

Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides en fibrilación auricular, ¿una nueva clase de fármacos antiarrítmicos?

Mineralocorticoid receptor antagonists in atrial fibrillation: a new class of antiarrhythmic drugs?

Citar como:

Onton JA. Antagonistas de receptores de mineralocorticoides en fibrilación auricular. Rev Méd Hered. 2024; 35(2): 102-109. DOI:

Julio Aroom Onton Condorhuaman^{1,a} 

¹ Facultad de Medicina, Universidad Andina del Cusco. Cusco, Perú.

^a Médico Cirujano

Recibido: 03/02/2024

Aceptado: 08/05/2024

Declaración de conflictos de intereses:

El autor niega tener conflictos de intereses.

Correspondencia:

Julio Aroom Onton
Condorhuaman.
Dirección postal: 08004
Correo electrónico:
julioaroom1@gmail.com
Celular: 940426066



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© El autor
© Revista Médica Herediana

RESUMEN

Los antagonistas del receptor de mineralocorticoide (ARM) son beneficiosos en diversos estados patológicos. Se deben considerar a estos medicamentos como una nueva alternativa en el manejo de la fibrilación auricular (FA), ya que los resultados en múltiples ensayos clínicos muestran su beneficio en la reducción de la aparición de la FA, y así poder validar la implementación de este medicamento en la práctica clínica diaria. Por este motivo el objetivo de esta revisión fue dar a conocer la literatura que respalda a los ARM como un potencial fármaco antiarrítmico.

PALABRAS CLAVE: Fibrilación auricular, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, aldosterona, sistema renina angiotensina aldosterona, insuficiencia cardíaca.

SUMMARY

Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) are beneficial in certain diseases. Results from multiple clinical trials support the indication for this class of drugs as an alternative for the management of atrial fibrillation. This review aims to show the evidence that supports the recommendation.

KEYWORDS: Atrial Fibrillation, Mineralocorticoid Receptor Antagonists, Aldosterone, Renin-Angiotensin System, Heart Failure.

INTRODUCCIÓN

Los ARM han mostrado su beneficio en múltiples escenarios clínicos gracias a su efecto anti-mineralocorticoide, anti androgénico y anti esteroidogénico⁽¹⁾; este efecto a nivel cardiovascular se ha comprobado en patologías como la hipertensión arterial (HTA), la insuficiencia cardíaca (IC) y el infarto de miocardio⁽²⁻⁵⁾; y en la IC, los ARM demostraron, además, mejorar la supervivencia y reducir el riesgo de hospitalizaciones⁽⁶⁾. Actualmente se plantea en múltiples trabajos de investigación que el uso de los ARM tendría un beneficio en la prevención del desarrollo de la FA y de sus complicaciones.^(2,7)

La FA es una taquiarritmia supraventricular con una activación eléctrica auricular descoordinada⁽⁸⁾ que a nivel mundial es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en adultos, con una prevalencia estimada del 2-4%⁽⁹⁾ y se asocia a una morbilidad significativa; entre los factores de riesgo cardiovascular establecidos se encuentran la IC, enfermedad arterial coronaria, enfermedad valvular y cirugía cardíaca⁽¹⁰⁾ y a menudo muchos de estos factores cardiovasculares coexisten con la FA y en muchos estudios encontró que ciertos fármacos de primera línea para la IC eran efectivos para prevenir episodios de FA en estos pacientes; es por ello la importancia de analizar el papel de los ARM en la prevención de FA.

El objetivo de esta revisión fue analizar los efectos del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) a nivel cardiovascular, determinar el efecto de los ARM y destacar la literatura que respalda su uso en pacientes con FA.

