDELITY (*The Finerenone in chronic kidney disease and type 2 diabetes: Combined FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Trial programme analysis*), confirmaron los efectos favorables de la finerenona en la reducción del riesgo cardiovascular y la progresión de la enfermedad renal en una amplia gama de pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2 (reducción del 23% en el riesgo relativo de los resultados

compuestos renales; reducción del 14% en el riesgo relativo de los resultados compuestos cardiovasculares). El riesgo de eventos adversos, incluyendo el empeoramiento agudo de la función renal e hipercalemia fue muy bajo. La finerenona también demostró retrasar la progresión de la enfermedad renal, reduciendo la tasa de declive del filtrado glomerular estimado (eGFR) y la albuminuria^{19,20}.

Actualmente, se están llevando a cabo varios ensayos clínicos. El estudio FINE-REAL (NCT05348733) es un estudio observacional, sin intervención, que tiene como objetivo proporcionar información sobre el uso de finerenona (10 mg y 20 mg) en un entorno clínico de la vida real. El ensayo FINE-ONE (NCT05901831) es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sobre el uso y los efectos de la finerenona (10 mg y 20 mg) en pacientes con nefropatía diabética y diabetes tipo 1. Si tiene éxito, la finerenona podría convertirse en el primer tratamiento registrado para la enfermedad renal crónica en la diabetes tipo 1 en casi 30 años. El estudio FIND-CKD (NCT05047263) es un estudio internacional multicéntrico aleatorizado, doble ciego, que tiene como objetivo evaluar el papel de la finerenona (10 mg y 20 mg) en el tratamiento de la enfermedad renal crónica albuminúrica en pacientes sin diabetes. Se espera que finalice en 2026 y podría impactar en el tratamiento de varias otras enfermedades glomerulares no asociadas con la diabetes. El ensayo EFPEKTOR (NCT06059664) es un ensayo clínico de fase 2, multicéntrico, de vanguardia, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para determinar la viabilidad, tolerabilidad, seguridad y eficacia de la finerenona en receptores de trasplante renal. Se espera que se complete en diciembre de 2025²⁰.

La finerenona ha sido evaluada para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida y preservada en el estudio FINEARTS-HF (Estudio de fase III en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática), y sus resultados se discuten en el artículo subsiguiente²⁰.

FÁRMACOS ANTI-INFLAMATORIOS CLÁSICOS COLCHICINA

Utilizada originalmente para tratar la gota, la colchicina ha demostrado efectos beneficiosos en la aterosclerosis, bloqueando la polimerización de microtúbulos y reduciendo la expresión de selectinas y la quimiotaxis de neutrófilos. Inhibe la activación de la proteína 3 (NLRP3) por cristales de gota y reduce la secreción de citocinas IL-1 β e IL-18^{21,22}. La colchicina también regula a la baja el receptor de TNF α en macrófagos y células endoteliales²³. En varios estudios clínicos randomizados se ha probado la seguridad y eficacia de la colchicina para reducir los eventos cardiovasculares:

1- Estudio COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*): este ensayo clínico evaluó los efectos de la colchicina en pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio reciente. Los resultados mostraron que la

colchicina, administrada a una dosis baja de 0.5 mg diarios, redujo significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y necesidad de revascularización²³.

- 2- Estudio LoDoCo2 (*Low Dose Colchicine 2*): este ensayo clínico aleatorizado evaluó la eficacia y seguridad de la colchicina en pacientes con enfermedad coronaria crónica. Los resultados indicaron una reducción significativa en los eventos cardiovasculares mayores con el uso de colchicina a dosis bajas (0.5 mg diarios), sugiriendo un efecto beneficioso en la prevención secundaria de la enfermedad coronaria²⁴.
- 3- Estudio COPS (*Colchicine in Patients with Acute Coronary Syndrome*): este estudio evaluó el uso de colchicina en pacientes con síndrome coronario agudo. Aunque el estudio no alcanzó significancia estadística para su objetivo primario de reducción de eventos cardiovasculares, mostró una tendencia hacia una menor incidencia de eventos cardiovasculares recurrentes en el grupo tratado con colchicina²⁵.
- 4- Estudio LoDoCo (*Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease*): este estudio inicial en pacientes con enfermedad coronaria estable mostró que la colchicina a dosis bajas reducía significativamente los eventos cardiovasculares mayores en comparación con placebo²⁶.

