

¿Todos los pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica conservada o levemente deprimida deben recibir antagonistas de la aldosterona?

Agonista

FELIPE A. MARTÍNEZ¹

Si aceptamos sólo los criterios de la “medicina basada en la evidencia” en el tema, sin dudas la respuesta correcta al interrogante que plantea la presente controversia es **no**. Pero en la práctica médica, además de “evidencias” científicas también tenemos en cuenta algunas “tendencias” científicas, especialmente cuando éstas son muy consistentes. Por ello voy a basar mi opinión desde estas dos perspectivas.

“ EVIDENCIAS ”

Los dos mayores estudios completados y publicados con antagonistas de la aldosterona son RALES (1, 2) (espironolactona *versus* placebo por encima de tratamiento habitual en pacientes con insuficiencia cardíaca III-IV) y EPHEsus (3, 4) (eplerenona *versus* placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca III-IV pos-IAM). En ambos casos, la Fey debía ser inferior al 40% al ingreso. Los dos estudios demostraron una disminución significativa de la morbimortalidad en el grupo de pacientes que recibió bloqueo de la aldosterona, y ubicaron a esta intervención terapéutica en un nivel de beneficios similar al de los IECA y los antagonistas de la angiotensina (Figuras 1 y 2). Un importante número de subestudios y estudios relacionados, a pequeña escala, ratificaron los resultados descriptos en RALES y EPHEsus. Uno de los que tuvo mayor impacto bibliográfico fue un análisis retrospectivo de este último, sobre la mortalidad en los primeros 30 días (5) (Figura 3). En tan corto período se comprobó que ya había una disminución significativa de la mortalidad total y cardiovascular en los pacientes tratados con eplerenona. Esto impulsó la recomendación del uso de antagonistas de la aldosterona en la falla de bomba pos-IAM en las guías terapéuticas de las principales sociedades científicas internacionales. (6)

Simultáneamente, numerosas publicaciones informaron el crecimiento y afianzamiento de la utilización del bloqueo aldosterónico en la insuficiencia cardíaca por parte de los médicos en la mayoría de los países del mundo. (7, 8)

Sin dudas, la *evidencia científica* del beneficio quedó confirmada por la *evidencia práctica*.

“ TENDENCIAS ”

Es un precepto en medicina afirmar que “prevenir es mejor que tratar”. La insuficiencia cardíaca es sólo una parte del continuo cardiovascular, y es precedida por etapas en las que un conjunto de mecanismos conduce al progresivo deterioro orgánico con la consiguiente aparición de disfunción miocárdica. Ésta, como es bien conocido, será predominantemente sistólica o diastólica de acuerdo con la etiología, las características del paciente y varios otros factores condicionantes. Hay “tendencias” y “evidencias” que demuestran que los antagonistas de la aldosterona son claramente beneficiosos en inhibir esos mecanismos deletéreos que conducen a la falla cardíaca. Entre los efectos más importantes están:

1. *Efecto antiinflamatorio*: la aldosterona ejerce un potente efecto proinflamatorio sobre la pared vascular, lo cual contribuye a la remodelación y la disfunción. Por lo tanto, es lógico que se haya demostrado que el bloqueo de la hormona inhibe dicho proceso. (9, 11)
2. *Efecto antifibrótico*: la potente acción proliferativa de la aldosterona promueve un aumento y la alteración de los depósitos de colágeno y tejido fibroso. Esto tiene un papel crucial en el comienzo de la disfunción miocárdica, tanto sistólica como diastólica. Hay evidencia consistente de que antagonizando la hormona y esos mecanismos dañinos, se frena y hasta se evita el deterioro estructural y funcional de la fibra miocárdica. (10, 12, 13). Más aún, trabajos recientes han demostrado que los niveles elevados de aldosterona, genéticamente condicionados, ya producen alteraciones en los cardiomiocitos neonatales; por lo tanto, es probable que ello indique que el inicio de la disfunción es muy precoz, y la necesidad de la intervención farmacológica también.
3. *Efecto antiaterosclerótico*: es la consecuencia de lo anterior más otros mecanismos que mejoran la disfunción endotelial. (14) Además, otros trabajos recientes demuestran acciones inhibitorias de los antialdosterónicos sobre los ateromas y sus complicaciones. (15,16) Hoy, la mayoría de los casos de disfunción miocárdica son de etiología ate-

¹ Profesor Titular de Medicina Interna, Universidad Nacional de Córdoba
Director de la Fundación Rusculedda

rosclerótica y, por lo tanto, el tratar este proceso debería convertirse en una justificación de su indicación en todas las etapas del deterioro cardíaco, sin importar el grado ni el tipo.

