

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA



**“El papel de los antagonistas de los receptores mineralocorticoides en el
tratamiento de la insuficiencia cardíaca”**

Autor: Santamaría Rico, Sergio

Tutor: Arrarte Esteban, Vicente Ignacio

Departamento de Medicina Clínica

Curso académico 2025-2026

Convocatoria de Febrero 2026

ÍNDICE:

| | |
|---|----|
| 1. Resumen/Abstract | 2 |
| 2. Introducción | 4 |
| 3. Objetivos | 7 |
| 4. Metodología | 7 |
| 5. Resultados | 10 |
| 5.1 Eficacia y seguridad de ARM en la IC | |
| 5.2 ARM de primera y segunda generación | |
| 5.3 ARM de tercera generación | |
| 6. Discusión | 15 |
| 6.1 Eficacia y seguridad de la eplerenona frente la espironolactona | |
| 6.2 El avance de la finerenona | |
| 6.3 Limitaciones del estudio y tratamiento | |
| 7. Conclusiones | 19 |
| 8. Bibliografía | 20 |
| 9. Anexo | 22 |

1. RESUMEN

Introducción: Los antagonistas del receptor de mineralocorticoides se establecen como vertiente fundamental en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. La espironolactona y la eplerenona han demostrado una evidencia clara en su beneficio en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Sin embargo, la aparición de la finerenona como ARM no esteroideo, ha ofrecido un perfil de seguridad superior en pacientes con comorbilidades asociadas, evidenciado en la IC fracción de eyección preservada y moderadamente reducida.

Objetivo: Comparar la morbimortalidad y seguridad derivada del tratamiento de la insuficiencia cardíaca con antagonistas del receptor de mineralocorticoides.

Metodología: Se ha realizado una revisión bibliográfica de la evidencia actual siguiendo el protocolo PRISMA, en bases de datos como PubMed y Cochrane Library, incluyendo archivos hasta diciembre de 2025. De 338 artículos iniciales, se seleccionaron 7 los cuales analizan tanto la eficacia clínica como la morbimortalidad y seguridad en los últimos 5 años.

Resultados: Se confirma una reducción significativa de las tasas de morbimortalidad y efectos adversos derivados del tratamiento en la ICFe tratada con eplerenona, objetivando una superioridad como tratamiento respecto la espironolactona. La finerenona se presenta como un fármaco con menor incidencia de hiperpotasemia grave y efectos hormonales como la ginecomastia, aumentando su perfil de seguridad y tolerabilidad.

Conclusiones: La eplerenona se mantiene como el fármaco con mayor beneficio clínico evidenciado en el tratamiento de la ICFe. Sin embargo, la finerenona extiende este beneficio a la ICFe/ICFEmr, frecuentemente asociado a otras comorbilidades como la DM2 y ERC, para los cuales la continuidad del tratamiento convencional se ve afectado por el alto riesgo de hiperpotasemia.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca; espironolactona; finerenona; eplerenona; antagonistas del receptor de mineralocorticoides; morbimortalidad; hiperpotasemia.

ABSTRACT

Introduction: Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) are a cornerstone in the treatment of heart failure. Spironolactone and eplerenone have demonstrated clear benefits in reducing morbidity and mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). More recently, finerenone, a non-steroidal MRA, has emerged with a more favorable safety profile, particularly in patients with preserved and mildly reduced ejection fraction.

Objective: To compare clinical outcomes, including morbidity, mortality, and safety, associated with the use of mineralocorticoid receptor antagonists in the treatment of heart failure.

Methodology: A bibliographic review of the current evidence was conducted following the PRISMA guidelines. Searches were performed in databases such as PubMed and the Cochrane Library, including studies published up to December 2025. From a total of 338 identified articles, 7 were selected for analysis based on clinical efficacy, morbidity, mortality, and safety outcomes reported over the last five years.

Results: Treatment with eplerenone in patients with HFrEF was associated with a significant reduction in morbidity and mortality, as well as a lower incidence of treatment-related adverse effects compared with spironolactone. Finerenone demonstrated a reduced risk of severe hyperkalemia and fewer hormonal adverse effects, such as gynecomastia, thereby offering an improved safety profile.

Conclusions: Eplerenone remains the mineralocorticoid receptor antagonist with the strongest evidence of clinical benefit in patients with HFrEF. However, finerenone extends therapeutic benefits to patients with HFpEF and HFmrEF, populations frequently affected by comorbidities such as type 2 diabetes and chronic kidney disease, in whom conventional MRAs are often limited by an increased risk of hyperkalemia.

Keywords: Heart failure; spironolactone; eplerenone; finerenone; mineralocorticoid receptor antagonists; morbidity; mortality; hyperkalemia.

2. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico caracterizado por una disminución de la capacidad del corazón para llenarse y/o bombear la sangre por el resto del organismo y así cumplir con las necesidades metabólicas de los distintos órganos. Se manifiesta principalmente con signos clínicos de congestión pulmonar, mala perfusión con vasoconstricción periférica y sobrecarga de volumen.^{1,5}

Se trata de una enfermedad con un aumento progresivo de la prevalencia en países desarrollados, suponiendo a nivel mundial una carga socioeconómica de miles de millones de euros anualmente y siendo la primera causa de hospitalización en España en mayores de 65 años, propiciado en cierto modo por el aumento de la esperanza de vida y por el aumento de la supervivencia de las personas hipertensas o tras un episodio de infarto agudo de miocardio.²

La insuficiencia cardíaca deriva de la anomalía estructural o funcional, provocando la reducción del gasto cardíaco o el aumento de la presión intracardíaca en reposo o durante el esfuerzo. Podemos diferenciar diferentes mecanismos fisiopatológicos como la disfunción ventricular sistólica o diastólica, anomalías valvulares como la estenosis o regurgitación, alteraciones del ritmo y conducción cardíaca, u otras alteraciones del endocardio y pericardio.⁶

Respecto a la disfunción sistólica, se asocia con una disminución de la capacidad de contracción, produciendo insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER).

Por otra parte, la disfunción diastólica se asocia con un llenado ventricular inadecuado a

causa de un exceso de rigidez, produciendo congestión, lo que causa la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFEp) o moderadamente reducida (ICFEmr). La ICFEr se caracteriza por la pérdida sustancial de cardiomiocitos, con fibrosis y dilatación ventricular, asociado a la activación crónica del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por otra parte, la ICFEp se caracteriza por alteraciones celulares y estructurales entre las que se incluyen la hipertrofia de cardiomiocitos, la inflamación y fibrosis. El conocimiento de este mecanismo fisiopatológico es imprescindible para el correcto abordaje terapéutico.^{5,7}

Los diferentes factores como la edad avanzada, la presencia de múltiples comorbilidades y la gravedad de la enfermedad al ingreso se asocian con un peor pronóstico y mayor mortalidad a pesar de los avances en los tratamientos. Las Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología de 2021 señalan a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA-II) y betabloqueantes como los fármacos clásicos en el tratamiento de la IC. No obstante, a pesar del avance farmacológico, no se evidenció una variación significativa en las tasas de morbilidad y de mortalidad hospitalaria, por ello, se incorporaron nuevas estrategias terapéuticas complementarias a las anteriores incluyendo a los nuevos antagonistas de receptores de mineralocorticoides (ARM), los inhibidores del receptor de neprilisina/angiotensina (ARNI) y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2).^{3,4}

Ante la disfunción cardíaca e hipoperfusión tisular producida por la IC, se activan diversos mecanismos compensatorios, como el sistema neurohumoral y mecanismos adaptativos a nivel celular y molecular. Parte del sistema neurohumoral se basa en la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). El SRAA es un sistema regulador de la función

renal, suprarrenal y cardiovascular mediante el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico. Si bien se trata de una respuesta adaptativa inicial a la hipoperfusión, la activación crónica de este sistema, actúa a nivel cardíaco a través del receptor AT1 aumentando la ROS, la hipertrofia, la inflamación y alterando la conductancia.^{8,9}

Los IECA y ARA-II actúan mediante el bloqueo de la Angiotensina II. No obstante, la vía final de este sistema es la aldosterona, donde actúan los antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARM). La aldosterona, producida por la corteza suprarrenal, estimula la fibrosis miocárdica y el endurecimiento vascular, favoreciendo la disfunción diastólica y la remodelación cardíaca. Este proceso es el principal factor de avance de la enfermedad.¹⁰

Para reducir el efecto de la aldosterona sobre los diferentes órganos, se desarrollaron los antagonistas de los receptores mineralocorticoides. El primer fármaco desarrollado fue la espironolactona, con la intención de disminuir la retención de Na⁺ y a su vez, disminuir la volemia. Debido a su inespecificidad, este fármaco bloquea otros receptores nucleares como el receptor de progesterona, causantes de muchos de sus efectos secundarios como la ginecomastia. Gracias a la mayor especificidad y selectividad de los fármacos de segunda generación como la eplerenona y los nuevos ARM no esteroideos de tercera generación altamente selectivos por el receptor de mineralocorticoides como la finerenona, se abre un nuevo abanico terapéutico.¹¹

Por tanto, a través de esta revisión sistemática se pretende determinar en base a la evidencia publicada, si con estas nuevas terapias complementarias basadas en el antagonismo del receptor de mineralocorticoides se ha producido una mejoría en término de morbimortalidad y si han contribuido a la mejoría de las posibilidades terapéuticas respecto a las clásicas como

la espironolactona y de este modo determinar si el tratamiento con nuevos fármacos como la eplerenona o finerenona puede significar una nueva era en el manejo de la insuficiencia cardíaca.

