

Efectividad y seguridad de eplerenona en la miocardiopatía isquémica con fracción de eyeción reducida. Experiencia clínica preliminar en una unidad multidisciplinaria

Dres. Camila Ramos¹, Gabriel Parma¹, Gabriela Silvera¹, Gabriela Ormaechea¹, Gustavo Tamosiunas², Pablo Álvarez¹, Lucía Florio¹, Grupo UMIC¹

Resumen

Introducción: los antagonistas del receptor de mineralocorticoides han demostrado ser beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyeción reducida (ICFER) sintomática. Sin embargo, se dispone de escasa evidencia respecto a sus efectos hemodinámicos y no existen reportes locorregionales sobre su uso en la práctica clínica. En esta experiencia inicial analizamos el perfil de efectividad y seguridad de eplerenona a mediano plazo en portadores de miocardiopatía isquémica con ICFER.

Material y métodos: se realizó un estudio prospectivo, abierto, en una muestra por conveniencia de pacientes asistidos en una unidad de insuficiencia cardíaca con antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM) y fracción de eyeción del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 40\%$. Eplerenona se prescribió en dosis ajustadas al índice de filtrado glomerular, asociada a la terapia crónica usual, basada en las guías de práctica clínica. Cada paciente ofició de su propio control a los seis meses, con medidas seriadas en las variables clínicas, de laboratorio, estructurales, hemodinámicas y en tests de calidad de vida (cuestionario de Minnesota) y adherencia (escala de Morisky-Green).

Resultados: se incluyeron 26 pacientes, 73% hombres, con una edad de $66,3 \pm 9,7$ años. No se observaron cambios en las variables clínicas durante el seguimiento a mediano plazo. Se observó un aumento de la FEVI ($29,4\% \pm 7,2\%$ a $32,0\% \pm 7,4\%$, $p = 0,02$) y en el gasto cardíaco ($4,1 \pm 1,1$ l/min a $4,9 \pm 1,0$ l/min, $p = 0,0007$) y una disminución de la resistencia vascular sistémica ($1669,8 \pm 544,2$ dinas.s/cm 5 a $1248,4 \pm 350,6$ dinas.s/cm 5 , $p = 0,01$). Aunque el uso de eplerenona se asoció con un aumento en los niveles de potasio y con una disminución en la tasa de filtración glomerular, no hubo hospitalizaciones ni muertes a los seis meses. Además, la eplerenona se asoció con una mejoría en la calidad de vida (puntaje de Minnesota: 17,5 a 10,0 puntos, $p = 0,02$) y una buena adherencia al tratamiento.

Conclusión: el uso de eplerenona se asoció con una mejoría del perfil hemodinámico y de la calidad de vida, buena seguridad y adecuada adherencia al tratamiento a mediano plazo en pacientes con ICFER de etiología isquémica. Mediante series mayores y un seguimiento más prolongado deben compararse los efectos hemodinámicos en subpoblaciones de pacientes con ICFER de diferentes etiologías.

Palabras clave: INSUFICIENCIA CARDÍACA
INFARTO
EFECTIVIDAD
SEGURIDAD

1. Grupo UMIC: Santiago Acle, Sebastián Albistur, Flavia Álvarez, Pablo Álvarez, Rodrigo Andrade, Lía Carlevaro, Cristina Chamorro, Lucía Florio, Andreina Gómez, Leonardo Oliva, Gabriela Ormaechea, Gabriel Parma, Verónica Pérez, Camila Ramos, Leticia Rojas, Gabriela Silvera, Victoria Trelles, Jacqueline Zeballos.

UMIC: Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardiaca. Clínica Médica A; Cátedra de Cardiología. Hospital de Clínicas, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

2. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas, Universidad de la República..Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dra. Camila Ramos Malcuori. Correo electrónico: camiramros@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

El presente estudio no tiene fuentes de financiamiento.

Effectiveness and safety of eplerenone in ischemic cardiomyopathy with reduced ejection fraction. Clinical preliminary experience in a multidisciplinary unit

Summary

Introduction: mineralocorticoid receptor antagonists have been shown to be beneficial in patients with symptomatic heart failure and reduced ejection fraction. However, little evidence is available regarding its hemodynamic effects and, at the same time, there are no loco-regional reports on its use in real clinical practice. Our preliminary experience analyzed the medium term effectiveness and safety profile of eplerenone in patients with ischemic cardiomyopathy and reduced ejection fraction.

Material and methods: a prospective open study was performed in a convenience sample of patients treated in a heart failure unit with acute myocardial infarction and left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$. Eplerenone was prescribed in doses adjusted to the glomerular filtration rate combined with the usual chronic therapy agents based on clinical practice guidelines. Each patient performed as his own control at 6 months with serial measurements in clinical, laboratory, structural and hemodynamic variables and in the quality of life and adherence tests (Minnesota questionnaire and Morisky-Green scale).