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA Y DAÑO CARDIOVASCULAR

El SRAA es un regulador de la volemia, el equilibrio hidroelectrolítico y la resistencia vascular sistémica que inicia con la liberación de renina a partir de las células granulares del aparato yuxtaglomerular renal que se encuentran principalmente en la arteriola aferente, la que se desencadena gracias a 3 estímulos: I)

estimulación simpática de los receptores β_1 del aparato yuxtaglomerular, II) reducción de sodio censado por la macula densa a nivel de túbulo contorneado distal y III) reducción de la presión de perfusión en el riñón detectada por los barorreceptores de las arteriolas aferentes⁽¹⁾. La renina posteriormente actúa sobre el angiotensinógeno liberando angiotensina I, que luego se convierte en angiotensina II mediada por la enzima convertidora de angiotensina que en su mayor medida es producida por las células endoteliales de los pulmones; la angiotensina II estimula a dos receptores acoplados a proteínas G diferentes (RATI, RATII). La estimulación del RATII prevalece respecto al RATI, ello genera vasoconstricción de las arteriolas aferentes y eferentes, liberación de aldosterona desde la corteza suprarrenal, liberación de noradrenalina desde las terminaciones terminales presinápticas, reabsorción de sodio en el túbulo contorneado proximal y liberación de la hormona antidiurética desde el hipotálamo.^(1,11,12)

La aldosterona es una hormona mineralocorticoide generada en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal por la aldosterona sintasa que convierte la desoxicorticosterona en aldosterona, su liberación está mediada por la acción del SRAA. La aldosterona actúa a nivel renal, más específicamente sobre las células principales de los tubos colectores, aumentando la concentración de canales epiteliales de sodio y estimulando la bomba Na^+/K^+ ATPasa en el polo basolateral de la célula, generando consecuentemente un aumento en la reabsorción de sodio, excreción de potasio y un aumento del volumen circulante efectivo.^(1,13)

Aldosterona y daño cardiovascular

La aldosterona genera lesión a nivel de los vasos sanguíneos mediante disfunción endotelial y rigidez arterial, un proceso concatenado en múltiples procesos como se objetiva en la figura 1; y a nivel cardíaco la aldosterona puede generar daño mediante la fibrosis auricular, la remodelación de los canales iónicos, la respuesta inflamatoria y la generación de especies reactivas de oxígeno⁽¹⁾ (figura 2).