METOTREXATO

Análogo químico del ácido fólico, desarrollado inicialmente para tratar el cáncer, y hoy utilizado en la psoriasis y artritis reumatoide (AR). Inhibe la síntesis de purinas y pirimidinas, aumentando las concentraciones extracelulares de adenosina y reduciendo la proliferación linfocitaria y la producción de citocinas inflamatorias²⁷. También ha sido investigado por su potencial en la reducción de la inflamación crónica cardiovascular. A continuación, se presentan algunos estudios relevantes:

- 1- *Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT)*: este ensayo clínico a gran escala investigó si el metotrexato, a dosis bajas, podía reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con aterosclerosis estable y diabetes tipo 2 o síndrome metabólico. Los resultados no mostraron una reducción significativa en los eventos cardiovasculares mayores ni en los marcadores inflamatorios como la PCR, la IL-1 β y la IL-6²⁸.
- 2- Metaanálisis sobre metotrexato y riesgo cardiovascular en artritis reumatoide (AR): varios estudios y metaanálisis han evaluado el impacto del metotrexato en pacientes con AR, mostrando que el tratamiento con metotrexato se asocia con una reducción en el riesgo de eventos cardiovasculares. Estos estudios sugieren que el efecto beneficioso puede estar relacionado con la reducción de la inflamación sistémica²⁹.
- 3- Estudio de cohorte en pacientes con AR: un estudio de cohorte en pacientes con AR encontró que el tratamien-

to con metotrexato se asociaba con una reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares en comparación con pacientes no tratados con metotrexato³⁰.

Estos estudios indican que, aunque los resultados en la población general con riesgo cardiovascular no son concluyentes, en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, el metotrexato puede ofrecer beneficios adicionales al reducir la inflamación sistémica y, en consecuencia, el riesgo cardiovascular.

ASPIRINA

La aspirina a dosis bajas ha demostrado reducir los niveles de PCR en diversos estudios, aunque este efecto es menos pronunciado en comparación con otros fármacos como las estatinas³¹.

TRATAMIENTOS DIRIGIDOS A MEDIADORES INFLAMATORIOS ESPECÍFICOS

Los principales blancos terapéuticos y los fármacos antiinflamatorios específicos se grafican en la *figura 2*.

INHIBIDORES DEL TNF α

Los fármacos anti-TNF α (infliximab, etanercept, adalimumab) se utilizan principalmente en enfermedades autoinmunes como la AR y la psoriasis. Han demostrado reducir la inflamación sistémica, lo cual se refleja en una disminución de la PCR y otros marcadores inflamatorios. Estudios observacionales han mostrado una menor incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con estos inhibidores^{32,33}.

INHIBIDORES DE IL-1 β

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-1 β . El estudio CANTOS (*Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study*) demostró que este fármaco redujo significativamente los niveles de PCR y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y niveles elevados de PCR^{34,35}.

INHIBIDORES DE IL-6

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe el receptor de IL-6R. Utilizado principalmente en la artritis reumatoide, ha demostrado reducir significativamente los niveles de PCR y otros marcadores inflamatorios. Los estudios han indicado beneficios potenciales en la reducción de eventos cardiovasculares³⁶.