Results: we included 26 patients, 73% men, with an age of 66.3 ± 9.7 years. No changes were observed in the clinical variables during midterm follow-up. An increase of left ventricular ejection fraction ($29.4\% \pm 7.2\%$ to $32.0\% \pm 7.4\%$, $p = 0.02$) and cardiac output (4.1 ± 1.1 l/min to 4.9 ± 1.0 l/min, $p = 0.0007$) and a decrease in systemic vascular resistance (1669.8 ± 544.2 dynes.s/cm 5 to 1248.4 ± 350.6 dynes.s/cm 5 , $p = 0.01$) were observed. Although the use of eplerenone was associated with an increase in potassium levels and a decrease in the glomerular filtration rate, there were no hospitalizations or deaths at 6 months. In addition, eplerenone was associated with an improvement in quality of life (Minnesota score: 17.5 to 10.0 points, $p = 0.02$) and good adherence to treatment.

Conclusion: the use of eplerenone was associated with an improvement in the hemodynamic profile and quality of life, good safety and adequate adherence to treatment in the midterm in patients with ischemic heart failure and reduced ejection fraction. Large series evaluated through longer follow-up should compare hemodynamic effects among subpopulations of patients with heart failure of different etiologies.

Key words:

HEART FAILURE
INFARCTION
EFFECTIVENESS
SAFETY

Eficácia e segurança da eplerenona na cardiomiopatia isquêmica com fração de ejeção reduzida. Experiência clínica preliminar em uma unidade multidisciplinar

Resumo

Introdução: antagonistas dos receptores mineralocorticoides têm demonstrado ser benéficos em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática e fração de ejeção reduzida. No entanto, poucas evidências estão disponíveis em relação aos seus efeitos hemodinâmicos e não há relatos locorregionais sobre seu uso na prática clínica. Nesta experiência inicial analisamos o perfil de eficácia e segurança da eplerenona a médio prazo em portadores de cardiomiopatia isquêmica com fração de ejeção reduzida.

Material e métodos: um estudo aberto prospectivo foi realizado em uma amostra de conveniência de pacientes atendidos em uma unidade de insuficiência cardíaca, com história de infarto agudo do miocárdio e fração de ejeção $\leq 40\%$. A eplerenona foi prescrita na taxa de filtração glomerular ajustada, combinada com os agentes de terapia crônica usuais baseados nas diretrizes de prática clínica. Cada paciente realizou seu controle aos 6 meses com medidas seriadas em variáveis clínicas, laboratoriais, estruturais, hemodinâmicas, e em testes de qualidade de vida (Questionário de Minnesota) e aderência (escala Morisky-Green).

Resultados: foram incluídos 26 pacientes, 73% homens, com idade de $66,3 \pm 9,7$ anos. Não foram observadas alterações nas variáveis clínicas durante o seguimento de médio prazo. Observou-se aumento na fração de ejeção ($29,4\% \pm 7,2\%$ a $32,0\% \pm 7,4\%$, $p = 0,02$) e no débito cardíaco ($4,1 \pm 1,1$ l/min na $4,9 \pm 1,0$ l/min, $p = 0,0007$) e uma diminuição na resistência vascular sistêmica ($1669,8 \pm 544,2$ dynes.s/cm 5 a $1248,4 \pm 350,6$ dynes.s/cm 5 , $p = 0,01$). Embora o uso de eplerenona tenha sido associado a um aumento nos níveis de potássio e uma diminuição na taxa de filtração glomerular, não houve hospitalizações ou mortes aos 6 meses. Além disso, a eplerenona foi associada a uma melhora na qualidade de vida (escore de Minnesota: 17,5 a 10,0 pontos, $p = 0,02$) e boa adesão ao tratamento.

Conclusão: o uso de eplerenona foi associado com melhor perfil hemodinâmico e qualidade de vida, boas condições de segurança e aderência adequada para o tratamento em médio prazo de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida de etiologia isquêmica. Para séries maiores e acompanhamento mais prolongado, deve-se comparar os efeitos hemodinâmicos em subpopulações tendo insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida de diferentes etiologias.

Palavras chave:

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
INFARTO
EFETIVIDADE
SEGURANÇA

Introducción

La insuficiencia cardíaca con función sistólica reducida (ICFEr) es una patología de incidencia y prevalencia elevadas⁽¹⁾. La comprensión de los mecanismos involucrados en su origen y progresión ha ido evolucionando a través del tiempo, asumiendo distintos modelos fisiopatológicos que son complementarios entre sí⁽²⁾. El modelo más recientemente implicado se basa en anomalías neurohormonales y está en la base del impacto positivo sobre la mortalidad que han demostrado los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueantes de los receptores adrenérgicos beta (BB) y antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM), justificando la indicación clase IA de las guías de la European Society of Cardiology (ESC) y de la American Heart Association (AHA)^(3,4).

El beneficio de la espironolactona y la eplerenona sobre la mortalidad en pacientes con ICFEr sintomática ha sido confirmado en diversos ensayos clínicos, por ejemplo: *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES), *EPlerenone's neuroHormonal Efficacy and SURvival Study* (EPHESUS), y *Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms* (EMPHASIS). Estos ensayos difieren en sus características y no proveen evidencia sólida sobre un posible efecto diferencial entre sí y según la etiología de la cardiopatía subyacente (isquémica o no)⁽⁵⁻⁷⁾. Además, si bien los beneficios de ambos fármacos son claros, su uso suele estar reducido por motivos de seguridad y adherencia, limitando sus beneficios e incluso reduciendo los aportes de otros agentes terapéuticos.