Esto nos genera la siguiente pregunta, ¿se conseguirá reducir la morbimortalidad asociada a la insuficiencia cardíaca con este nuevo tipo de terapias?

3. OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es evaluar la eficacia terapéutica y clínica de los nuevos fármacos basados en el antagonismo de los receptores mineralocorticoides, especialmente la eplerenona y finerenona, como complemento a las terapias convencionales para la insuficiencia cardíaca, en su impacto en la reducción de la mortalidad y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, en base a la evidencia científica publicada.

Como objetivos secundarios de esta revisión se pretende:

- Analizar la tolerancia y el perfil de seguridad de los nuevos ARM, atendiendo principalmente a sus efectos secundarios más relevantes.
- Comparar los fármacos de segunda y tercera generación con el tratamiento de primera generación, la espironolactona.

4. METODOLOGÍA

Para la selección de los artículos de la revisión bibliográfica se realizó una búsqueda sistemática principalmente en PubMed. Posteriormente verifiqué la búsqueda en Cochrane

Library, identificando los ensayos clave escogidos. La búsqueda fue realizada en inglés, con fecha de finalización en diciembre de 2025, identificando así estudios relevantes de los últimos 5 años.

Se utilizó la estrategia PICO, para desarrollar la estrategia de búsqueda bibliográfica:

Población (P): pacientes adultos diagnosticados de insuficiencia cardiaca.

Intervención (I): el tratamiento con fármacos antagonistas del receptor de mineralocorticoides de segunda y tercera generación (finerenona, eplerenona) para dicha indicación.

Comparador (C): fármacos antagonistas del receptor de mineralocorticoides convencionales (espironolactona).

Resultados (O): las variables principales de eficacia (en términos de reducción de mortalidad y hospitalización) y seguridad (efectos adversos típicos).

Se incluyeron tanto ensayos clínicos aleatorizados en humanos como revisiones sistemáticas.

Se excluyeron las revisiones narrativas, estudios con animales, protocolos que no obtuvieron resultados, duplicados o resúmenes sin disponibilidad de texto completo.

La búsqueda inicial que realicé se basó en terminos MeSH y operadores booleanos ("Mineralocorticoid Receptor Antagonists" [MeSH] OR Eplerenone OR Finerenone) AND ("Heart Failure, Systolic" [MeSH] OR HF_{rEF}), obtuve 358 resultados. Tras aplicar los filtros *Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Meta-analysis, publication date 5 years, Abstract*, quedaron 38 resultados. Tras revisar el título y abstract de los artículos obtenidos, se descartaron 31. Los motivos de esta exclusión fueron por centrarse en otras familias farmacológicas para el tratamiento de la IC, otros estudios por enfocarse en fármacos

quelantes del potasio para evitar la hiperpotasemia pero sin valorar la eficacia de los ARM y por estudios centrados en gestión sanitaria sin ofrecer resultados clínicos.

La selección final fue de 7 artículos que responden correctamente a los objetivos de la revisión sistemática.

Para la búsqueda de verificación con Cochrane Library, utilicé la ecuación de búsqueda (Finerenone OR Eplerenone) AND ("heart failure" OR HF_rEF) AND (Mortality OR Hospitalization), que tras aplicar el filtro 5 años quedaron 177 ensayos confirmando la literatura clave encontrada durante la primera búsqueda.