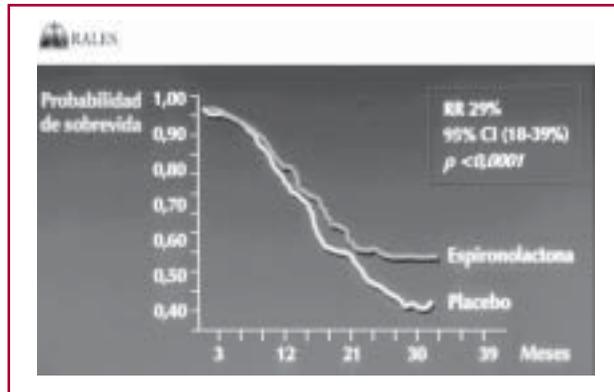


Fig. 1. Estudio Rales. Reducción de la mortalidad total.

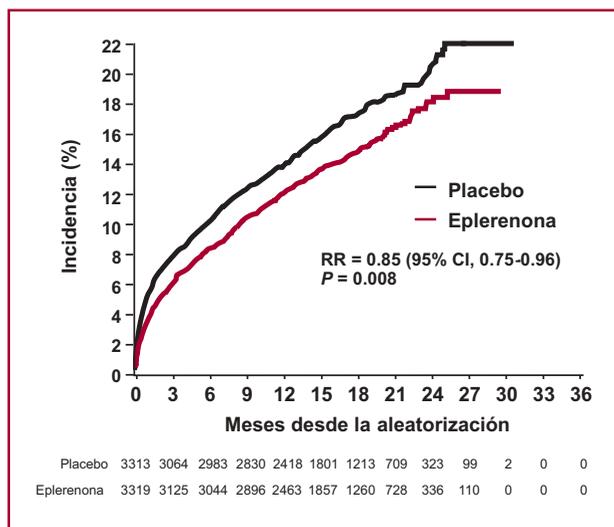


Fig. 2. Estudio EPHEMUS. Mortalidad total.

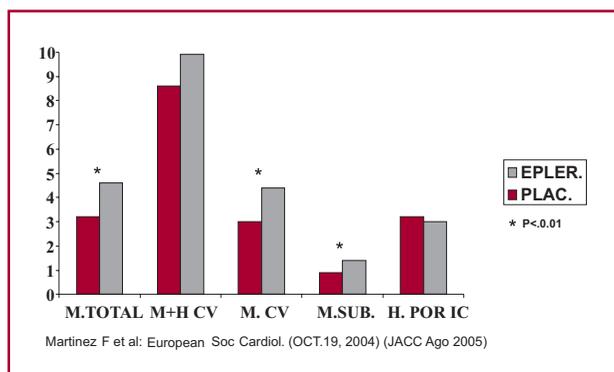


Fig. 3. Efecto de la eplerenona en la mortalidad a los 30 días pos-IAM

Estos beneficios constituyen una consistente tendencia y un lógico argumento para pensar que la intervención con antagonistas de la aldosterona es efectiva en las fases precoces de la disfunción cardíaca, y probablemente son una de las principales causas de los resultados positivos encontrados en RALES y EPHEMUS con pacientes portadores de daño miocárdico más avanzado.

A estos conceptos debemos añadir los excelentes objetivos terapéuticos logrados con espironolactona y eplerenona en pacientes con hipertensión arterial, una de las vías más conducentes a disfunción miocárdica, predominantemente diastólica. (17-18)

Se encuentran en marcha dos grandes estudios multicéntricos que probablemente aclararán de manera contundente el espectro de indicación de estas drogas. Uno es el estudio TOPCAT, con espironolactona versus placebo, que incluye pacientes con insuficiencia cardíaca y Fey mayor del 40%. El otro es EMPHASIS, con eplerenona versus placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca de grado I-II.

CONCLUSIÓN

Si bien no hay evidencia de que ya debamos indicar antagonistas de la aldosterona en todo tipo y grado de insuficiencia cardíaca, hay creciente y consistente tendencia de que ello tiene un basamento científico racional.

Los estudios TOPCAT y EMPHASIS muy probablemente convertirán esas tendencias en claras evidencias.

