

# Eplerenona, un bloqueante selectivo de la aldosterona, en pacientes con disfunción ventricular izquierda tras infarto de miocardio

Bertram Pitt, M.D., Willem Remme, M.D., Faiez Zannad, M.D., James Neaton, Ph.D., Felipe Martinez, M.D., Barbara Roniker, M.D., Richard Bittman, Ph.D., Steve Hurley, B.S., Jay Kleiman, M.D., y Marjorie Gatlin, M.D., por los investigadores del Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study\*

## RESUMEN

### ANTECEDENTES

El bloqueo de la aldosterona reduce la mortalidad y la morbilidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca grave. Realizamos un estudio doble ciego, controlado con placebo, para evaluar el efecto de la eplerenona, un bloqueante selectivo de la aldosterona, sobre la morbilidad y la mortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio agravado por disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca.

### MÉTODOS

Se asignó aleatoriamente a 3.313 pacientes para que recibieran eplerenona (25 mg al día inicialmente, con un ajuste posterior de la dosis hasta un máximo de 50 mg al día) y a 3.319 pacientes para que recibieran placebo además de un tratamiento médico óptimo. El estudio se mantuvo hasta que se produjeron 1.012 defunciones. Los criterios principales de valoración fueron la muerte por cualquier causa y la muerte por causas cardiovasculares o la hospitalización por insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o arritmia ventricular.

### RESULTADOS

Durante un seguimiento medio de 16 meses, se produjeron 478 defunciones en el grupo tratado con eplerenona y 554 en el grupo con placebo (riesgo relativo, 0,85; intervalo de confianza del 95%, 0,75 a 0,96;  $p=0,008$ ). De estas defunciones, 407 del grupo tratado con eplerenona y 483 del grupo con placebo se atribuyeron a causas cardiovasculares (riesgo relativo, 0,83; intervalo de confianza del 95%, 0,72 a 0,94;  $p=0,005$ ). La eplerenona redujo la tasa del otro criterio principal de valoración, la mortalidad de origen cardiovascular o las hospitalizaciones por eventos cardiovasculares (riesgo relativo, 0,87; intervalo de confianza del 95%, 0,79 a 0,95;  $p=0,002$ ), al igual que la tasa de mortalidad y de hospitalizaciones originadas por otras causas, que constituían un criterio secundario de valoración (riesgo relativo, 0,92; intervalo de confianza del 95%, 0,86 a 0,98;  $p=0,02$ ). También se produjo una reducción de la tasa de muerte súbita por causas cardíacas (riesgo relativo, 0,79; intervalo de confianza del 95%, 0,64 a 0,97;  $p=0,03$ ). La tasa de hiperpotasemia grave fue del 5,5% en el grupo tratado con eplerenona y del 3,9% en el grupo con placebo ( $p=0,002$ ), mientras que la tasa de hipopotasemia fue del 8,4% en el grupo tratado con eplerenona y del 13,1% en el grupo con placebo ( $p<0,001$ ).

### CONCLUSIONES

La adición de eplerenona a un tratamiento médico óptimo disminuye la morbilidad y la mortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio agravado por disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca.

De la University of Michigan, Ann Arbor (B.P.); STICARES, Cardiovascular Research Foundation, Rotterdam, the Netherlands (W.R.); el Centre d'Investigation Clinique de Nancy, Nancy, France (F.Z.); la University of Minnesota, Minneapolis (J.N.); la Fundación Rusculleda, Córdoba, Argentina (F.M.); y Pharmacia, Skokie, Ill. (B.R., R.B., S.H., J.K., M.G.). Solicitud de separatas: Dr. Pitt, Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, University of Michigan Medical Center, 3910 Taubman, 1500 E. Medical Center Dr., Ann Arbor, MI 48109-0366, o bpitt@umich.edu.

\*Los miembros del Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) Group se enumeran en el Apéndice.

N Engl J Med 2003;348:1309-21.

Copyright © 2003, 2004 Massachusetts Medical Society.