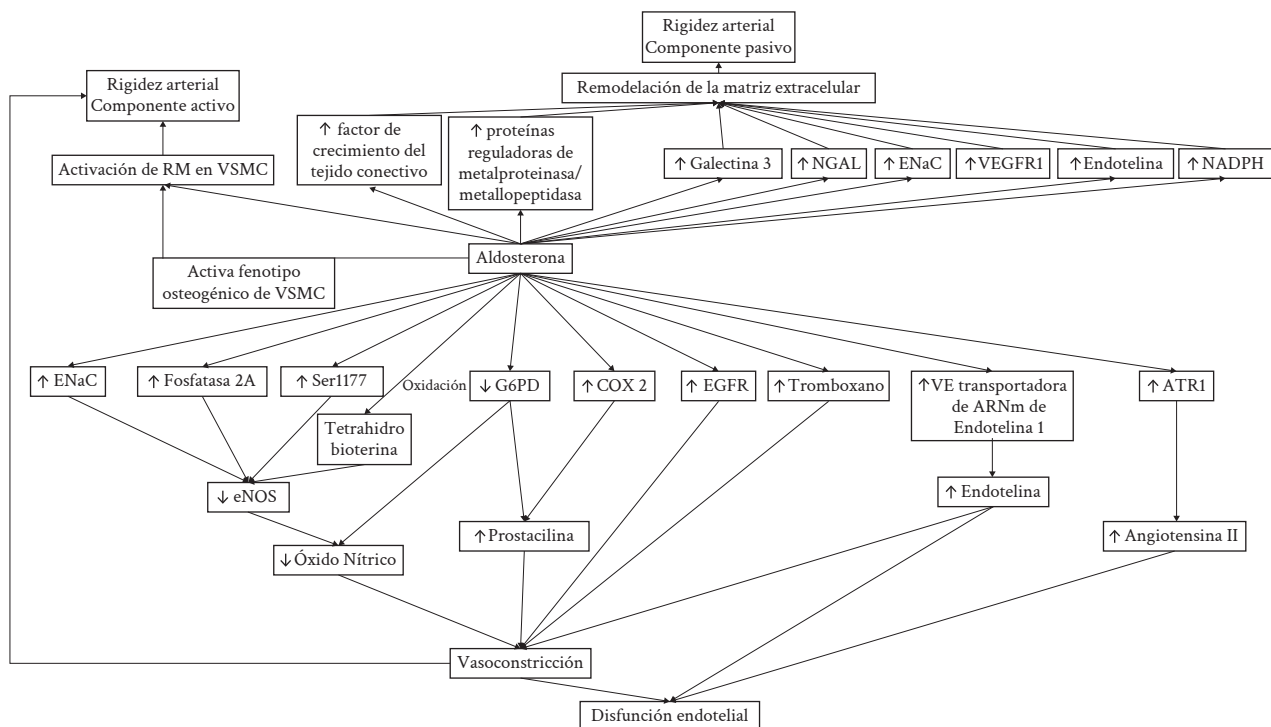


Figura 1. Aldosterona y daño a nivel de vasos sanguíneos. La aldosterona promueve el daño a nivel de los vasos sanguíneos a partir de generar rigidez arterial y disfunción endotelial. En la figura se objetivan los distintos pasos moleculares que generan tal daño. ATR1, receptor de angiotensinógeno I, COX, Ciclooxigenasa; EGFR, factor de crecimiento epidérmico; ENaC, canal de sodio epitelial; eNOS: sintasa endotelial de óxido nítrico; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; NADPH, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; NGAL, Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos; Ser1177, desfosforilación de eNOS; VE, vesículas extracelulares; VEGFR1, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular tipo 1.

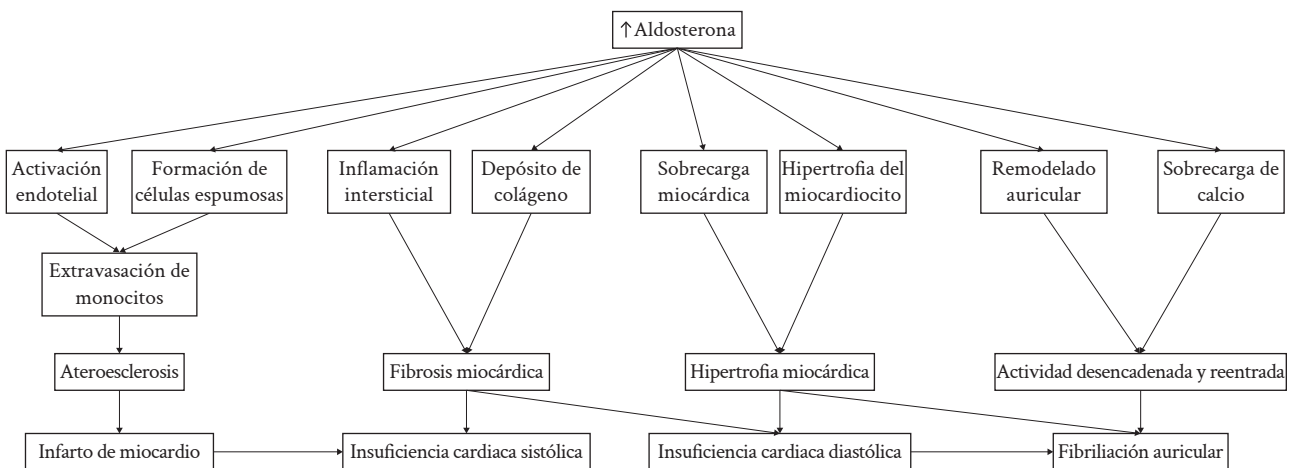


Figura 2. Aldosterona y daño cardíaco. La aldosterona promueve daño cardíaco mediante una serie de actividades concatenadas que conllevan al desarrollo de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular.