BIBLIOGRAFÍA

- 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;341:709-17.
- Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). Am J Cardiol 1996;78:902-7.
- Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, et al. The EPHEMUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. Cardiovasc Drugs Ther 2001;15:79-87.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309-21.
- Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorghide M, Aschermann M, et al; EPHEMUS Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. J Am Coll Cardiol 2005;46:425-31.
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al; American College of Cardiology; American Heart Association; Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-

executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:671-719.

7. McMurray J. Practical recommendations for the use of ACEI, Bbs, ARBs an aldosterone antagonists in heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:718-21.

8. Sligl W, McAlister FA, Ezekowitz J, Armstrong PW. Usefulness of spironolactone in a specialized heart failure clinic. *Am J Cardiol* 2004;94:443-7.

9. Brilla CG, Pick R, Tan LB, Janicki JS, Weber KT. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res* 1990;67:1355-64.

10. Lombes M, Farman N, Bonvalet JP, Zennaro MC. Identification and role of aldosterone receptors in the cardiovascular system. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000;61:41-6.

11. Duprez DA, De Buyzere ML, Rietzschel ER, Taes Y, Clement DL, Morgan D, et al. Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. *Eur Heart J* 1998;19:1371-6.

12. Delyant J, Myles K, Funder J. Eplerenone (SC-66110), a highly selective aldosterone antagonist. *Am J Hypertens* 1998;11:94A.

13. de Gasparo M, Joss U, Ramjoue HP, Whitebread SE, Haenni H, Schenkel L, et al. Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:650-6.

14. de Gasparo M, Whitebread SE, Preiswerk G, Jeunemaitre X, Corvol P, Menard J. Antialdosterones: incidence and prevention of sexual side effects. *J Steroid Biochem* 1989;32:223-7.

15. Rocha R, Chander P, Zuckerman A, Stier C. Role of mineral corticoids in renal injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1998;32:598 (abstract).

16. Stier C, Chander P, Mullen D, Lesnik G, Rocha R. Eplerenone lessens blood pressure elevation in non-salt-loaded stroke-prone hypertensive rats. *Am J Hypertens* 1999;12:113A.

17. Rocha R, Stier CT Jr, Kifor I, Ochoa-Maya MR, Rennke HG, Williams GH, et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology* 2000;141:3871-8.

18. Ward MR, Kanellakis P, Ramsey D, Funder J, Bobik A. Eplerenone suppresses constrictive remodeling and collagen accumulation after angioplasty in porcine coronary arteries. *Circulation* 2001;104:467-72.

Antagonista

JORGE THIERER^{MTSAC}

Considerada durante años un efector de la angiotensina II, limitada su importancia a los cuadros de insuficiencia cardíaca con falla derecha predominante, antagonizada sólo cuando la furosemda o las tiazidas parecían fracasar en la resolución de cuadros congestivos de significación, la aldosterona demostró en los últimos años que no es una figura de reparto en la fisiopatología de la falla de bomba. Sus efectos son múltiples, y todos de importancia: (1, 2) retención de sodio, pérdida de potasio y magnesio, embotamiento de los barorreceptores carotídeos, disminución de la sensibilidad barorrefleja y de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, con la facilitación concomitante de arritmia ventricular, (3) génesis de un estado inflamatorio intersticial y perivascular que se traduce en fibrosis miocárdica y disfunción diastólica, incremento de la resistencia a la insulina con disfunción endotelial. De allí que la aldosterona sea central a la hora de explicar las diferentes formas y causas de muerte en insuficiencia cardíaca: empeoramiento hemodinámico, muerte súbita, eventos coronarios.

El uso de antagonistas de la aldosterona es indiscutido en el contexto de la insuficiencia cardíaca con deterioro franco de la función ventricular y clase funcional avanzada. El estudio RALES (4) demostró que en ese contexto la espirolactona disminuye la mortalidad y la internación por insuficiencia cardíaca. De igual modo, el estudio EPHEBUS (5) mostró en pa-

cientes pos-IAM con Fey menor del 40%, diabéticos o que hubieran presentado insuficiencia cardíaca que la eplerenona mejora el pronóstico. Los resultados de ambos estudios han llevado a resaltar el papel que la aldosterona tiene en la génesis y la progresión de la falla cardíaca.