El ziltivekimab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra IL-6 que ha mostrado ser prometedor en la reducción de la inflamación en pacientes con alto riesgo cardiovascular. En estudios recientes, ziltivekimab ha demostrado reducir significativamente los niveles de PCR y otros marcadores inflamatorios, lo que podría traducirse en una reducción de eventos cardiovasculares. El ensayo RESCUE (*Reduction in Inflammation in Patients with Advanced Chronic Renal Disease Utilizing Antibody Mediated IL-6 Inhibition*),

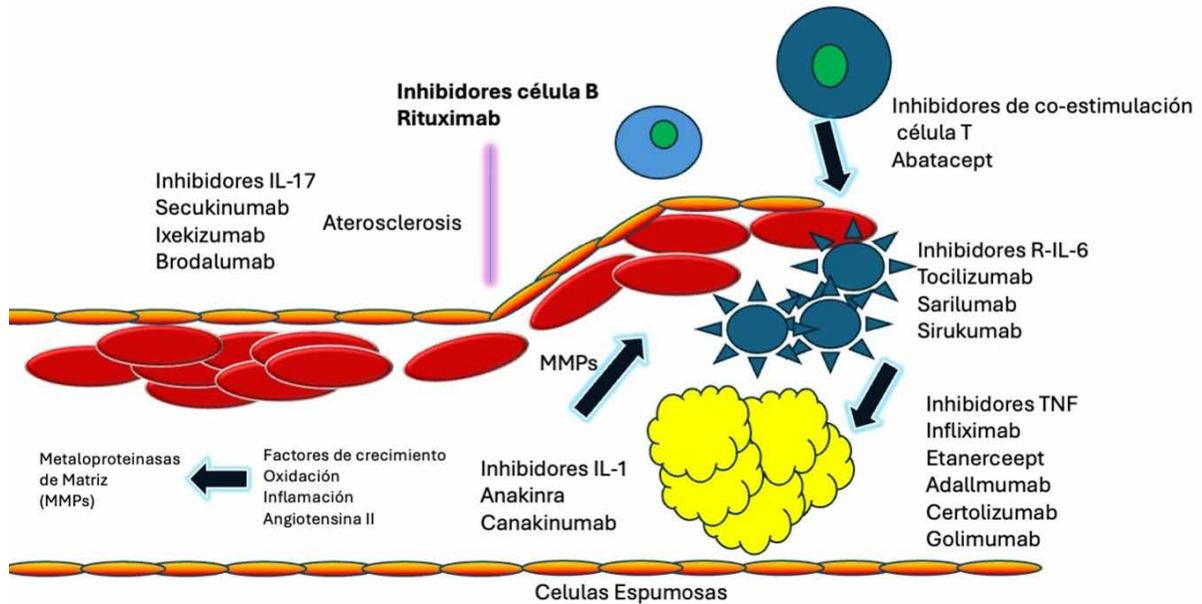


FIGURA 2.
Principales blancos terapéuticos y los fármacos antiinflamatorios específicos

demostró que ziltivekimab redujo significativamente los niveles de hs-CRP en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada y niveles elevados de PCR^{37,38}.

INHIBIDORES DE IL-17

Secukinumab, ixekizumab y brodalumab inhiben la acción de la IL-17 y se utilizan principalmente para tratar la psoriasis y la artritis psoriásica. Han mostrado reducir marcadores inflamatorios como PCR y podrían tener un impacto positivo en la reducción del riesgo cardiovascular^{39,40}.

PERSPECTIVAS FUTURAS Y DESAFÍOS EN LA TERAPIA ANTIINFLAMATORIA CARDIOVASCULAR.

El avance en el conocimiento, muy sucintamente expresado en los párrafos anteriores, genera grandes expectativas sobre los potenciales beneficios de las terapias antiinflamatorias en la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

La IL-1b es el principal producto de la activación del NLRP3, y se considera que podría estimular los procesos de senescencia precoz de las células endoteliales. Canakinumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, demostró en pacientes en prevención secundaria con PCR discretamente elevada, que el bloqueo farmacológico de IL-1b reduce la incidencia de eventos aterotrombóticos independientemente de los valores lipídicos. Como consecuencia de estos resultados, y más allá del incremento en la incidencia de infecciones y sepsis fatales, este protocolo es considerado como una prueba de concepto sobre la relevancia de la inflamación en el desarrollo de la aterosclerosis, y los potenciales beneficios de la inmunoterapia⁴¹.