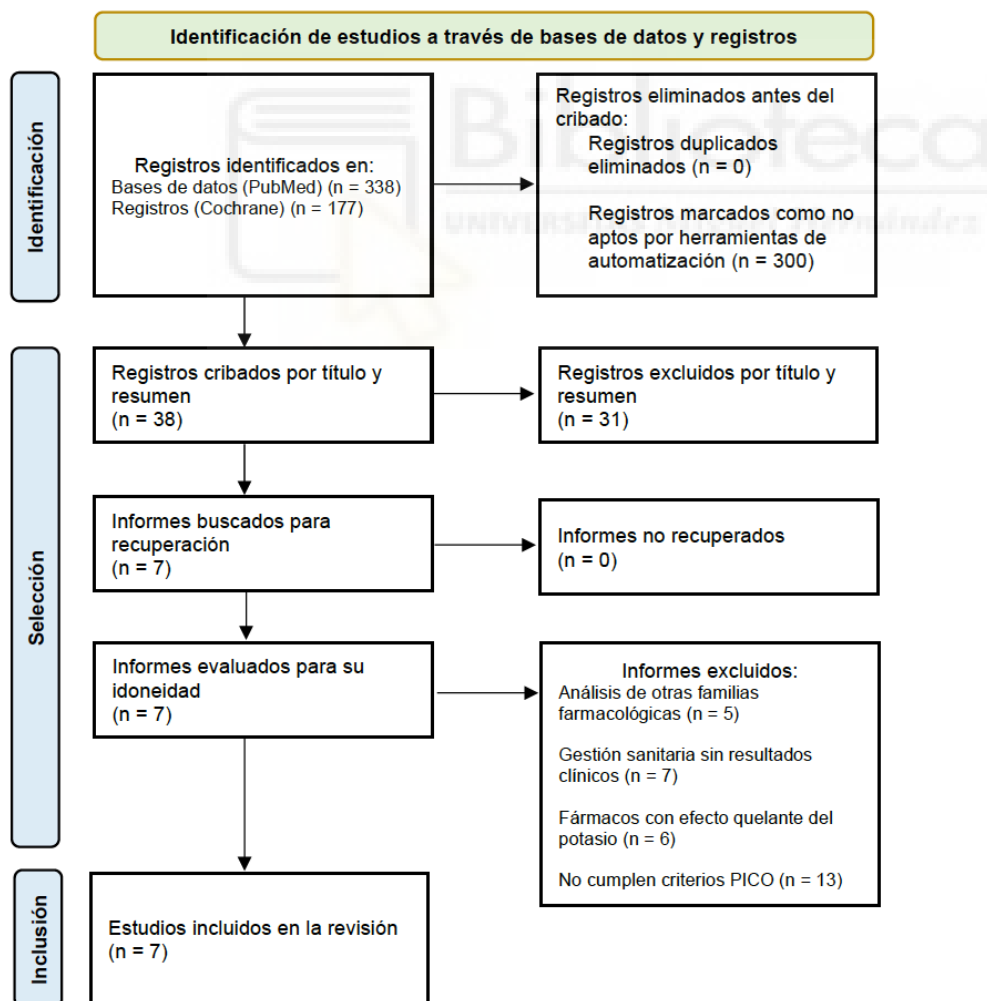


Figura 1. Diagrama PRISMA de la ecuación de búsqueda

5. RESULTADOS

5.1 Eficacia y perfil de seguridad de ARM en la IC

En el metaanálisis de Jhund et al.¹² se incluyeron a 13.846 pacientes provenientes de 4 ensayos clínicos aleatorizados los cuales fueron clasificados según su FEVI. Los pacientes con IC con FE reducida (ICFEr), los cuales presentan una FEVI inferior al 35%, fueron estudiados mediante los ensayos RALES y EMPHASIS-HF. Por otra parte, los pacientes con IC con FE moderadamente reducida (ICFEmr) o IC con FE preservada (ICFEp), los cuales tienen una FEVI superior al 40%, fueron incluidos en los ensayos TOPCAT y FINEARTS-HF.

El metaanálisis concluyó una reducción significativa en la hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad en los pacientes estudiados (HR 0.77 [95% IC 0.72 - 0.83]). No obstante, se evidenciaron variaciones significativas según el tipo de IC.

En los pacientes con ICFEr, tratados con ARM esteroideos (espironolactona y eplerenona), se redujo la hospitalización y mortalidad de causa cardiovascular en un 34% (HR 0.66 [95% IC 0.59-0.73]). Específicamente, una reducción en la hospitalización (HR 0.63 [95% IC 0.55-0.72]) y una reducción en las tasas de muerte por causa cardiovascular (HR 0,72 [95% IC 0,63–0,82]).

Como contraste, en los pacientes con ICFEmr/ICFEp tratados con ARM esteroideos (espironolactona) y no esteroideos (finerenona) la reducción fue del 13% (HR 0.87 [95% CI 0.78 - 0.98], asociado principalmente a la reducción en tasas de hospitalización (HR 0.82 [95% IC 0.74-0.91])). En el caso de muerte de causa cardiovascular, la reducción no fue estadísticamente significativa (HR 0.92 [95% IC 0.80-1.0]).

Respecto al perfil de seguridad de los ARM en el tratamiento de la ICFEr, hubo poca heterogeneidad en la respuesta entre los diferentes fármacos. El efecto adverso más notable

fue la hiperpotasemia, la cual se duplicó con respecto al placebo (OR 2.27 [95% CI 2.02 - 2.56]). No obstante, la incidencia de episodios de hiperpotasemia grave (potasio > 6 mmol/L) fue baja, presentando una tasa del 2.9% en el grupo tratado con ARM frente al 1.4% del grupo tratado con placebo.

El estudio también asocia mayor alteración de 1.5 a 2 veces de la tasa de filtración glomerular (TFG) con reducciones de la misma del 20 al 30% respecto al grupo tratado con placebo.