Visto el éxito del tratamiento instituido en pacientes graves y habida cuenta de las bases fisiopatológicas citadas surgen, lógicos, los interrogantes: ¿por qué esperar a que el paciente con disfunción sistólica severa esté en clase funcional avanzada?; ¿por qué, si la aldosterona tiene que ver con la progresión de la enfermedad, tratar sólo a los pacientes con marcada disfunción sistólica?; y por último, ¿por qué limitarse a la disfunción sistólica, si la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen función sistólica conservada, pero en la génesis de su cuadro la disfunción diastólica vinculada a la hipertensión y la fibrosis miocárdica desempeña un papel fundamental?

Evidencia limitada de estudios fisiopatológicos o clínicos con poca cantidad de pacientes sostienen esta postura.

Estudios en animales de laboratorio con infartos pequeños sin disfunción sistólica significativa muestran mejoría de la función diastólica y del contenido de colágeno, así como de la elasticidad vascular en los tratados con espirolactona o eplerenona, comparadas con el placebo. (6)

Estudios con inhibidores de la enzima convertidora o antagonistas de la angiotensina II muestran efectos de reducción de fibrosis y mejoría de la función diastólica en pacientes hipertensos. (7) Mottram y colaboradores, en 30 hipertensos con fracción de eyección normal y disfunción diastólica en el ecocardiograma, revelan que el uso de espironolactona también se traduce en mejoría de los parámetros paraclínicos. (8)

¿Habrá un efecto franco de adición al agregar antagonistas de aldosterona en pacientes similares a los descritos, ya tratados con IECA o antagonistas de la angiotensina II? Así parece. En el estudio 4 E, el tratamiento con eplerenona o enalapril en hipertensos con hipertrofia ventricular produjo igual magnitud de reducción de la masa ventricular y efecto antihipertensivo, así como en la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, pero la combinación de ambos generó los mejores resultados. (9)

Y sin embargo, no hay aún argumentos de peso para justificar un uso liberal de antagonistas de la aldosterona en pacientes con disfunción sistólica leve o función conservada.

Veamos.

1) *No hay una indicación formal de las sociedades de cardiología más importantes del mundo.*

De hecho, en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología actualizadas en 2005 sólo se indica el uso de estas drogas como clase I, nivel de evidencia B, en pacientes similares a los de RALES (CF III-IV) o EPHEBUS (pos-IAM con Fey baja y diabetes, o clínica de insuficiencia cardíaca); y en el apartado de tratamiento de la insuficiencia cardíaca con función conservada, las recomendaciones abundan en "puede" más que en "debe", y los antagonistas de la aldosterona ni siquiera son mencionados. (10) Y en las guías americanas, su uso "... es razonable en pacientes seleccionados con síntomas moderados a severos y Fey reducida en quienes se pueda monitorizar cuidadosamente la función renal y la potasemia" (indicación de clase I, nivel de evidencia B). En la insuficiencia cardíaca con función preservada, sólo son indicación de clase I el control de la hipertensión de acuerdo con las guías publicadas, de la respuesta ventricular en la FA, y el uso de diuréticos para aliviar síntomas de congestión; el uso de drogas específicas para aliviar los síntomas de insuficiencia cardíaca es clase IIb con nivel de evidencia C, y vuelven a estar ausentes los antagonistas de la aldosterona como opción para tener en cuenta. (11)

2) *En el mundo real, la indicación liberal de espironolactona se asocia con una tasa de efectos adversos superior a la de los ensayos aleatorizados.*

La indicación de espironolactona se hace muchas veces en condiciones inapropiadas. En un registro de Medicare de 2000-2001, el 23% de los pacientes con potasemia superior a 5 mEq/L, el 14% de los pacientes con creatinina superior a 2,5 mg/dl y el 17% de pacientes con *clearance* calculada inferior a 30 ml/min/1,73 m² fueron medicados con espironolactona. (12)

Un estudio caso-control (13) señala una incidencia de efectos adversos graves de poco más del 7%. ¿Cuáles son los predictores de efectos adversos con el uso de espironolactona?

Los pacientes que presentan hiperpotasemia son 10 años mayores que los controles, con síntomas menos severos, mayor prevalencia de diabetes, valores de potasio plasmático basal mayores, menor necesidad de suplementos de potasio y mayor prevalencia de tratamiento con betabloqueantes. Es claro que los pacientes con menos sintomatología tienen menor activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, valores de aldosterona plasmáticos menores y, por lo tanto, potasemia algo mayor. De igual modo, la diabetes se asocia con hipoaldosteronismo hiporreninémico y el uso de betabloqueantes, con ligera elevación de la potasemia. Los ancianos, con menor superficie corporal y secreción tubular de potasio, pueden ser más sensibles a dosis menores de espironolactona para presentar complicaciones.