Aldosterona y fibrilación auricular

La aldosterona aumenta el influjo de Ca^{++} en los cardiomiocitos gracias a la activación del canal de Ca^{++} tipo L, tipo T y al receptor de rianodina. El canal de Ca^{++} tipo L activa el receptor de rianodina en el retículo sarcoplásmico induciendo la liberación de calcio al espacio citosólico, a ello se suma el aumento de la actividad del receptor de rianodina mediante la activación del receptor mineralocorticoide, por tal motivo se genera una sobrecarga de Ca^{++} a nivel de los cardiomiocitos y esto genera la aparición de posdespolarizaciones que a su vez aumentan el calcio intracelular, la expresión de receptor de mineralocorticoide (RM) y la capacidad de respuesta de la aldosterona en los cardiomiocitos auriculares; todo ello conlleva a una retroalimentación positiva que favorece el desarrollo de fibrilación auricular. ⁽¹⁴⁻¹⁸⁾

A ello se suma que el influjo de calcio potencia vías profibróticas, así como el depósito de colágeno a nivel del tejido auricular con la consecuente generación de remodelación y dilatación auricular y como tal, la generación de mecanismos de reentrada para el mantenimiento de la fibrilación auricular. ^(14,15,19)

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE MINERALOCORTICOIDES

Los ARM constituyen un grupo de medicamentos que inhiben el efecto de la aldosterona en su receptor mineralocorticoide ^(1,20), mediante la unión al RM y posterior inhibición competitiva. Estos se clasifican según su especificidad a partir de su clase química y naturaleza esteroide, así tenemos ARM no específicos de naturaleza esteroide y ARM específicos de naturaleza no esteroide. ⁽²¹⁾

Antagonistas no específicos del receptor de mineralocorticoide (ANERM)

Los ARM no específicos surgieron a partir del descubrimiento de la espirolactona (esteroide con función γ -lactona o una función γ -hidroxiácido en C-17) en Searle en busca de "agentes cardiorreguladores específicamente para el tratamiento de arritmias cardíacas" hasta culminar con la creación la espirolactona, lanzándose al mercado en 1960 como diurético para el tratamiento de afecciones edematosas, aldosteronismo primario e hipertensión esencial. ⁽²¹⁾

Entre los ANERM se encuentran la espirolactona y la drospirenona, los cuales presentan una utilidad amplia por sus efectos reguladores metabólicos amplios ya que presentan efectos anti-mineralocorticoides,

antiandrógenos moderados y anti esteroidogénesis débiles; y por estos mecanismos metabólicos amplios presentan efectos secundarios como ginecomastia, sensibilidad en los senos y feminización. ^(1,21)

Antagonistas específicos del receptor de mineralocorticoide (AERM)

Dado el perfil de efectos secundarios de los ANERM, varias compañías farmacéuticas iniciaron investigaciones con el objetivo final de identificar nuevos ARM no esteroides con nuevas propiedades fisicoquímicas y al mismo tiempo proporcionar los mismos beneficios anti-mineralocorticoides. Los AERM incluyen la eplerenona, canrenona, merendona y finerenona. ^(1,21)

PAPEL DE LOS ARM EN LA FIBRILACION AURICULAR, EVIDENCIA ACTUAL

Factores de riesgo de fibrilación auricular como HTA, IC, diabetes y enfermedad renal crónica generan remodelación anatómica y funcional a nivel cardiaco que plausiblemente condicionaría a generar fibrilación auricular; en teoría el tratamiento de estos factores de riesgo tendría que suprimir y retardar la progresión de la fibrilación auricular; esto actuaría como una clase de fármacos que en la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (guía ESC) se plantea como fármacos antiarrítmicos no convencionales ⁽⁸⁾. Tanto en la guía de la ESC ⁽⁸⁾ y del Colegio Americano de Cardiología/ Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA por sus siglas en inglés) ⁽¹⁰⁾ enfatizan el control de factores de riesgo para un adecuado manejo de la FA y citan al estudio RACE 3 ⁽²²⁾ en el cual se plantea que la terapia dirigida contra afecciones subyacentes mejoraría el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con FA persistente; en dicho estudio se observó que al año de implementación de la terapia dirigida con cuatro fármacos (i) antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM), (ii) estatinas, (iii) inhibidores o bloqueadores de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina y (iv) tratamiento de rehabilitación cardíaca, el ritmo sinusal estuvo presente en el 75% del grupo de intervención respecto al 63% del grupo control (OR: 1,765; IC con límite inferior del 95% de 1,021; $p=0,042$); a ello se suma que en el grupo de intervención hubo un contraste en el uso de ARM y estatinas frente al grupo control (85% frente a 4%, $p<0,001$) y (93% frente a 48%; $p<0,001$) respectivamente.