Tabla 1. Evidencia clínica de los ARM en insuficiencia cardíaca

| Población | Ensayo clínico | Variable | Resultado estadístico | Intervalo de confianza (IC 95%) |
|------------------|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--|
| Global | Metaanálisis ARM (13.846 personas) | Hospitalización o muerte CV | HR 0.77 | 0.72 - 0.83 |
| | RALES (Espironolactona) | Morbimortalidad CV | HR 0.66 | 0.59 - 0.73 |
| ICFEr | EMPHASIS-HF (Eplerenona) | Muerte CV | HR 0.72 | 0.63 - 0.82 |
| | | Hospitalización por IC | HR 0.63 | 0.55 - 0.72 |
| | TOPCAT (Espironolactona) | Morbimortalidad CV | HR 0.87 | 0.78 - 0.98 |
| ICFEp/mr | FINEARTS-HF (Finerenona) | Muerte CV | HR 0.92 | 0.80 - 1.00 |
| | | Hospitalización por IC | HR 0.82 | 0.74 - 0.91 |

Referencias: 12,16

5.2 ARM de primera y segunda generación

El ECA Naser N et al.¹³ con 142 pacientes evaluó la eficacia clínica y en términos de seguridad en el tratamiento de la ICFEr de la eplerenona frente a la espironolactona comparando el grupo tratado con eplerenona (Epler-HR), del tratado con espironolactona (Spiron-HF). En término de muerte por causa cardiovascular y hospitalización, ambos

fármacos mostraron similitud, sin diferencia estadística significativa (HR 0.95 [95% IC 0.73-1.27]).

Si tenemos en cuenta únicamente la mortalidad, los pacientes del grupo tratado con eplerenona presentaron una menor tasa por causa cardiovascular (HR 0.53 [95% IC 0,34 - 0,82]) como por todas las causas (HR 0.64 [95% IC 0.44 - 0.93]) que el grupo tratado con espironolactona.

Respecto al estudio ecocardiográfico realizado a los 12 meses de tratamiento, la eplerenona presentó una mejoría significativa en el remodelado ventricular y en la FEVI del 40.1 +/- 5,7 en comparación con la espironolactona que presentó una mejoría de la FEVI del 37.9 +/- 3,8 ($p < 0.05$). Además, la eplerenona asoció una mayor disminución en el volumen telesistólico del VI, siendo del 17.8 +/- 4.4 ml frente a los 6.3 +/- 2.5 obtenidos con la espironolactona. Además, la deformación longitudinal global del ventrículo izquierdo presentó una mejoría estadísticamente significativa entre el grupo tratado con eplerenona (3.4 +/- 0.9) del tratado con espironolactona (0.6 +/- 0.4), ($P < 0.05$).

Respecto a la seguridad, la incidencia de hiperpotasemia fue significativamente menor en el grupo tratado con eplerenona (2.8%) con respecto al grupo tratado con espironolactona (14.2%). Del mismo modo, la ginecomastia fue reportada en el 11.2% de los pacientes tratados con espironolactona, que contrasta con la eplerenona donde no se halló ningún caso.

El ECA de Nabati et al.¹⁵ se centró en el estudio de la función del ventrículo izquierdo medida mediante ecocardiografía en pacientes con ICFer sintomáticos de nueva aparición. Tras seis meses de tratamiento, el grupo de pacientes tratado con eplerenona experimentó un aumento significativo en la FEVI ($p = 0.002$) y una disminución del diámetro interno telesistólico del VI ($p = 0.006$) en comparación con el grupo tratado con espironolactona.

Además, presentó un beneficio estadísticamente significativo en la mejoría de la FEVI ($B = 5.207$ [$p < 0.001$]) y en la deformación longitudinal global ($B = -2.072$ [$p = 0.044$]).

5.3 ARM de tercera generación

La finerenona es un fármaco no esteroideo de tercera generación. El metaanálisis de Rivera-Martinez JC et al.¹⁶ utilizó tres ensayos clínicos FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD y FINEARTS-HF que incluyeron a 19027 pacientes. Evidenciaron una reducción significativa en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca del 20% (HR 0.80 [95% IC 0.72-0.90]) y en la mortalidad por cualquier causa del 14% (RR 0.86 [95% IC 0.77-0.97]) en pacientes con IC FEp/IC FEmr respecto al grupo placebo. No obstante, la finerenona no obtuvo resultados significativos en la reducción en la mortalidad de causa cardiovascular (HR 0.91 [95% IC 0.82 -1.01, $p=0.06$]). Lo cierto es que en el estudio, según el perfil de seguridad de la finerenona, el riesgo de hiperpotasemia fue superior en los pacientes tratados con este fármaco (RR 2.31 [95% IC 1.98 - 2.69]) respecto a los tratados con placebo. No obstante, las tasas de insuficiencia renal no demostraron una diferencia estadísticamente significativa entre el tratamiento con finerenona y placebo (RR 1.05 [95% IC 0.65 - 1.68]).

Yu W et al.¹⁴ identificaron a 8527 pacientes con IC de seis ensayos controlados aleatorizados. Su estudio argumenta que el riesgo de hiperpotasemia con el uso de la finerenona se duplica con respecto al grupo placebo (RR 2.09 [95% IC 1.80-2.42]). Del mismo modo, lo hace la hipotensión (RR 1.49 [95% IC 1,31-1,68]). No obstante, no hubo diferencias significativas en los pacientes que interrumpieron el tratamiento ni en la tasa de eventos adversos graves entre el grupo placebo y el grupo tratado con finerenona (RR 0.99 [95% IC 0.91-1.07]).