Los efectos adversos de los ARM dependen de la dosis y algunos de ellos, como la hiperpotasemia o el deterioro de la función renal, pueden ser graves. Debido a su afinidad por los receptores de progesterona y andrógeno, la espironolactona puede generar ginecomastia, disfunción sexual e irregularidades menstruales. Estos síntomas, si bien no ponen en riesgo la vida, suelen amenazar la adherencia al tratamiento crónico. La eplerenona, por su baja afinidad con dichos receptores, no presentaría tales efectos, siendo esto una ventaja sobre la espironolactona⁽⁸⁾.

Es deseable la realización de análisis de efectividad y seguridad de aquellos fármacos que son lanzados al mercado, para propender a su uso racional⁽⁹⁾. No hay reportes que describan los resultados del uso de eplerenona en pacientes con ICFEr en nuestro país y en la región, y existe escasa evidencia clínica respecto a sus efectos hemodinámicos en estos pacientes.

La Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de Clínicas (UMIC) se desa-

Principales aportes

- El uso de inhibidores del receptor de mineralocorticoides en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica, y en particular de eplerenona, no está estudiado en nuestro medio.
- Esta primera aproximación permite valorar variables clínicas, hemodinámicas, funcionales, de seguridad, adherencia y tolerancia en una subpoblación con antecedente de infarto agudo de miocardio.
- El seguimiento estrecho a mediano plazo brinda información valiosa para el manejo y evita la aparición de eventuales efectos adversos.
- La mejoría de las variables hemodinámicas con eplerenona es un dato novedoso en la literatura.

rrolla como programa de manejo de ICFEr en el formato de policlínica especializada con el seguimiento de una cohorte abierta desde el año 2003⁽¹⁰⁾.

El objetivo de este estudio fue caracterizar los perfiles de efectividad y seguridad de eplerenona en la práctica clínica real de pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) previo e ICFEr.

Material y métodos

Se trata de un estudio prospectivo, abierto, basado en la práctica clínica real. Para esto se incluyeron todos los pacientes de la cohorte activa (contactos periódicos con la policlínica en lapso siempre menor de seis meses) de la UMIC que fueron asistidos entre abril de 2013 y abril de 2015 y que cumplieran los siguientes criterios: clínicamente estables, edad >18 años, antecedente de IAM, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ≤40% por ecocardiograma Doppler, recibiendo tratamiento con BB e IECA o antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II) a las dosis objetivo o máximas toleradas de acuerdo a las guías de práctica clínica⁽³⁾. Se excluyeron los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) descompensada, índice de filtrado glomerular (IFG) ≤30 ml/min/1,73 m² (fórmula de CKD-EPI), concentración sérica de potasio (K) ≥5 meq/l en al menos dos muestras consecutivas, uso de diuréticos ahorreadores de K, imposibilidad de realizar ejercicio o negativa a participar en el estudio. Cada paciente ofició de su propio control en las variables analizadas, comparándolas en el comienzo y el final del estudio (seis meses de seguimiento).

En los pacientes incluidos, eplerenona se prescribió en las siguientes dosis:

- Si IFG >45 ml/min/1,73 m²: 25 mg/día durante cuatro semanas y luego 50 mg/día (según K y función renal).

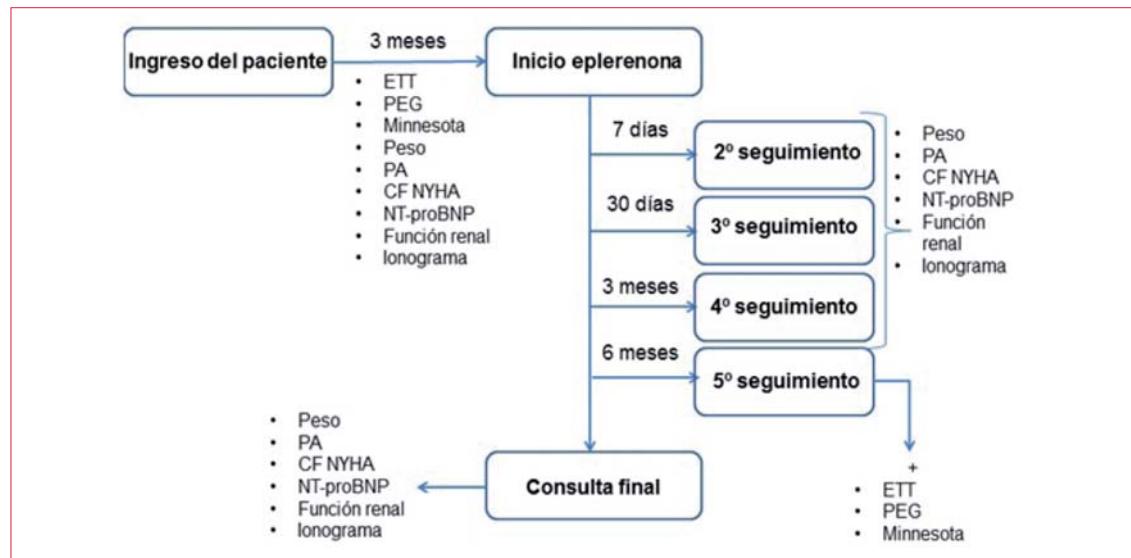


Figura 1. Protocolo de controles y seguimiento.