Sin embargo, en su actualización de 2022, con un seguimiento a 5 años se encontró que el ritmo sinusal

estuvo presente en 46% de pacientes del grupo de tratamiento objetivo frente al 39% de pacientes del grupo convencional (OR 1,297; IC con límite inferior del 95% de 0,756; $p=0,346$) y la mortalidad cardiovascular fue 19% de pacientes del grupo objetivo frente al 14% de pacientes del grupo convencional, ($p=0,353$). Esto implica que la terapia dirigida al mantenimiento del ritmo sinusal no pudo preservarse a los 5 años de seguimiento, pero claro, este ensayo presenta varias limitaciones como el número pequeño de muestra, aparte que fue un estudio de diseño abierto sin el uso de placebo y quizá ello haya podido haber mitigado cualquier posible diferencia de resultados ⁽²³⁾. Con ello se presenta un argumento válido a favor del uso de los ARM en pacientes con FA, contando ahora los ARM con una ventaja a diferencia de otros fármacos cuando se evaluó su eficacia para prevenir eventos de FA en pacientes con otras comorbilidades. Por ejemplo, se evaluó la eficacia de los beta bloqueadores en pacientes con FA e IC coexistente y se encontró que el tratamiento con beta bloqueadores no produjo una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas respecto a pacientes con ritmo sinusal (HR 0,97; IC 95%: 0,83-1,14; $p=0,73$) ⁽²⁴⁾, hallazgos similares se encontraron en otro metaanálisis (OR: 0,86; IC 95%: 0,66-1,13; $p=0,28$) ⁽²⁵⁾; respecto a la terapia con resincronización cardíaca, se objetivó que en pacientes con FA permanente obtienen un beneficio mínimo ⁽²⁶⁾; y por último se evidenció que valsartán no redujo la recurrencia de fibrilación auricular respecto al placebo (HRa 0,97; IC: 0,83-1,14; $p=0,34$). ⁽²⁷⁾

Por todo lo precedente surgieron estudios para evaluar la eficacia de los ARM en pacientes con FA e IC y nació estudios como el EMPHASIS-HF ⁽²⁸⁾ cuyo objetivo fue evaluar la incidencia de FA en pacientes con IC en clase funcional II de la Asociación del Corazón de Nueva York (New York Heart Association) y con fracción de eyección $\leq 35\%$, y se objetivó que la

eplerenona redujo significativamente la FA de nueva aparición (HR: 0,58; IC: 0,35-0,96; $p=0,034$); a ello le siguió el estudio TOPCAT ⁽²⁹⁾ donde se evaluaron los resultados y la respuesta al tratamiento con espironolactona en pacientes con FA e IC con fracción de eyección preservada, encontrándose que el uso de espironolactona se asoció con mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, paro cardíaco abortado u hospitalización por IC (HR: 2,32; IC: 1,59-3,40; $p<0,0001$).