Lo cierto es que la finerenona asoció un riesgo significativamente menor de eventos adversos graves (RR 0.93 [95% IC 0.89-0.98]) y de eventos adversos graves emergentes del tratamiento (RR 0.74 [95% IC 0.66-0.84]) respecto la eplerenona.

En términos de seguridad, comparando el uso de finerenona con el uso de espironolactona en pacientes con ICFRr, la finerenona obtuvo beneficios notables en el riesgo de hiperpotasemia (RR 0.41 [95% IC 0.21-0.79]) en comparación con la espironolactona. Del mismo modo lo hizo en el riesgo de interrupción del tratamiento (RR 0.37 [95% IC 0.25-0.54]).

El beneficio de los antagonistas del receptor de mineralocorticoides se sintetizan en la Tabla 2, donde se comparan los resultados clínicos y ecocardiográficos de estos fármacos en la insuficiencia cardíaca.

Tabla 2. Comparativa de resultados clínicos y ecocardiográficos

| Población | Intervención | Comparación | Resultados | Significación |
|---|---|-----------------|---|-------------------|
| ICF _{Er} | Espironolactona Eplerenona | Placebo | Morbimortalidad (HR 0.66) | Reducción del 34% |
| ICF _{Er} | Eplerenona | Espironolactona | Aumento de FEVI (40.1 +/- 5,7) | (p = 0.002) |
| | | | Disminución del diámetro telesistólico del VI | (p = 0.006) |
| ICF _{Ep} ICF _{Emr} | Finerenona | Placebo | Reducción de hospitalización (HR 0.80) | 0.72 - 0.90 |
| | | | Reducción de mortalidad (RR 0.86) | 0.77 - 0.97 |

Referencia: (12,13,14,15,16)

La tolerabilidad farmacológica y la adherencia del paciente al tratamiento define el éxito terapéutico. En la Tabla 3 se detalla el perfil de seguridad de los distintos antagonistas del receptor de mineralocorticoides en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Tabla 3. Perfil de seguridad de los distintos ARM

| Efecto adverso | Referencia | Comparativa | Resultado | Significación |
|-------------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------|----------------------|
| Ginecomastia | Naser et al. | Espironolactona vs eplerenona | 11.2% vs 0% | |
| | Rivera-Martinez et al. | Finerenona vs placebo | <0.5% | |
| Hiperpotasemia | Yu W et al. | Finerenona vs placebo | RR 2.09 | IC (1.80 - 2.42) |
| | Yu W et al. | Finerenona vs espironolactona | RR 0.41 | IC (0.21 - 0.79) |
| | Rivera-Martinez et al. | Finerenona vs placebo | RR 2.31 | IC (1.98 - 2.69) |
| Hipotensión | Yu W et al. | Finerenona vs placebo | RR 1.49 | IC (1.31 - 1.68) |
| Evento adverso emergentes | Yu W et al. | Finerenona vs eplerenona | RR 0.74 | IC (0.66 - 0.84) |
| Interrupción del tratamiento | Yu W et al. | Finerenona vs espironolactona | RR 0.37 | IC (0.25 - 0.54) |
| Insuficiencia renal | Rivera-Martinez et al. | Finerenona vs placebo | RR 1.05 | IC (0.65 - 1.68) |

Referencias: 13,14,16

6. DISCUSIÓN

6.1 Eficacia y seguridad de la eplerenona frente la espironolactona

Tal como hemos visto a lo largo de los resultados, es evidente que el uso de los antagonistas del receptor de mineralocorticoides son fundamentales para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, pues con ellos, según evidencia el metaanálisis de Jhund PS et al.¹², se reduce la morbimortalidad en un 34% en los pacientes con ICFeR y una reducción del 13% en los pacientes con ICFeP/ICFeMr, respecto a los pacientes tratados con placebo.

A pesar de esta evidencia, en la práctica clínica, los ARM convencionales no son utilizados con tanta frecuencia. Esto es debido a la escasa tolerabilidad, con alto riesgo de hiperpotasemia, lo que cuestiona su utilidad especialmente en pacientes que presentan otras comorbilidades. Tal como nos indica el estudio de Mukhopadhyay A. et al.¹⁷, 82 de los 325 profesionales participantes (un 25.2%) indicaron que el motivo de no prescripción de un ARM durante el estudio se basó en sus efectos adversos, específicamente la hiperpotasemia, la hipotensión y la disfunción renal.