Los pacientes que presentan deterioro de la función renal por espironolactona son más añosos, con función renal basal algo peor (creatinina 0,3 mg/dl mayor), menor superficie corporal y mayor consumo de antiinflamatorios no esteroides y tiazidas.

En un análisis retrospectivo reciente de los Veteranos (14) se ve que la incidencia de hiperpotasemia y de disfunción renal con el uso de espironolactona es mayor que la comunicada en los estudios aleatorizados. A una tercera parte de los pacientes no se les realiza ningún estudio de laboratorio en los siguientes 3 meses de haber empezado a recibir espironolactona. De los pacientes seguidos con control de laboratorio, el 15% presenta hiperpotasemia y el 6%, hiperpotasemia severa. El 9% desarrolla insuficiencia renal y de ellos la mitad presenta hiperpotasemia. El riesgo de presentar hiperpotasemia en el seguimiento es del 35% en los pacientes con creatinina por arriba de 1,5 mg/dl, frente al 9% en los que tienen menos, y del 30% si se excluye a los pacientes con creatinina superior a 2,5 mg/dl. En aquellos con valores superiores a 2,5 mg/dl hay hiperpotasemia en más del 60% de los casos. El uso de betabloqueantes puede contribuir a favorecer la hiperpotasemia al disminuir la secreción de renina.

Tal vez la publicación que generó mayor alerta entre nosotros fue la que analizó la tasa de prescripción de espironolactona en Ontario tras la publicación del estudio RALES y su consecuencia. (15) Considerando a la población mayor de 65 años dada de alta tras una internación por insuficiencia cardíaca bajo tratamiento con IECA, se verificó un aumento de la prescripción de espironolactona de aproximadamente 30 por mil hasta 1999 (año de la publicación) a casi 150 por mil en 2001; los pacientes así tratados eran en promedio 13 años mayores que los del estudio RALES. Paralelamente, la tasa de internación por hiperpotasemia creció de entre 3 y 4 por mil hasta 1999 al 11 por mil en 2001; y la mortalidad de los internados por esa causa subió de 0,3 a 2 por mil. Si

bien paralelamente hubo un aumento de la prescripción de betabloqueantes, que podrían explicar parcialmente la elevación del potasio, en el análisis multivariado este fenómeno no influyó en los hechos citados. Un análisis similar se realizó entre los pacientes que estuvieran tratados con IECA, independientemente de que hubieran sido internados por insuficiencia cardíaca, es decir, considerando pacientes menos graves. Aunque con tasas de incidencia menores, los hechos se repitieron: la prescripción de espirolactona creció de 12 a 32 por mil; la internación por hiperpotasemia subió de 1 a 2,8 por mil y la mortalidad asociada, de 0,2 a 0,4 por mil. Lo realmente llamativo es que ni la tasa de readmisión por insuficiencia cardíaca ni la mortalidad total se modificaron significativamente tras la publicación del estudio. Entre las causas de este exceso de hiperpotasemia podemos citar la falta de determinaciones basales, la falta de controles de laboratorio una vez instituido el tratamiento, la no consideración de factores que pueden favorecer la aparición de disfunción renal, el uso de suplementos orales de potasio y la extensión del tratamiento a pacientes en los cuales los beneficios no fueron probados.

3) *Los pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica leve o función sistólica conservada plantean problemas diagnósticos y son los más propensos a presentar los efectos adversos mencionados.*

¿Por qué? Porque por su mayor edad y mayor prevalencia de patologías concomitantes (anemia, depresión, enfermedad pulmonar, hepática, tiroidea, enfermedad venosa, obesidad, desacondicionamiento periférico) los síntomas de insuficiencia cardíaca pueden ser inespecíficos. (16) El diagnóstico de insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada sigue siendo un desafío. La falta de criterios diagnósticos claros, tanto clínicos como de métodos complementarios, el empleo de valores de corte de Fey diferentes, el hecho de estudiar poblaciones disímiles, explica la notoria disparidad en las cifras de incidencia y prevalencia. De allí que se corra entonces tanto el riesgo de subregistrarla como de hacer el diagnóstico erróneo en pacientes que no la padecen. (17)