Al obtener resultados contradictorios en ambos estudios surgieron varios metaanálisis como se observa en la (tabla 1) para abordar el tema y fue así que en la mayoría de ellos ^(2,30-33), excepto en uno ⁽³⁴⁾, se encontró que los ARM son efectivos en la reducción de riesgo de FA. En el último metaanálisis publicado por Orai et al. ⁽²⁾ se menciona que es uno de los primeros estudios en evaluar si la eficacia de los ARM para reducir los resultados cardiovasculares se ve modificada por el estado de FA, y se encontró que la terapia con ARM en pacientes con insuficiencia cardíaca reduce el riesgo de resultados cardiovasculares adversos importantes en pacientes con FA concomitante en un grado similar al de aquellos sin FA asociado a la reducción de riesgo de eventos de FA de 8% frente a 5,0%; (RR 0,76; IC 95%: 0,67-0,87) en comparación con placebo/atención habitual, lo que nos lleva al planteamiento actual por las guías de práctica clínica ESC ⁽⁸⁾ y ACC/AHA ⁽¹⁰⁾, que los ARM en pacientes con FA deben tener otras comorbilidades para calificar para este tratamiento. Sin embargo, también hay metaanálisis que demuestran que el efecto de los ARM sobre la FA fue significativamente diferente en pacientes sin comorbilidades como la IC (RR 0,74; IC 95%: 0,65 a 0,84; $p<0,00001$, $I^2 = 0\%$), donde se encuentra un efecto protector significativo; y es por ello la necesidad de más estudios que puedan evaluar el efecto antiarrítmico per se de los ARM.

Tabla 1. Metaanálisis y revisiones sistemáticas más importantes respecto a los ARM y fibrilación auricular.

Año	Metaanálisis	Resultados principales
2016	Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y fibrilación auricular: un metaanálisis ⁽³⁰⁾	Pacientes tratados con ARM tienen un riesgo 31% menor de desarrollar FA respecto al grupo control (RR: 0,69; IC del 95%: 0,58–0,83). Los ARM reducen el riesgo el riesgo de FA en IC (RR: 0,63; IC 95%: 0,50-0,80) así como después de cirugía cardíaca (RR: 0,77; IC 95%: 0,61-0,98). La eplerenona reduce significativamente la carga de FA respecto a la espironolactona (RR: 0,64; IC del 95%: 0,44-0,90).
2017	Bloqueo de la vía de la aldosterona para prevenir la fibrilación auricular: una revisión sistemática y un metaanálisis ⁽³¹⁾	Se objetivo una reducción general significativa del riesgo de desarrollar FA en pacientes tratados con ARM (OR: 0,48, IC: 0,38-0,60; P< 0,001), a ello se incluyó una reducción de FA de nueva aparición (OR: 0,52; IC: 0,37-0,74; p< 0,001) y FA recurrente (OR: 0,37; IC: 0,24-0,57; p<0,001).
2019	Efectos de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides sobre la aparición de fibrilación auricular: una revisión sistemática, metanálisis y meta regresión para identificar factores modificadores ⁽³²⁾	Se objetiva una reducción general significativa en la aparición de FA en los pacientes tratados con ARM versus el control (15,0% versus 32,2%; OR: 0,55; IC 95%, 0,44-0,70; P <0,00001).
2021	Metaanálisis que aborda el efecto de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides sobre el riesgo de fibrilación auricular de nueva aparición ⁽³⁴⁾	Los ARM en comparación con el placebo no afectan el riesgo de desarrollar FA en pacientes de alto riesgo (RR: 0,81; IC del 95 %; 0,62 a 1,05; I ² = 50 %).
2023	Una revisión sistemática y un metaanálisis sobre la eficacia de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides para reducir el riesgo de fibrilación auricular ⁽³³⁾	Los ARM reducen el riesgo de aparición de FA en un 23% en comparación con el tratamiento de control (RR 0,77; IC del 95%: 0,65 a 0,91; P = 0,003; I ² = 40%). El análisis de subgrupos demostró que los ARM redujeron el riesgo de FA de nueva aparición (RR 0,84; IC del 95 %: 0,61 a 1,16, P = 0,28) y FA recurrente (RR 0,73; IC del 95 %: 0,59 a 0,90, P = 0,004) de manera similar; P = 0,48.
2024	Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y fibrilación auricular: un metanálisis de ensayos clínicos ⁽²⁾	Los pacientes con enfermedades cardiovasculares/factores de riesgo establecidos tratados con ARM se benefician de una reducción significativa del riesgo de eventos de FA (3,8 % frente a 5,0 %; (RR = 0,76; IC del 95 %: 0,67–0,87; RAR: 12 eventos menos por 1000 pacientes) en comparación con placebo/atención habitual.