Como alternativa a los efectos adversos de los ARM de primera generación, la espironolactona, surgen los ARM de segunda generación, la eplerenona. Estos últimos, carecen de la afinidad cruzada con unión androgénica que presentan los ARM de primera generación. Tal como se evidencia en el estudio de Naser N et al.¹³, con este avance se consiguió una mejora de la tolerabilidad farmacológica y a su vez, una mayor adherencia al tratamiento al eliminar los efectos adversos hormonales, como la ginecomastia, que acompaña a la espironolactona.

Además de mejorar la tolerabilidad, este estudio demostró una mejoría significativa en el remodelado ventricular y en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (40.1 +/- 5.7%) frente a la espironolactona. Lo relevante es que la eplerenona se asoció a una superior disminución del volumen telesistólico del VI (17.8 +/- 4.4 ml) en comparación con la espironolactona (6.3 +/- 2.5 ml), al igual que a una menor deformación longitudinal global del VI, significando una mayor reversibilidad de la patología cardíaca ya establecida.

6.2 El avance de la finerenona

No obstante, no olvidemos que tanto la espironolactona como la eplerenona, son ARM esteroideos. Estos, a través de distintos mecanismos fisiológicos, tienen una distribución característica entre el riñón y corazón. Como se ha mencionado en la introducción, los receptores de mineralocorticoides presentan una distribución renal y extrarrenal. En primer lugar, la espironolactona tiene una distribución renal 6 veces superior a la cardíaca (6:1). En el caso de la eplerenona, la distribución es aproximadamente de 3:1. Al bloquear mayoritariamente los receptores de mineralocorticoides del riñón por su mayor distribución del fármaco en este órgano, causa una retención mayor de potasio, provocando la clásica hiperpotasemia que envuelve a los fármacos de primera y segunda generación. A su vez, produce el efecto de hipotensión característico por reducción de la volemia. Contra esto, surge la finerenona, siendo un ARM no esteroideo, que presenta una distribución 1:1 entre el corazón y el riñón, pudiendo causar el mismo efecto a nivel cardiovascular que los fármacos de primera y segunda generación con una menor sobrecarga farmacológica del riñón. Esto favorece el equilibrio entre el efecto antifibrótico y antiinflamatorio de los ARM sobre receptores cardíacos y el efecto en el control de la volemia sobre los receptores renales.¹⁸

El efecto clínico de la diferente distribución farmacológica se evidencia en el metaanálisis de Yu W et al (14), demostrando la superioridad en términos de seguridad de la finerenona sobre la espironolactona, gracias a que reduce un 59% el riesgo de hiperpotasemia (RR 0.41 [95% IC 0.21-0.79]). Además, determinó una reducción del riesgo de interrupción del tratamiento del 63% (RR 0.37 [95% IC 0.25-0.54]) respecto al fármaco de primera generación y una disminución del 26% de eventos adversos graves emergentes del tratamiento (RR 0.74 [95% IC 0.66-0.84]).

De este mismo modo, el estudio de Nabati et al.¹⁵ evidenció el beneficio a nivel cardiaco en el aumento significativo de la FEVI y la disminución del diámetro interno telesistólico del VI en los pacientes tratados con ARM de tercera generación respecto a los de primera generación.

6.3 Limitaciones del estudio y tratamiento

En los ensayos incluidos en el metaanálisis de Jhund et al.¹² ya se mostró el beneficio del tratamiento con ARM con una disminución de la comorbilidad del 34% en pacientes con ICFEr. Por ello, el estudio de Rivera-Martinez JC¹⁶ se centra en los pacientes con ICFEp y ICFEmr, especialmente aquellos con comorbilidades asociadas como la enfermedad renal crónica y la diabetes mellitus tipo 2. Estas dos comorbilidades presentan una alta vulnerabilidad a la hiperpotasemia, siendo uno de los grandes problemas del tratamiento con ARM esteroideos. Es por ello, que la finerenona surge con el objetivo de encontrar el balance entre la eficacia clínica de los ARM reduciendo a su vez los efectos secundarios de estos fármacos.

En la evidencia actual, no existe ningún ensayo clínico aleatorizado que compare la eficacia clínica y en términos de morbimortalidad de la finerenona frente a los ARM esteroideos, especialmente la eplerenona, en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. Esto se debe al hecho de que la evidencia mostrada en el ensayo EMPHASIS-HF sobre el beneficio de la eplerenona en este tipo de pacientes es muy sólida. Por lo que según la literatura disponible, de los fármacos descritos, la eplerenona es el que presenta un mayor porcentaje en la reducción de mortalidad en los pacientes.

No obstante, la finerenona podría considerarse como la opción más segura en pacientes con comorbilidades asociadas, especialmente DM2 y ERC, por su favorable perfil de seguridad al

disminuir notablemente el riesgo asociado a la hiperpotasemia. Estos pacientes suelen recibir terapias complejas basadas en la asociación de diversos fármacos (iSGLT2, IECA/ARA-II...) cuya combinación incrementa el riesgo de hiperpotasemia. La ventaja de su uso radica en optimizar la máxima protección a nivel cardíaco y nefrológico en esta terapia combinada aportando bajas tasas de hiperpotasemia, reduciendo así la necesidad de interrupciones del tratamiento por baja tolerancia y contribuyendo a un mayor perfil de seguridad para el paciente.