El bloqueo de IL-1, como herramienta de inmunoterapia,

podría tener alternativas diferentes a la del estudio CANTOS, no sólo obstaculizando los efectos de esta citoquina, sino actuando sobre el propio receptor de IL-1, como es el caso de anakinra en infarto de miocardio y remodelado ventricular izquierdo, o antagonizando el receptor de IL-1. En este mismo escenario, también se debe considerar la inmunomodulación del proceso aterosclerótico propiamente dicho, con tres ejes centrales: inflamación, síntesis de colesterol e inmunización contra los neoantígenos. Es así como se encuentran en desarrollo proyectos con etanercept, un bloqueador TNF- α , en la reducción de la inflamación vascular, y bloqueadores del receptor IL-6 como el tocilizumab. En el desarrollo de las vacunas antiateroscleróticas, en modelos animales, se ha demostrado que las derivadas de péptidos de la apolipoproteína B muestran reducción de placas ateromatosas en la aorta, con resultados en el mismo sentido en las que utilizan al cLDL como antígeno, y las que se enfocan en el reclutamiento y migración de las células mononucleares al subendotelio⁴².

Estas evidencias explican el corrimiento, al menos parcial, en la investigación en prevención y tratamiento de la aterosclerosis desde un foco de interés centrado en estrategias para reducir el colesterol, a otro, como es el riesgo residual inflamatorio asociado a eventos cardiovasculares. Existe un creciente interés en relacionar la inmunidad adaptativa con la aterosclerosis, y el rol central de las células T en el inicio y progresión de la enfermedad. En este contexto, las estrategias inmunoterapéuticas podrían trascender más allá de sus indicaciones para tratar diversos tipos de cáncer. La detección de células T en placas de ateromas humanos justificaría considerarlas una meta terapéutica para su inmunomodulación⁴³.

A pesar de las interesantes expectativas planteadas en los párrafos anteriores, la experiencia con los inhibidores de puntos de control inmunitarios (*immune checkpoint inhibitors – ICIs*) debe ser capitalizada. Estos fármacos se han convertido en primera línea de tratamiento para el melanoma avanzado, el cáncer de pulmón de células pequeñas, el linfoma de Hodgkin, o los carcinomas renales, al modular la respuesta inmune; sin embargo, se han asociado con hiperactividad de las células T hacia los tejidos sanos, lo que ha llevado a efectos adversos inmunomediados en aproximadamente el 70% de los pacientes que reciben estos tratamientos, que aunque leves en la mayoría de los casos, podrían ser tan severos que llegan a necesitar la suspensión de los fármacos o amenazar la sobrevivencia de los pacientes. Los estudios epidemiológicos evidencian que aproximadamente el 10% de los pacientes desarrollan cardiotoxicidad, pero más allá de ello, los ICIs se han relacionado a aterosclerosis acelerada y eventos clínicos debidos a aterosclerosis⁴⁴.

CONCLUSIONES

La investigación básica y clínica acercan a una era: la medicina de precisión, en la que quizás la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis sean individualizado, con un enfoque ya no sólo lípido-céntrico, sino además inmuno-céntrico. La naturaleza heterogénea de las placas de ateromas, infiltradas con distintos tipos de células T y niveles de activación, sugieren que en el futuro, una única estrategia terapéutica no será eficaz para todo el universo de pacientes, por lo que deberá ser reemplazada por herramientas para el tratamiento personalizado. Estas especulaciones abren importantes interrogantes acerca del necesario balance entre la supresión de la inflamación y la competencia de la inmunidad, con potenciales y significativas consecuencias en los mecanismos de defensa de los receptores del tratamiento, y el riesgo de desarrollar respuestas relacionadas con la autoinmunidad.