Hecha esta salvedad, supongamos ahora que estamos frente a una población diagnosticada correctamente. Los pacientes con insuficiencia cardíaca y mejor función ventricular son más añosos y con mayor prevalencia de sexo femenino; (18) tienen por ende más frecuentemente disfunción renal, aun con valores de creatinina presuntamente "normales". A ello se suman el mayor riesgo de empeoramiento con el uso de tiazidas o inhibidores de la enzima convertidora, una homeostasis más azarosa con deterioro de la capacidad de preservar volúmenes intravasculares adecuados (disminución de la ingesta de líquidos, diarreas, malabsorción, trastornos alimentarios) y un uso más frecuente de AINE por diferentes razones: cuestiones de índole cultural, patología osteoarticular y dolores crónicos, etc. Son,

por lo tanto, más lábiles a cualquier intervención potencialmente nefrotóxica.

4) *En pocos ensayos clínicos aleatorizados se ha evaluado un tratamiento farmacológico específico en el contexto de la disfunción sistólica leve o la función ventricular conservada, y los resultados no son concluyentes.*

En el estudio CHARM Preserved (19) 3.023 pacientes con insuficiencia cardíaca y Fey > 40% fueron asignados a recibir candesartán o placebo, agregados al tratamiento prescripto por sus médicos de cabecera. Poco más de la mitad recibían betabloqueantes, un 19% IECA y el 11,6% espirolactona. En un seguimiento medio de 3 años, el 22% de los pacientes del grupo candesartán y el 24% de los asignados a placebo presentaron el punto final primario de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca. ¡Sólo dos eventos menos por cada 100 pacientes tratados en tres años! Y se trató de internaciones, no de mortalidad. Fue necesario recurrir a argucias estadísticas para que esa diferencia quedara en el borde mismo de la significación. ¿Hubiera sido efectivo el candesartán si todos los pacientes hubieran estado medicados con betabloqueantes y/o inhibidores de la enzima? Por analogía, ¿podrá la espirolactona agregar beneficio neto y clínicamente significativo a pacientes con disfunción sistólica leve o nula, adecuadamente tratados con diuréticos en la menor dosis útil y con la TA controlada? ¿Deberíamos considerar en estos pacientes los betabloqueantes o los IECA como drogas *sine qua non* al igual que en la disfunción sistólica significativa (en este caso, creo que a una tercera droga se le haría cuesta arriba ganarse un lugar) o, en determinadas circunstancias, los antagonistas de la aldosterona se podrían indicar en primer lugar? Los estudios que están en marcha con betabloqueantes, con perindopril, irbesartán y por supuesto que con espirolactona, (20) ¿darán una respuesta irrefutable? ¿Serán sus hallazgos, de ser positivos, trasladables para todos a la práctica cotidiana?

Es claro entonces que en algunos pacientes como los citados emplear antagonistas de la aldosterona será una opción. Por las razones expuestas y con los datos disponibles, disto de considerarlo un deber.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pitt B. The role of aldosterone blockade in patients with heart failure. *Heart Fail Rev* 2005;10:79-83.
2. Thohan V, Torre-Amione G, Koerner MM. Aldosterone antagonism and congestive heart failure: a new look at an old therapy. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:301-8.
3. Davies JI, Witham MD, Struthers AD. Autonomic effects of spironolactone and MR blockers in heart failure. *Heart Fail Rev* 2005;10:63-9.
4. 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;341:709-17.

5. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
6. Susic D, Varagic J, Ahn I, Matavelli L, Frolich E. Eplerenone improves coronary hemodynamics and reduces cardiac fibrosis in aging spontaneously hypertensive rats. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:482A.
7. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000;102:1388-93.
8. Mottram PM, Haluska B, Leano R, Cowley D, Stowasser M, Marwick TH. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2004;110:558-65.
9. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; 108:1831-8.
10. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
11. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1-82.
12. Masoudi FA, Gross CP, Wang Y, Rathore SS, Havranek EP, Foody JM, et al. Adoption of spironolactone therapy for older patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction in the United States, 1998-2001. *Circulation* 2005;112:39-47.
13. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S, Hildebrandt PR, Atar D. How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction during treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure? *J Card Fail* 2004;10:297-303.
14. Shah KB, Rao K, Sawyer R, Gottlieb SS. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:845-9.
15. 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;351:543-51.
16. Lien CT, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo ME. Heart failure in frail elderly patients: diagnostic difficulties, co-morbidities, polypharmacy and treatment dilemmas. *Eur J Heart Fail* 2002; 4:91-8.
17. Zile MR, Baicu CF, Bonema DD. Diastolic heart failure: definitions and terminology. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47:307-13.
18. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-9.
19. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.
20. Massie BM, Fabi MR. Clinical trials in diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47:389-95.