CONCLUSIONES

Los ARM tiene múltiples beneficios clínicos, entre los que destaca la reducción de la incidencia de la fibrilación auricular, es por ello por lo que el uso de los ARM es una terapia prometedora con evidencia científica que respalda su beneficio en pacientes con ciertas comorbilidades y como tal es importante considerarla en futuros ensayos clínicos para objetivar el beneficio clínico per se cono nuevo fármaco antiarrítmico para el tratamiento de la FA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rico-Mesa JS, White A, Ahmadian-Tehrani A, Anderson AS. Mineralocorticoid Receptor Antagonists: a Comprehensive Review of Finerenone. *Curr Cardiol Rep.* 2020 Sep 10; 22(11):140. doi: 10.1007/s11886-020-01399-7.
2. Oratii A, Healey JS, Kowalik K, Pandey AK, Benz AP, Wong JA, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists and atrial fibrillation: a meta-analysis of clinical trials. *Eur Heart J.* 2024 Mar 7; 45(10):756-774. doi:10.1093/eurheartj/ehad811
3. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, 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 Sep 2; 341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.

4. Montalescot G, Pitt B, Lopez De Sa E, Hamm CW, Flather M, Verheugt F, et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J*. 2014 Sep 7; 35(34):2295-302. doi: 10.1093/eurheartj/ehu164.
5. Václavík J, Sedlák R, Plachý M, Navrátil K, Plášek J, Jarkovský J, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*. 2011 Jun; 57(6):1069-75. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.169961.
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21; 42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
7. Naccarelli G V., Filippone EJ, Foy A. Do Mineralocorticoid Receptor Antagonists Suppress Atrial Fibrillation/Flutter? *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jul 13; 78(2):153-155. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.080.
8. Hindricks G, Potpara T, Kirchhof P, Kühne M, Ahlsson A, Balsam P, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1; 42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
9. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 5; 139(10):e56-e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
10. Members WC, José A. Joglar MFFF, Mina K. Chung MFFF, Anastasia L. Armbruster PF, Emelia J. Benjamin MSFF, Janice Y. Chyou MFFF, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Jan 2; 83(1):109-279. doi: 10.1016/j.jacc.2023.08.017
11. Tsuda K. Renin-Angiotensin System and Sympathetic Neurotransmitter Release in the Central Nervous System of Hypertension. *Int J Hypertens*. 2012; 2012:474870. doi: 10.1155/2012/474870.
12. Fountain JH, Kaur J, Lappin SL. Physiology, Renin Angiotensin System. *StatPearls* [Internet]. Last Update: March 12, 2023 [citado el 24 de enero de 2024]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410/>
13. Butterworth MB. Regulation of the epithelial sodium channel (ENaC) by membrane trafficking. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Dec; 1802(12):1166-77. doi: 10.1016/j.bbadis.2010.03.010.
14. Buffolo F, Tetti M, Mulatero P, Monticone S. Aldosterone as a Mediator of Cardiovascular Damage. *Hypertension*. 2022 Sep; 79(9):1899-1911. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17964.
15. Reil JC, Hohl M, Selejan S, Lipp P, Drautz F, Kazakow A, et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012 Aug; 33(16):2098-108. doi: 10.1093/eurheartj/ehr266.
16. Marks AR. Clinical implications of cardiac ryanodine receptor/calcium release channel mutations linked to sudden cardiac death. *Circulation*. 2002 Jul 2; 106(1):8-10. doi: 10.1161/01.cir.0000021746.82888.83.17.
17. Gómez AM, Rueda A, Sainte-Marie Y, Pereira L, Zissimopoulos S, Zhu X, et al. Mineralocorticoid modulation of cardiac ryanodine receptor activity is associated with downregulation of FK506-binding proteins. *Circulation*. 2009 Apr 28; 119(16):2179-87. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.805804.
18. Denham NC, Pearman CM, Caldwell JL, Madders GWP, Eisner DA, Trafford AW, et al. Calcium in the Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Front Physiol*. 2018 Oct 4; 9:1380. doi: 10.3389/fphys.2018.01380.
19. Tsai CF, Yang SF, Chu HJ, Ueng KC. Cross-talk between mineralocorticoid receptor/angiotensin II type 1 receptor and mitogen-activated protein kinase pathways underlies aldosterone-induced atrial fibrotic responses in HL-1 cardiomyocytes. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 25; 169(1):17-28. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.046.
20. Santos RAS, Oudit GY, Verano-Braga T, Canta G, Steckelings UM, Bader M. Cardiovascular Neurohormonal Regulation: The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019 May 1; 316(5):H958-H970. doi: 10.1152/ajpheart.00723.2018.