ETT: ecocardiograma transtorácico; PEG: prueba ergométrica graduada; PA: presión arterial; CF NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; NT-proBNP: porción aminoterminal del péptido natriurético tipo B.

- Si IFG <45 ml/min/1,73 m² pero >30 ml/min/1,73 m²: eplerenona 25 mg cada 48 horas durante cuatro semanas y luego 25 mg/día (según K y función renal).

Durante el seguimiento se ajustó el tratamiento de eplerenona de la siguiente manera:

- $K \geq 5,5$ meq/l: se disminuyó la dosis de eplereno-na a la mitad.
 - $K \geq 6$ meq/l: se suspendió transitoriamente el tratamiento.

Se realizaron controles clínicos y paraclínicos a la semana, al mes, a los tres y a los seis meses de iniciado el tratamiento (figura 1). En cada consulta se registró si hubo cambios en el tratamiento farmacológico.

Se midieron variables clínicas de efectividad (clase funcional y capacidad funcional al ejercicio), humorales (NT-proBNP) y parámetros estructurales y hemodinámicos obtenidos por ecocardiografía Doppler (FEVI, área auricular izquierda, patrón de llenado transmitral, gasto cardíaco [GC], índice cardíaco [ICa] y resistencia vascular sistémica [(RVS)]. Además se obtuvieron datos sobre seguridad (eventos adversos graves: necesidad de hospitalización por cualquier causa, muerte), tolerabilidad (percepción en el cuestionario de calidad de vida de Minnesota) y adherencia (escala de Morisky- Green)^(11,12)

Análisis estadístico

Los datos fueron ingresados en una base de datos diseñada por los autores. En el caso de variables continuas los datos se describieron como media \pm

desvío estándar cuando tenían distribución normal y como mediana e intervalo intercuartílico cuando la distribución no era normal. Para la comparación de las variables cualitativas y ordinales se utilizó test de chi cuadrado o test exacto de Fisher, según correspondiera. Para comparar las variables continuas se utilizó Wilcoxon Rank sum test o t de Student para muestras pareadas, según su distribución. La comparación de las variables continuas normales se realizó mediante ANOVA medidas repetidas, y para las no normales mediante test de Friedman. Las variables categóricas fueron analizadas con test exacto de Fisher. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ (dos colas).

Aspectos éticos

El estudio respetó los criterios establecidos en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas. Se informó a los pacientes sobre los potenciales beneficios y riesgos del uso crónico de eplerenona. Se obtuvo consentimiento informado de forma oral y escrita en cada paciente que integró el ensayo.

Resultados

Al momento de iniciar el estudio, un total de 212 pacientes controlados en la UMIC tenían cardiopatía isquémica como etiología definida de su ICFER; 105 de ellos tenían antecedente de IAM documentado, 40 de los cuales se encontraban en la cohorte activa y cumplían los criterios de inclusión. Siete pacientes presentaron algún criterio de exclusión, cinco pacientes retiraron el consentimiento y dos pacien-

tes se perdieron durante el seguimiento. Esto resultó en la inclusión de 26 pacientes entre abril de 2013 y abril de 2015.

Dentro de la población de estudio existió un predominio del sexo masculino (73%), con una edad media de $66,3 \pm 9,7$ años (tabla 1).

Los parámetros clínicos no mostraron diferencias significativas durante el seguimiento (tabla 2).

La evaluación no invasiva mediante ecocardiografía Doppler detectó un perfil de mejoría hemodinámica significativa a mediano plazo asociado al uso de eplerenona. Este perfil se caracterizó por un aumento de la FEVI, el GC y el ICa y una disminución de la RVS.

En cuanto a las variables de seguridad, se observó un aumento de la potasemia y un descenso en el IFG, ambos con rango de significancia estadística. En las 130 determinaciones de K plasmático se constataron 21 registros de hiperpotasemia en 11 pacientes. Durante los controles no se observó ninguna dosificación en rango de hiperpotasemia severa ($K \geq 6,0$ meq/l). Se suspendió transitoriamente eplerenona por caída del IFG y aumento del K plasmático en un paciente, pudiendo ser retomada posteriormente. No se registraron eventos adversos clínicos como ginecomastia, mastodinia, alteraciones menstruales, alteraciones de la libido o hipotensión arterial sintomática que obligaran a discontinuar la eplerenona. Al analizar la evolución de la potasemia se observó que el ascenso de los niveles plasmáticos sucedió desde la primera semana de seguimiento (figura 2), mientras que el análisis del IFG evidenció que las diferencias significativas se producen a partir de los tres meses de iniciado el tratamiento con eplerenona (figura 3).

A los seis meses de seguimiento no hubo hospitalizaciones ni muertes.

La calidad de vida medida a través del cuestionario de Minnesota mostró una modificación positiva con significancia estadística, mientras que no hubo diferencias en la adherencia al tratamiento durante el seguimiento (tabla 2).