BIBLIOGRAFIA

- Carrero JJ, Andersson Franko M, Oberfell A, et al. hsCRP Level and the Risk of Death or Recurrent Cardiovascular Events in Patients with Myocardial Infarction: a Healthcare-Based Study. *J Am Heart Assoc* **2019**; *8*: e012638.
- Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* **1999**; *340*: 115 - 126.
- Lorenzatti AJ, Servato ML. New evidence on the role of inflammation in CVD risk. *Curr Opin Cardiol* **2019**; *34*: 418 - 423.
- Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis - from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov* **2021**; *20*: 589 - 610.
- Ni R, Jiang L, Zhang C, et al. Biologic mechanisms of macrophage phenotypes responding to infection and the novel therapies to moderate inflammation. *Int J Mol Sci* **2023**; *24*: 8358.
- Tian L, Jarrah M, Herz H, et al. Toll-like receptor 4 differentially modulates cardiac function in response to chronic exposure to high-fat diet and pressure overload. *Nutrients* **2023**; *15*: 5139.
- Saigusa R, Winkels H, Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* **2020**; *17*: 387 - 401.
- Jin Y, Fu J. Novel insights into the NLRP3 inflammasome in atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* **2019**; *8*: e012219.
- Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev* **2017**; *277*: 61 - 75.
- Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 pathway in atherosclerosis. *Circ Res* **2018**; *122*: 1722 - 1740.
- Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, et al. Inflammation in heart failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* **2020**; *75*: 1324 - 1340.
- Feng Y, Ye D, Wang Z, et al. The role of interleukin-6 family members in cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med* **2022**; *9*: 818890.
- Li H, Cen K, Sun W, et al. Predictive value of blood interleukin-6 level in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Immunol Invest* **2021**; *50*: 964 - 976.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* **2008**; *359*: 2195 - 2207.
- Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, et al. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* **2000**; *6*: 1399 - 1402.
- Martinez F, Perna ER, Piskorz D. Perfil farmacológico comparativo e impacto cardiovascular de los antialdosterónicos clásicos y emergentes. *Rev Fed Arg Cardiol* **2023**; *52*: 5 - 14.
- 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*: 1309 - 1321.
- 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.
- 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.
- 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.
- Paschke S, Weidner AF, Paust T, et al. Technical advance: Inhibition of neutrophil chemotaxis by colchicine is modulated through viscoelastic properties of subcellular compartments. *J Leukoc Biol* **2013**; *94*: 1091 - 1096.
- Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* **2006**; *440*: 237 - 241.
- Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* **2019**; *381*: 2497 - 2505.
- Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* **2020**; *383*: 1838 - 1847.
- Tong DC, Quinn S, Nasis A, et al. Colchicine in patients with acute coronary syndrome: The Australian COPS Randomized Clinical Trial. *Circulation* **2020**; *142*: 1890 - 1900.
- Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* **2013**; *61*: 404 - 410.
- Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* **2010**; *464*: 1357 - 1361.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with methotrexate and incidence of atherosclerotic events. *N Engl J Med* **2019**; *380*: 752 - 762.
- Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos MC, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* **2011**; *108*: 1362 - 1370.
- Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* **2010**; *49*: 295 - 307.
- Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* **2001**; *344*: 1959 - 1965.

32. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* **2007**; 56: 2905 - 2912.
33. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* **2005**; 32: 1213 - 1218.
34. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* **2017**; 377: 1119 - 1131.
35. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomized controlled trial. *Lancet* **2018**; 391: 319 - 328.
36. Ridker PM, Lüscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J* **2014**; 35: 1782 - 1791.
37. Ridker PM, Moorthy MV, Cook NR, et al. Inflammation, cholesterol, lipoprotein(a), and 30-year cardiovascular outcomes in women. *N Engl J Med* **2024**. Doi: 10.1056/NEJMoa2405182.
38. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FM, et al. L-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* **2021**; 397: 2060 - 2069.
39. Mehta NN, Krishnamoorthy P, Yu Y, et al. The impact of psoriasis on 10-year Framingham risk. *J Am Acad Dermatol* **2012**; 67: 796 - 804.
40. Lockshin B, Balagula Y, Merola JF. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* **2018**; 79: 345 - 352.
41. Bertrand MJ, Tardif JC. Inflammation and beyond: new directions and emerging drugs for treating atherosclerosis. *Expert Opin Emerg Drugs* **2017**; 22: 1 - 26.
42. Fan L, Liu J, Hu W, et al. Targeting pro-inflammatory T cells as a novel therapeutic approach to potentially resolve atherosclerosis in humans. *Cell Res* **2024**; 34: 407 - 427.
43. Piras L, Zuccanti M, Russo P, et al. Association between immune checkpoint inhibitors and atherosclerotic cardiovascular disease risk: another brick in the wall. *Int J Mol Sci* **2024**; 25: 2502.
44. Khan A, Ley K. Immunotherapy for atherosclerosis by targeting pro-inflammatory T cells. *Cell Res* **2024**; 34: 467 - 468.

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 Ruscullada. 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 (ICFEI_r) y preservada (ICFE_p), 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^{3,7}. 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 procolágeno 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 componente 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 ICFeI 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 ≤ 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	• TFGe < 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 TFGe $\geq 50\%$ en relación con el valor inicial durante al menos 4 semanas, o la disminución sostenida de la TFGe 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; TFGe: 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 hiperkalemia 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 (iSGLT2) 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%, TFGe ≤ 60 ml/min/1,73 m² 48%, relación albumina

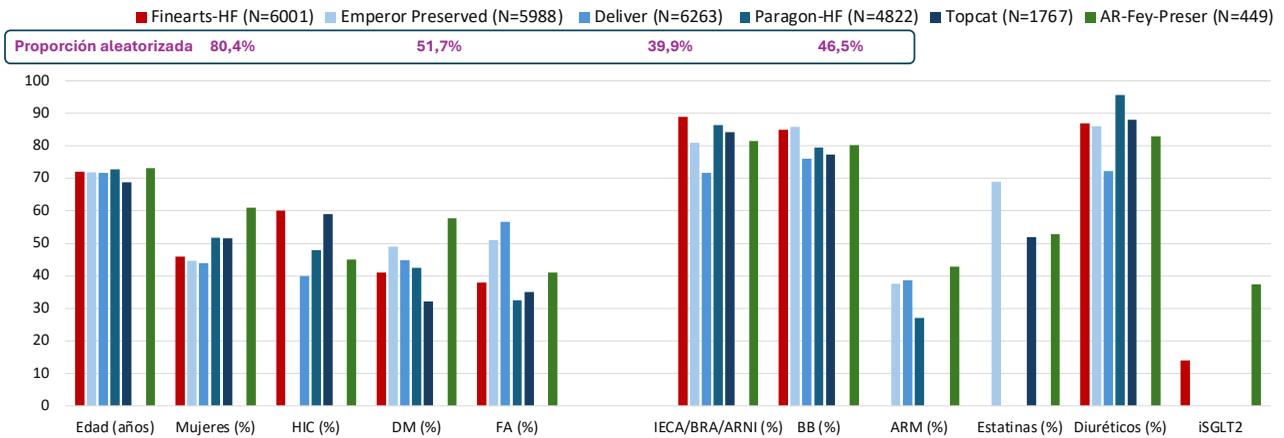


FIGURA 1. Comparación de las características clínicas y tratamiento en los ensayos clínicos de la última década en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida-preservada y el Registro ArFey-Preser