EL BLOQUEO DE LA ALDOSTERONA REDUCE la tasa de muerte debido a insuficiencia cardíaca progresiva y la tasa de muerte súbita por causas cardíacas, así como la tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, en los pacientes con insuficiencia cardíaca grave debida a disfunción ventricular izquierda sistólica que están siendo tratados con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).<sup>1</sup> El bloqueo de la aldosterona también previene el remodelado ventricular y la formación de colágeno en pacientes con disfunción ventricular izquierda tras infarto agudo de miocardio<sup>2</sup> y afecta a varios mecanismos fisiopatológicos que se cree que son importantes en el pronóstico de pacientes con infarto agudo de miocardio.<sup>3-12</sup> No se está seguro de su papel en la reducción de la mortalidad y la tasa de hospitalización en pacientes con infarto agudo de miocardio complicado con disfunción ventricular izquierda. Por tanto, diseñamos el estudio de la eficacia y efecto sobre la supervivencia de la eplerenona en la insuficiencia cardíaca secundaria a infarto agudo de miocardio (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study - EPHEUS) para probar la hipótesis de que el tratamiento con eplerenona, un bloqueante de la aldosterona que bloquea selectivamente el receptor de los mineralocorticoides y no afecta a los receptores de los glucocorticoides, la progesterona o los andrógenos,<sup>13</sup> reduce la mortalidad global y la mortalidad cardiovascular o la hospitalización por eventos cardiovasculares en pacientes con infarto agudo de miocardio complicado con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca que están recibiendo una terapia médica óptima.

## MÉTODOS

**DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO** Realizamos un ensayo multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.<sup>14</sup> Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir eplerenona (25 mg al día) o el placebo correspondiente durante cuatro semanas, después de lo cual se aumentó la dosis de eplerenona hasta un máximo de 50 mg al día. La aleatorización se estratificó según el centro clínico y se prepararon programas utilizando bloques permutados para asegurar la equivalencia continua del tamaño de los grupos. Si en algún momento del estudio la concentración de potasio sérico era ma-

yor de 5,5 mmol por litro, se redujo la dosis del fármaco en estudio o se interrumpió temporalmente el tratamiento hasta que la concentración de potasio sérico cayó por debajo de 5,5 mmol por litro.

Los pacientes en los que se cumplían los siguientes criterios eran aptos para la aleatorización 3 a 14 días después del infarto agudo de miocardio: infarto agudo de miocardio documentado mediante los criterios estándar; disfunción ventricular izquierda según documentada por una fracción de eyección ventricular izquierda del 40% o menor en ecocardiografía, angiografía de radionúclidos o angiografía del ventrículo izquierdo después del índice de infarto agudo de miocardio y antes de la aleatorización; e insuficiencia cardíaca documentada por la presencia de crepitantes pulmonares, radiografía de tórax con datos de congestión venosa pulmonar o la presencia de un tercer ruido cardíaco. En pacientes con diabetes que cumplían los criterios de disfunción ventricular izquierda después del infarto agudo de miocardio, los síntomas de insuficiencia cardíaca no se tenían que demostrar, ya que dichos pacientes presentan un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, similar al de los pacientes no diabéticos con síntomas de insuficiencia cardíaca.<sup>15</sup> Los pacientes recibieron una terapia médica óptima, que podía incluir inhibidores de la ECA, bloqueantes de los receptores de la angiotensina, diuréticos y beta-bloqueantes, así como terapia de perfusión coronaria.

Los criterios importantes para la exclusión fueron el uso de diuréticos ahorradores de potasio, una concentración de creatinina sérica de más de 2,5 mg por decilitro (220 mmol por litro) y una concentración de potasio sérico de más de 5,0 mmol por litro antes de la aleatorización. El comité de revisión institucional o comité ético de cada centro aprobó el protocolo y todos los pacientes proporcionaron un consentimiento informado por escrito antes de su participación.