7. CONCLUSIONES

- Se constata la eficacia del uso de los ARM en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, pues han demostrado una reducción de la morbimortalidad del 34% de los pacientes con ICFeR y del 13% en pacientes con ICFeP/ICFeMr respecto al uso del placebo.
- Según la evidencia actual, la eplerenona es el ARM que ha demostrado una mayor reducción de las tasas de mortalidad en la ICFeR. Ha demostrado una superioridad respecto a la espirolactona en términos de reversibilidad del daño cardíaco y una mejora de la tolerabilidad del tratamiento, reduciendo el efecto de la ginecomastia e hiperpotasemia.
- El mayor perfil de seguridad de la finerenona se presenta como un nicho terapéutico en pacientes con ICFeP/ICFeMr con comorbilidades asociadas como la DM2 y la ERC, donde el uso de los ARM esteroideos viene limitado por la alta incidencia de hiperpotasemia y afectación renal.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Giner-Soriano M, Monfà R, Vives R, Fernández-García S, Vallano A, Morros R. Características clínicas y tratamiento farmacológico de los pacientes con insuficiencia cardíaca en una cohorte de atención primaria. *Aten Primaria*. 2025;57(7):103205.
2. Formiga F, Casado J, Chivite D, et al. Resumen ejecutivo de la actualización 2023 del consenso de actuación básica durante el ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca aguda. *Rev Clin Esp*. 2023;223(8):513-522.
3. Raya Ortega L, Martínez Tapias J, Ferreras Fernández MJ, Jiménez-Navarro M, et al. In-Hospital Mortality and Costs of Added Morbidity in Heart Failure Patients at a University Hospital: A Retrospective Cross-Sectional Study. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2025;12(5):185.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75(6):523.e1–523.e114.
5. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11(1):263–276.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200.
7. Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, Jones EAV. Cellular and molecular differences between HFpEF and HFrEF: a step ahead in an improved pathological understanding. *Cells*. 2020;9(1):242.
8. Vargas RA, Varela Millán JM, Fajardo Bonilla E. Sistema renina-angiotensina: aspectos básicos y clínicos: una perspectiva general. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2022;69(1):52–62.

9. Schrotten NF, Gaillard CA, van Veldhuisen DJ, Szymanski MK, et al. New roles for renin and prorenin in heart failure and cardiorenal crosstalk. *Heart Fail Rev.* 2012;17(2):191-201.
10. Zaheen M, Ferdous F, Amarasekera AT, Petutschnigg J, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2025;14(10):3598.
11. Bauersachs J, Lother A. Mineralocorticoid receptor activation and antagonism in cardiovascular disease: cellular and molecular mechanisms. *Kidney Int Suppl.* 2022;12(1):19-26.
12. Jhund PS, Talebi A, Henderson AD, Claggett BL, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: an individual patient level meta-analysis. *Lancet.* 2024;404(10458):1119-1131.
13. Naser N, Durak-Nalbantic A, Sabanovic-Bajramovic N, Karic A. The Effectiveness of Eplerenone vs Spironolactone on Left Ventricular Systolic Function, Hospitalization and Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure-HFrEF. *Med Arch.* 2023;77(2):105-111.
14. Yu W, Luo F, Rao J, Lei G, Wu Q, et al. Adverse effects of finerenone in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2025;12:1601552.
15. Nabati M, Tabiban S, Khani A, Yazdani J, Vafainezhad H. The Effects of Spironolactone and Eplerenone on Left Ventricular Function Using Echocardiography in Symptomatic Patients With New-Onset Systolic Heart Failure. *Heart Lung Circ.* 2021;30(9):1292-1301.

16. Rivera-Martinez JC, Sabina M, Khanani A, Lurie A, et al. Effect of Finerenone in Cardiovascular and Renal Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2025.
17. Mukhopadhyay A, Reynolds HR, Phillips LM, Nagler AR, et al. Cluster-Randomized Trial Comparing Ambulatory Decision Support Tools to Improve Heart Failure Care. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(14):1303-1316.
18. 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):386-98.

9. ANEXO

Abreviaturas según orden de aparición:

1. ARM: Antagonistas del receptor de mineralocorticoides
2. ICFeR: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida
3. ICFeP: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada
4. ICFeMr: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección moderadamente reducida
5. DM2: Diabetes mellitus tipo 2
6. ERC: Enfermedad renal crónica
7. SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona
8. ROS: Especies reactivas de oxígeno
9. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
10. TFG: Tasa de filtrado glomerular
11. iSGLT2: Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2