Discusión

Hasta donde sabemos, este pequeño ensayo constituye la primera experiencia locorregional que valora parámetros de efectividad, seguridad y adherencia al tratamiento con eplerenona en pacientes con ICFer. Los cambios que observamos en el perfil hemodinámico no invasivo estuvieron caracterizados por un aumento de la FEVI, del GC y el ICa asociados a una disminución de la RVS.

La valoración hemodinámica mediante ecocardiografía Doppler en la ICFer es un método factible

Tabla 1. Características basales de la población de estudio.

Variable	FR (n)
Sexo masculino	0,73 (19)
Edad promedio en años (media \pm DE)	$66,3 \pm 9,7$
Antecedente de IAM con elevación del segmento ST	0,81 (21)
Diabetes mellitus	0,23 (6)
Dislipemia	0,54 (14)
Hipertensión arterial	0,69 (18)
Tabaquismo	0,04 (1)
Extabaquismo	0,69 (18)
AOS	0,04 (1)
Alcoholismo	0,12 (3)
IMC (kg peso/m ²)	
<18,5: bajo peso	0,04 (1)
18,5-25: peso normal	0,23 (6)
25-30: sobrepeso	0,27 (7)
30-35: obesidad	0,35 (9)
>35: obesidad mórbida	0,12 (3)
ERC	0,27 (7)
Internaciones	0,54 (14)
Promedio de internaciones por paciente	1,5
CF NYHA	
I	0,38 (10)
II	0,58 (15)
III	0,04 (1)
Tratamiento farmacológico	
IECA o ARA II	1,00 (26)
Dosis diaria enalapril en mg (media \pm DE)	$34,50 \pm 9,1$
Dosis diaria losartán en mg (media \pm DE)	$37,5 \pm 17,7$
Betabloqueantes	1,00 (26)
Dosis diaria de bisoprolol en mg (media \pm DE)	$11,9 \pm 6,6$
Dosis diaria de carvedilol en mg (media \pm DE)	$44,4 \pm 22,5$
Diuréticos	0,62 (16)
Dosis diaria de furosemide en mg (media \pm DE)	$45,0 \pm 20,0$

FR: frecuencia relativa; DE: desvío estándar; IAM: infarto agudo de miocardio; AOS: apnea obstrutiva del sueño; IMC: índice de masa corporal; ERC: enfermedad renal crónica; CF NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II; ARA II: antagonistas del receptor de angiotensina II; mg: miligramos.

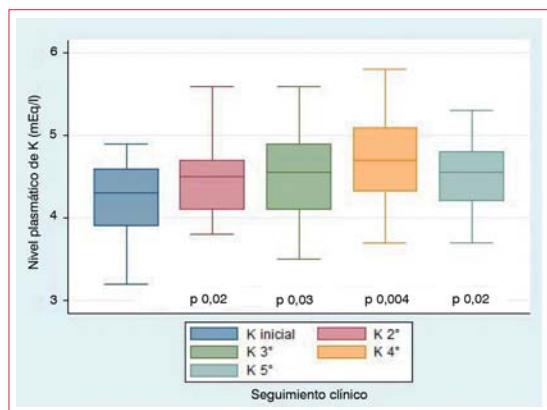


Figura 2. Evolución del K plasmático durante el seguimiento. El ascenso en los niveles plasmáticos de K se observó en todos los controles respecto a la determinación inicial, desde el primer control bajo tratamiento (K 2°) a la semana de seguimiento, siendo máximo en el cuarto control a los tres meses de iniciar eplerenona (K 4°), para luego estabilizarse.

K inicial: concentraciones plasmáticas de potasio basales previas al inicio del tratamiento; K 2°: concentraciones plasmáticas de potasio a la semana de iniciar eplerenona; K 3°: concentraciones plasmáticas de potasio al mes; K 4°: concentraciones plasmáticas de potasio a los tres meses; K 5°: concentraciones plasmáticas de potasio a los seis meses.

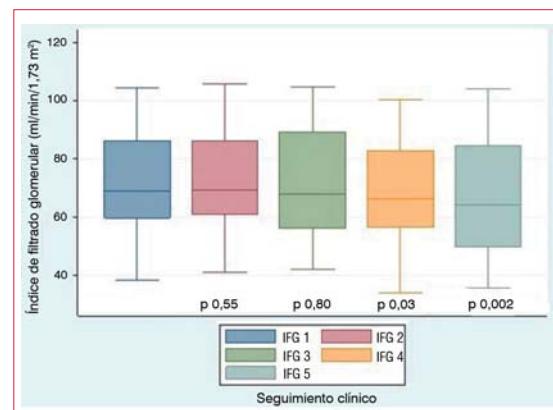


Figura 3. Evolución del filtrado glomerular durante el seguimiento. A diferencia del aumento de las concentraciones plasmáticas de K, que se producen desde el inicio del tratamiento con eplerenona, la caída del filtrado glomerular se observa a partir del cuarto control de seguimiento (tres meses luego de iniciar eplerenona).