Los procedimientos realizados en la fase de selección y en condiciones basales se llevaron a cabo durante la hospitalización por el índice de infarto agudo de miocardio y las visitas de seguimiento tuvieron lugar en las semanas una y cuatro, a los tres meses y, a partir de entonces, cada tres meses hasta concluir el estudio. La concentración de potasio sérico se midió 48 horas después de iniciar el tratamiento en las semanas una, cuatro y cinco, en todas las visitas de estudio programadas y en el plazo de una semana después de cualquier cambio de dosis. La información sobre acontecimien-

tos adversos y medicaciones concurrentes fue registrada en cada visita. Todos los pacientes sometidos a aleatorización tuvieron un seguimiento para evaluar su estado vital y hospitalizaciones cada tres meses hasta la conclusión del estudio.

#### DEFINICIÓN DE LOS CRITERIOS DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO

Los dos criterios principales de valoración fueron el tiempo hasta la muerte por cualquier causa y tiempo hasta la muerte por causas cardiovasculares o primera hospitalización por un evento cardiovascular, incluyendo insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio recurrente, accidente cerebrovascular o arritmia ventricular. Los principales criterios secundarios de valoración fueron muerte por causas cardiovasculares y muerte por cualquier causa o cualquier hospitalización. Todos los criterios de valoración fueron adjudicados por un comité de eventos críticos ciego. Las definiciones de todos los criterios de valoración adjudicados se presentan en el Apéndice suplementario 1 (disponible con el texto completo de este artículo en <http://www.nejm.org>).

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los dos grupos se compararon en cuanto a los dos criterios principales de valoración y a los criterios secundarios de valoración con el uso de la regresión de riesgos proporcionales de Cox. El modelo de Cox incluyó una covariante única que correspondía al grupo de tratamiento y estaba estratificado según la región geográfica (Canadá y los Estados Unidos, Latinoamérica, Europa del Este, Europa Occidental y el resto del mundo [incluyendo Australia, Israel, Nueva Zelanda, Sudáfrica, Corea del Sur y Taiwan]). El modelo se utilizó para calcular el riesgo relativo y el intervalo de confianza del 95% correspondiente. Las distribuciones de tiempo a evento fueron resumidas con las curvas de Kaplan–Meier. Para los análisis de mortalidad, se censuraron los datos en el momento de pérdida de seguimiento o en la fecha de terminación del estudio (30 de agosto de 2002). Para los análisis de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por eventos cardiovasculares, los datos se censuraron en el momento de la muerte por causas no cardiovasculares, el momento de pérdida de seguimiento o en la fecha de terminación del estudio. Los análisis de los criterios de valoración primarios o secundarios se realizaron conforme al principio de intención de tratar.

El ensayo fue diseñado para la participación de 6.200 pacientes y continuar hasta que se produjeran 1.012 defunciones. Para mantener una tasa de error tipo I global de 0,05 (bilateral), la tasa de muerte por cualquier causa fue probada en un nivel de 0,04 de significación y la tasa de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por eventos cardiovasculares fue probada en el nivel 0,01 de significación. Con la prueba en el nivel 0,04 de significación (bilateral) el estudio tenía una potencia del 88,3% para detectar una diferencia del 18,5% entre los dos grupos en la tasa de muerte por cualquier causa.<sup>16</sup> Un consejo externo de monitorización de datos y seguridad realizó cuatro análisis provisionales: un nivel alfa de 0,0001 fue el umbral para la terminación precoz en los dos primeros análisis provisionales de mortalidad por cualquier causa, y un nivel alfa de 0,001 fue el umbral para los dos últimos análisis. La gestión de la base de datos fue llevada a cabo por una organización de investigación contratada. Los análisis provisionales fueron realizados por un estadístico independiente para el consejo de monitorización de datos y de seguridad. Todos los análisis finales fueron elaborados por el patrocinador. Todos los autores independientes tuvieron un papel esencial en el diseño del ensayo, la recopilación de datos y la interpretación de datos. Todos tuvieron un acceso completo a los datos tras el desenmascaramiento del estudio.

Los análisis de subgrupos para los dos criterios principales de valoración fueron realizados con un modelo de Cox estratificado según la región, con funciones para tratamiento, subgrupo e interacción entre tratamiento y subgrupo. Para estos análisis, las variables medidas fueron tratadas como variables binarias, dicotomizadas en el valor de la mediana y también consideradas como variables continuas.