RÉPLICA DEL AGONISTA

Las opiniones de mi amigo Jorge Thierer merecen las siguientes observaciones:

1. Acepta que la aldosterona participa desde el comienzo en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca, y dice que “ya no es un actor de reparto” (*sic*). Por lo tanto, se infiere que su papel es importante y debería ser bloqueada lo más precozmente posible.
2. La “elevada tasa de efectos adversos” por “el uso liberal” (*sic*) de espironolactona que menciona es correcto. Pero le falta agregar que los mismos autores que cita han reconocido que los médicos que usaron “liberalmente” el bloqueo de la aldosterona pasaron en algunos casos ¡hasta ocho meses sin controlar el potasio!!! Y tampoco menciona que los estudios de mercado y farmacovigilancia en las mismas instituciones probaron no sólo un mantenimiento de la indicación más “liberal”, sino una contundente opinión favorable a los resultados del tratamiento en todo tipo de insuficiencia cardíaca.
3. Considerar a la “medicina basada en la evidencia” como “la única y absoluta verdad” hoy es cada vez menos aceptado en el mundo. Las “otras” evidencias, las de trabajos a menor escala, pero con resultados consistentes, y sobre todo la estadística real obtenida por encuestas de la práctica asistencial, elaboradas científicamente, también son consideradas por la bibliografía actual y hasta por los consensos y guías terapéuticas internacionales. Debemos tratar no sólo pacientes “de protocolo”, sino pacientes reales.

Pero tal vez la mejor forma de coincidir con Jorge Thierer es recordar sus palabras en dos de las últimas Mesas Redondas de Congresos Argentinos que hemos compartido. Palabras que están reflejadas en el final de su opinión que, ante la suma de “evidencias” sobre el uso de antagonistas de la aldosterona en la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca, se ve obligado a afirmar: “Está claro entonces que (el bloqueo de la aldosterona) será una opción” (*sic*).

Sin dudas, ésa es la razón principal para que él y yo hayamos aceptado entrar como investigadores del estudio EMPHASIS con eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca de grados I y II. Es muy probable que esto hará inútil esta controversia en pocos años.

Dr. Felipe A. Martínez

RÉPLICA DEL ANTAGONISTA

Es cierto que nuestra conducta médica cotidiana no se ciñe exclusivamente a la “evidencia”, si por tal se entiende la aplicación lisa, llana e irreflexiva de los

resultados de los estudios aleatorizados; por supuesto que la interpretación de lo leído, la discusión con los colegas sobre los caminos que se abren o clausuran, nuestra experiencia y la valoración de cada caso en particular nos hacen tomar diariamente decisiones no avaladas por grandes estudios. A veces acertamos, a veces no.

Coincido con el Dr. Felipe Martínez en que hay razones fisiopatológicas por las que el uso de los bloqueantes de la aldosterona podría extenderse a pacientes con disfunción sistólica leve y función conservada. Creo, sin embargo, que los beneficios obtenidos no serían tan evidentes como en el caso de pacientes con mayor deterioro de la función ventricular: la reducción del riesgo en términos absolutos sería menor, y mayor por lo tanto el número necesario de pacientes a tratar para obtener un beneficio consistente.

Como el empleo de estas drogas no es inocuo, y los pacientes de los que estamos hablando son justamente más propensos a presentar efectos adversos, es claro que hace falta evidencia más amplia para poder proponer esta conducta: ensayos clínicos en suficiente cantidad de pacientes representativos del mundo real, y con resultados que superen la mejoría de algún parámetro paraclínico, y que se traduzcan en mejor evolución: menor mortalidad o al menos reducción en el número de internaciones totales (de poco serviría disminuir el número de internaciones por insuficiencia cardíaca si aumentan en proporción similar las debidas a hiperpotasemia o disfunción renal).

De allí el cuidado a la hora de propugnarla en este contexto como conducta habitual.

Dr. Jorge Thierer