IFG 1: índice de filtrado glomerular previo al inicio de eplerenona; IFG 2: índice de filtrado glomerular a la semana de inicio de eplerenona; IFG 3: índice de filtrado glomerular al mes; IFG 4: índice de filtrado glomerular a los 3 meses; IFG 5: índice de filtrado glomerular a los 6 meses.

que permite obtener medidas indirectas de monitoreo terapéutico no invasivo, siendo útil en el ajuste de la medicación. A los efectos de este estudio, los índices obtenidos representaban parámetros de efectividad terapéutica a mediano plazo⁽¹³⁻¹⁵⁾. Por otro lado, se reconoce ampliamente que la FEVI es un índice funcional que está estrechamente vinculado con parámetros “duros” como la mortalidad en la IC⁽¹⁶⁾.

Si bien la mejoría en el perfil hemodinámico que comprobamos podría explicarse por las acciones a nivel renal de los ARM, el hecho de no observarse variaciones en la presión arterial o el peso corporal podría sugerir un beneficio neto de eplerenona debido a efectos cardioprotectores directos.

Las investigaciones llevadas a cabo en animales señalan que el efecto deletéreo cardiovascular de la aldosterona se asocia con un aumento del estrés oxidativo, desarrollo de disfunción endotelial, necrosis y fibrosis miocárdicas, entre otros^(17,18). Por lo tanto, los efectos beneficiosos que se logran con el bloqueo de su acción podrían ser más marcados en el contexto de la patología ateromatosa y en vinculación directa con el IAM, dado el marcado aumento de la aldosterona en esta última situación⁽¹⁹⁻²¹⁾. En humanos, las evidencias sobre los beneficios hemodinámicos de eplerenona son contradictorias. A partir de la medición de los volúmenes de fin de sístole y diástole ventriculares, Udelson y colaboradores no lograron demostrar una mejoría del remodelado ventricular en 226 pacientes con ICFer le-

ve/moderada que recibían eplerenona. Un metaanálisis publicado por Hu y colaboradores, que incluyó los resultados de este y otros siete estudios que valoraban el efecto de los ARM en la ICFer, detectó una mejoría en la mortalidad, la tasa de hospitalizaciones, la FEVI y los volúmenes ventriculares como medidas indirectas del remodelado ventricular. Sin embargo, la heterogeneidad y el mayor peso de algunos estudios sobre otros limitan la extrapolación de estos hallazgos⁽²³⁾. El resultado de otro metaanálisis, publicado por Phelan y colaboradores, que incluyó 1.575 pacientes de 14 ensayos clínicos, arrojó que el tratamiento prolongado con ARM se asoció con una mejoría significativa del perfil hemodinámico con aumento de la FEVI, independientemente de la capacidad funcional al inicio de la terapia⁽²⁴⁾. Nuestros hallazgos están en consonancia con dichos resultados, pudiendo generar la hipótesis de que existe una mejoría adicional del perfil hemodinámico asociada al uso crónico de eplerenona como parte del arsenal terapéutico de la ICFer, en especial en pacientes con cardiopatía isquémica subyacente.

A diferencia del estudio de Udelson y colaboradores, en nuestra experiencia el uso de eplerenona se asoció con una mejoría en la calidad de vida. Estos cambios constituyen un aspecto importante en el tratamiento de las afecciones crónicas como la ICFer, y deben ser evaluados sistemáticamente en el seguimiento. Por desgracia, los grandes ensayos clínicos no analizan el impacto de estos agentes en esta dimensión. Así, en el EMPHASIS los investiga-

Tabla 2. Resultados primarios en las variables de interés relacionadas con efectividad, seguridad, tolerabilidad y adherencia a eplerenona.

Parámetros de efectividad	Inicial	Final	Valor de <i>p</i>
CF NYHA			0,07
I	0,38	0,65	
II	0,58	0,31	
III	0,04	0,04	
METS en PEG	5,6 ± 1,6	6,1 ± 1,9	0,14
NT-proBNP (mediana e intervalo intercuartílico) (pg/ml)	587,7 (215,0-836,0)	469,0 (212,0-972,6)	0,85
FEVI (%)	29,4 ± 7,2	32,0 ± 7,4	0,02*
Área AI (cm ²)	28,2 ± 9,9	26,2 ± 7,0	0,20
Patrón de llenado del VI			0,97
No interpretable	0,16	0,17	
Normal	0,08	0,04	
Relajación prolongada	0,44	0,41	
Pseudonormal	0,16	0,25	
Restrictivo	0,16	0,13	
GC (l/min)	4,1 ± 1,1	4,9 ± 1,0	0,0007*
ICa (l/min/m ²)	2,18 ± 0,61	2,63 ± 0,64	0,0009*
RVS (dinas.s/cm ⁵)	1669,8 ± 544,2	1248,4 ± 350,6	0,01*
<i>Parámetros de seguridad</i>			
IFG (ml/min/1,73 m ²)	71,2 ± 18,1	66,8 ± 20,3	0,01*
K (mEq/l)	4,3 ± 0,4	4,6 ± 0,4	0,02*
PAS (mmHg)	114 ± 4,0	107,3 ± 3,8	0,15
PAD (mmHg)	67,2 ± 2,6	66,3 ± 2,9	0,79
Peso (kg)	83,6 ± 18,8	83,4 ± 18,8	0,73
<i>Parámetros de tolerabilidad</i>			
Cuestionario de Minnesota (mediana e intervalo intercuartílico)	17,5 (12,0-29,0)	10,0 (6,0-17,0)	0,02*
<i>Parámetros de adherencia</i>			
Escala de Morisky Green (FR)	1	0,8	0,25

* Resultados estadísticamente significativos.