21. Kolkhof P, Bäracker L. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: Mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development. *J Endocrinol*. 2017 Jul; 234(1):T125-T140. doi: 10.1530/JOE-16-0600.
22. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brügemann J, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J*. 2018 Aug 21; 39(32):2987-2996. doi: 10.1093/eurheartj/ehx739.
23. Nguyen BO, Crijns HJGM, Tijssen JGP, Geelhoed B, Hobbelt AH, Hemels MEW, et al. Long-term outcome of targeted therapy of underlying conditions in patients with early persistent atrial fibrillation and heart failure: data of the RACE 3 trial. *EP Europace*. 2022 Jul 15; 24(6):910-920. doi: 10.1093/europace/euab270
24. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014 Dec 20; 384(9961):2235-43. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8.
25. Rienstra M, Damman K, Mulder BA, Van Gelder IC, McMurray JJV, Van Veldhuisen DJ. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2013 Feb; 1(1):21-8. doi: 10.1016/j.jchf.2012.09.002.
26. Mareev Y V., Shitov VN, Kiktev VG, Sapelnikov O V., Latipov RS, Grishin IR, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail*. 2012 Sep 1; 5(5):566-70. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968867.
27. Disertori M, Latini R, Barlera S, Sci M, Franzosi MG, Staszewsky L, et al. Valsartan for Prevention of Recurrent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Apr 16; 360(16):1606-17. doi: 10.1056/NEJMoa0805710.
28. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJV, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Shi H, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 1; 59(18):1598-603. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.063.
29. Cikes M, Claggett B, Shah AM, Desai AS, Lewis EF, Shah SJ, et al. Atrial Fibrillation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The TOPCAT Trial. *JACC Heart Fail*. 2018 Aug; 6(8):689-697. doi: 10.1016/j.jchf.2018.05.005.
30. Liu T, Korantzopoulos P, Shao Q, Zhang Z, Letsas KP, Li G. Mineralocorticoid receptor antagonists and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace*. 2016 May; 18(5):672-8. doi: 10.1093/europace/euv366.
31. Neefs J, van den Berg NWE, Limpens J, Berger WR, Boekholdt SM, Sanders P, et al. Aldosterone Pathway Blockade to Prevent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Cardiol*. 2017 Mar 15; 231:155-161. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.029.
32. Alexandre J, Dolladille C, Douesnel L, Font J, Dabrowski R, Shavit L, et al. Effects of Mineralocorticoid Receptor Antagonists on Atrial Fibrillation Occurrence: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression to Identify Modifying Factors. *J Am Heart Assoc*. 2019 Nov 19; 8(22):e013267. doi: 10.1161/JAHA.119.013267.
33. Fatima K, Asad D, Shaikh N, Ansari SA, Kumar G, Rehman HA, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on Effectiveness of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Reducing the Risk of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2023 Jul 15; 199:85-91. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.04.038.
34. Patoulas D, Papadopoulos C, Toumpourleka M, Doumas M. Meta-Analysis Addressing the Effect of Mineralocorticoid Receptor Antagonists on the Risk for New-Onset Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2021 Oct 15; 157:150-152. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.07.011.