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,

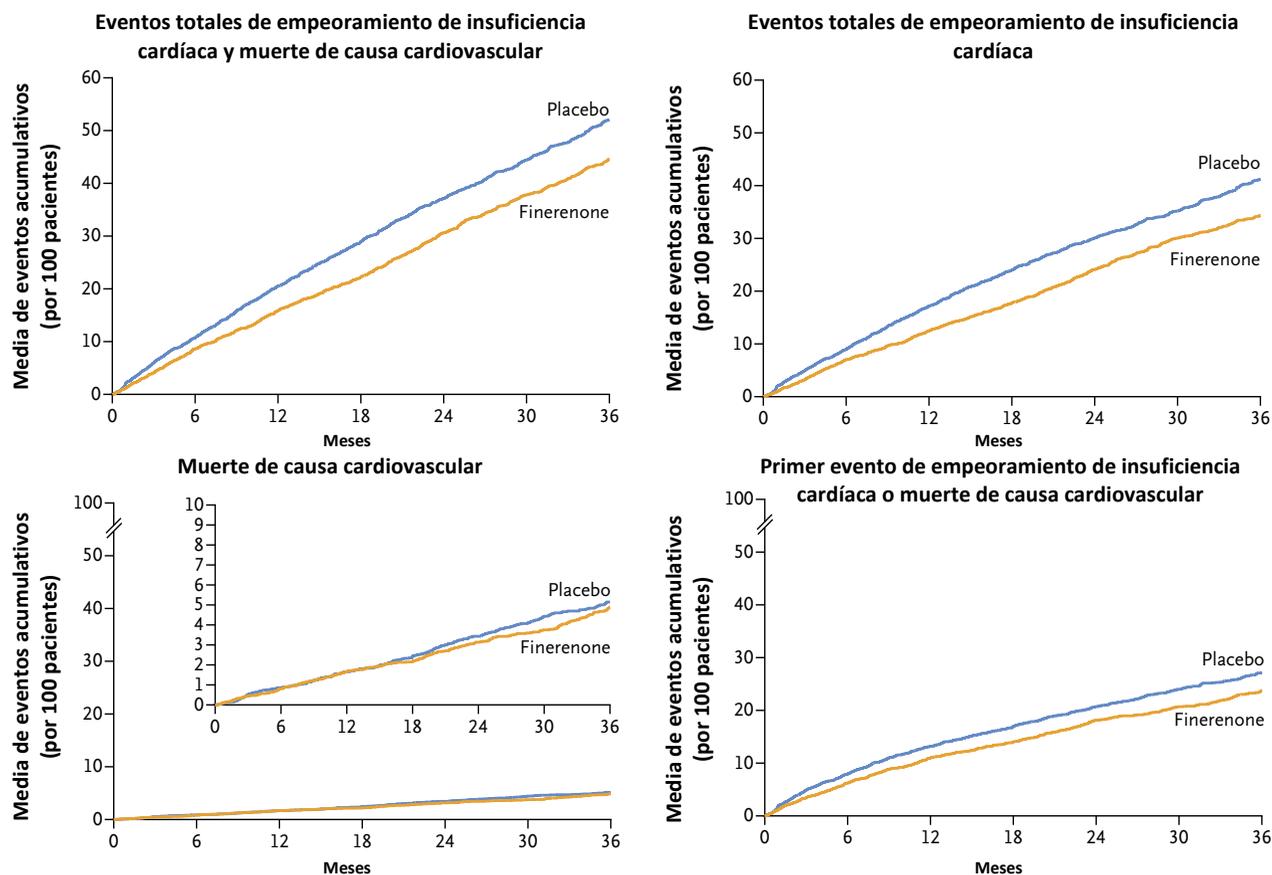


FIGURA 2. Punto final primario del estudio FINEARTS-HF y sus componentes⁴³.

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 ICFeI e ICFeE, 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 ICFeI o ICFeE (HR 0,87; IC95% 0,79–0,95). Las hospitalizaciones por IC se redujeron con ARM 37% en ICFeR, mientras que en ICFeE 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 ICFeI o ICFeE. 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- κ B 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. Cardiorenal 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 JVV, 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 JVV, 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 JVV, 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 JVV, 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 KF, 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 JVV, 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.