CF NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; METS: equivalentes metabólicos; PEG: prueba ergométrica graduada; NT-proBNP: fracción NT terminal del péptido natriurético tipo B; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo; GC: gasto cardíaco; ICa: índice cardíaco; RVS: resistencia vascular sistémica; IFG: índice de filtrado glomerular; K: concentración plasmática de potasio; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; FR: frecuencia relativa.

dores no reportaron los impactos de la terapia con eplerenona sobre la calidad de vida. Aunque el EPHESES incluye un subestudio de calidad de vida basado en esta misma cohorte, los scores se aplicaron más como herramientas para analizar la relación costo-beneficio de la terapia crónica que como un resultado (*outcome*) en sí mismo^(25,26).

En relación con la seguridad, encontramos que tanto la función renal como las concentraciones séricas de K empeoraron tras el tratamiento. Si bien estos hallazgos no mostraron trascendencia clínica, ya que

en términos generales la terapia fue bien tolerada y solo se requirió la suspensión transitoria del fármaco en un caso, los mismos subrayan la importancia de monitorizar estrictamente la función renal y la concentración de K en plasma durante la terapia crónica con ARM. En tal sentido, debemos recordar la evaluación hecha por Juurlink y colaboradores sobre la prescripción de la espironolactona antes y después del ensayo RALES, encontrando que la prescripción se cuadruplicó luego de la publicación del estudio y con ello también lo hicieron las tasas de hospitalización y las

muertes vinculadas a la hiperpotasemia⁽²⁷⁾. A la luz de estas evidencias internacionales relacionadas con el uso de eplerenona y ante la mayor disponibilidad local de ésta, sería interesante comparar los efectos clínicos de ambos agentes.

No encontramos cambios sustanciales en la adherencia al tratamiento con eplerenona antes y después de los seis meses de seguimiento. Este hecho cobra especial importancia si se considera que el tratamiento con eplerenona no determina mejoría sintomática inmediata. El seguimiento en una policlínica especializada, donde se aborda al paciente desde una perspectiva integral, seguramente contribuya al alto porcentaje de adherencia al tratamiento y al cumplimiento de los controles evolutivos en nuestra cohorte de pacientes^(28,29).

Pensamos que el estricto seguimiento prospectivo y la escasa pérdida de datos de los pacientes incluidos son fortalezas de nuestra experiencia, más aún en un contexto clínico-asistencial público sin financiación externa. Sin desmedro de estas fortalezas, asumimos que nuestra experiencia adolece de ciertas limitaciones. Las principales debilidades son inherentes a una experiencia preliminar de la práctica clínica real, con una muestra limitada de pacientes que provienen de un único centro. Esto impide la generalización de los resultados, disminuye la capacidad para encontrar diferencias pre y postratamiento en algunas variables e impide comparar los impactos clínicos, estructurales y hemodinámicos de eplerenona en diferentes subpopulationes de pacientes con ICFer. Además, por carecer de un grupo control, siendo cada paciente su propia comparación, no fue posible evaluar los cambios hemodinámicos relacionados con el resto de la terapia farmacológica crónica. Finalmente, debe tenerse en cuenta que en Uruguay no se realizan estudios comparativos de bioequivalencia entre diferentes presentaciones comerciales de eplerenona. Nuestro trabajo valoró el uso local de este medicamento en condiciones de práctica clínica real, donde el cambio de marca comercial según disponibilidad suele ser una práctica tan frecuente como desgraciada. Por lo tanto, el uso de diferentes presentaciones comerciales de eplerenona representa una limitación adicional a la hora de interpretar los resultados.

Conclusiones

En pacientes con ICFer de etiología isquémica con IAM previo, el tratamiento con eplerenona se asoció a una optimización en el perfil hemodinámico y mejoría en la calidad de vida, con buen perfil de seguridad y elevada adherencia al tratamiento a mediano plazo. Mediante series más extensas y seguimiento más pro-

longado, deben evaluarse los efectos de eplerenona en otras etiologías de ICFer diferentes a la isquémica.

Contribución de autores: todos los autores contribuyeron por igual en la realización del trabajo.

Bibliografía

1. **Mosterd A, Hoes AW.** Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93(9):1137-46. doi: 10.1136/ hrt.2003.025270 <https://doi.org/10.1136/heart.2003.025270>
2. **Mann DL, Bristow MR.** Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation* 2005;111(21): 2837-49. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.104.500546
3. **Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al.** 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Hear J.* 2016;37(27):2129-200. doi: 10.1093/euroheartj/ehw128
4. **Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al.** 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128(16):e240-327. doi: 10.1161/ CIR.0b013e31829e8807
5. **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. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001
6. **Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al.** Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14): 1309-21. doi: 10.1056/NEJMoa030207
7. **Zannad F, McMurray J JV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al.** Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492
8. **Parthasarathy HK, Macdonald T.** Review: Aldosterone antagonists. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2008; 8(5):215-9.
9. **Organización Mundial de la Salud.** Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales (Internet). Ginebra: OMS; 2002 (consulta: 22 Ene 2019). Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4874s/s4874s.pdf>

10. **Alvarez P, Ormaechea G, Ricca R.** Unidad de Insuficiencia Cardíaca. Breve reseña del tema y evaluación de gestión de la primera unidad de insuficiencia cardíaca pública del Uruguay (grupo UMIC). *Archivos de Medicina Interna* 2009;31 (1): 11-17
11. **Garin O, Soriano N, Ribera A, Ferrer M, Pont Á, Alonso J, et al.** Validación de la versión española del Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(3):251-9. doi: 10.1157/13116652
12. **Shalansky SJ, Levy AR, Ignaszewski AP.** Self-reported Morisky Score for Identifying Nonadherence with Cardiovascular Medications. *Ann Pharmacother.* 2004;38(9):1363-8. doi: 10.1345/aph.1E071
13. **Florio L, Vignolo G, Centurión R, Manfredi A, Cuña E.** Factibilidad de la valoración hemodinámica ecocardiográfica no invasiva en la insuficiencia cardíaca crónica. *Rev Urug Cardiol.* 2006; 21(2): 117-23.
14. **Florio L, Vignolo G, Centurión R, Pouso J.** Cálculo de resistencia vascular sistémica por ecocardiografía en la insuficiencia cardíaca crónica: una herramienta para optimizar la dosis de IECA y ARA II. *Insuficiencia Cardíaca* 2006;7: 2-9.
15. **Traversi E.** Non-invasive evaluation of the hemodynamic profile in patients with heart failure: estimation of cardiac output. *Ital Heart J Suppl.* 2000;1(10): 1334-8.
16. **Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, et al.** Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87 Suppl 6:SI5-16.
17. **Suzuki G, Morita H, Mishima T, Sharov VG, Todor A, Tanhehco EJ, et al.** Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation* 2002;106(23):2967-72. doi:10.1161/01.cir.0000039104.56479.42
18. **Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE.** Central regulation of blood pressure by the mineralocorticoid receptor. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;350(2): 289-98. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.005
19. **Beygui F, Collet J-P, Benoliel J-J, Vignolles N, Dumaine R, Barthelemy O, et al.** High plasma aldosterone levels on admission are associated with death in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2006;114(24): 2604-10. doi: 10.1161/circulationaha.106.634626
20. **Palmer BR, Pilbrow AP, Frampton CM, Yandle TG, Skelton L, Nicholls MG, et al.** Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2008;29(20):2489-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehn383
21. **Beygui F, Montalescot G, Vicaut E, Rouanet S, Van Belle E, Baulac C, et al.** Aldosterone and long-term outcome after myocardial infarction: A sub-study of the french nationwide Observatoire sur la Prise en charge hospitalière, l'Evolution à un an et les caractéristiques de patients présentant un infarctus du myocarde avec ou sans onde Q (OPERA) study. *Am Heart J.* 2009;157(4):680-7. doi: 10.1016/j.ahj.2008.12.013
22. **Udelson JE, Feldman AM, Greenberg B, Pitt B, Mukherjee R, Solomon HA, et al.** Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study evaluating the effect of aldosterone antagonism with eplerenone on ventricular remodeling in patients with mild-to-moderate heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Circ Heart Fail.* 2010;3(3):347-53. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.906909
23. **Hu L, Chen Y, Deng S, Du J, She Q.** Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(5):1202-12. doi: 10.1111/bcp.12012
24. **Phelan D, Thavendiranathan P, Collier P, Marwick TH.** Aldosterone antagonists improve ejection fraction and functional capacity independently of functional class: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2012;98(23):1693-700. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302178
25. **Chan PS, Soto G, Jones PG, Nallamothu BK, Zhang Z, Weintraub WS, et al.** Patient health status and costs in heart failure: insights from the Eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHESUS). *Circulation* 2009;119(3):398-407. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.820472
26. **Spertus JA, Tooley J, Jones P, Poston C, Mahoney E, Deedwania P, et al.** Expanding the outcomes in clinical trials of heart failure: the quality of life and economic components of EPHESUS (Eplerenone's neuroHormonal Efficacy and Survival Study). *Am Heart J.* 2002;143(4):636-42. doi:10.1067/mhj.2002.120775
27. **Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al.** Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med.* 2004;351(6):543-51. doi:10.1056/nejmoa040135
28. **Unverzagt S, Meyer G, Mittmann S, Samos F-A, Unverzagt M, Prondzinsky R.** Improving Treatment Adherence in Heart Failure. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(25):423-30. doi: 10.3238/arztebl.2016.0423
29. **Oosterom-Calò R, van Ballegooijen AJ, Terwee CB, te Velde SJ, Brouwer IA, Jaarsma T, et al.** Determinants of adherence to heart failure medication: a systematic literature review. *Heart Fail Rev.* 2013;18(4):409-27. doi: 10.1007/s10741-012-9321-3