También utilizamos la regresión de Cox para resumir el tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización por un evento cardiovascular. Para estos análisis, los datos fueron censurados en el momento de la muerte. Las frecuencias de hospitalización por causas particulares fueron analizadas mediante la prueba de Cochran–Mantel–Haenszel y el riesgo relativo para este análisis fue comunicado como la relación del número de hospitalizaciones por paciente en el grupo tratado con eplerenona y el número de hospitalizaciones por paciente en el grupo placebo. El número de pacientes que debería ser tratado para evitar un evento fue deter-

minado mediante el método de Altman y Andersen.<sup>17</sup>

Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio se incluyeron en el análisis de seguridad, que contenía análisis

de acontecimientos adversos, signos vitales y resultados de las pruebas de laboratorio clínicas. Los cambios en los signos vitales y los valores clínicos de laboratorio fueron analizados mediante un análisis de covarianza, con el valor obtenido en condiciones basales como covariante. El aclaramiento de creatinina se calculó según la fórmula de Cockcroft–Gault.<sup>18</sup> Todos los valores de *p* registrados son bilaterales y no se ajustaron para los análisis provisionales.

**Tabla 1. Características basales de los pacientes.\***

| Característica  | Grupo tratado con eplerenona (N=3319) | Grupo placebo (N=3313) |
|---|---------------------------------------|------------------------|
| Edad — años   | 64±11                                 | 64±12                  |
| Raza — n° (%)†  |                                       |                        |
| Blanca  | 2995 (90)                             | 2989 (90)              |
| Negra   | 30 (1)                                | 44 (1)                 |
| Otra  | 294 (9)                               | 280 (8)                |
| Sexo — n° (%)   |                                       |                        |
| Masculino   | 2380 (72)                             | 2334 (70)              |
| Femenino  | 939 (28)                              | 979 (30)               |
| Presión arterial — mmHg   |                                       |                        |
| Sistólica   | 119±17                                | 119±17                 |
| Diastólica  | 72±11                                 | 72±11                  |
| Fracción de eyección ventricular izquierda — %                        | 33±6                                  | 33±6                   |
| Días desde infarto de miocardio a aleatorización                      | 7,3±3,0                               | 7,3±3,0                |
| Hospitalización previa por insuficiencia cardíaca — %                 | 7                                     | 8                      |
| Terapia de reperfusión o revascularización — %                        | 45                                    | 45                     |
| Síntomas de insuficiencia cardíaca — %                                | 90                                    | 90                     |
| Concentración de potasio sérico — mmol/litro                          | 4,3±0,4                               | 4,3±0,5                |
| Concentración de creatinina sérica — mg/dl‡                           | 1,1±0,3                               | 1,1±0,3                |
| Aclaramiento de creatinina — ml/min                                   | 79±60                                 | 78±57                  |
| Historia médica — %   |                                       |                        |
| Infarto agudo de miocardio  | 27                                    | 27                     |
| Diabetes  | 32                                    | 32                     |
| Insuficiencia cardíaca  | 14                                    | 15                     |
| Hipertensión  | 60                                    | 61                     |
| Medicación — %§   |                                       |                        |
| Inhibidor de la ECA o bloqueante de los receptores de la angiotensina | 86                                    | 87                     |
| Beta-bloqueantes  | 75                                    | 75                     |
| Diuréticos  | 60                                    | 61                     |
| Aspirina  | 88                                    | 89                     |
| Estatinas   | 47                                    | 47                     |

\* Valores más-menos son medias ±DE. ECA indica enzima convertidora de angiotensina.

† La raza fue informada por el propio paciente.

‡ Para convertir los valores de creatinina a micromoles por litro, multiplicar por 88,4.

§ Los datos son para medicamentos tomados en el momento de la aleatorización o hasta 14 días después del infarto agudo de miocardio índice.

## RESULTADOS

### PACIENTES DEL ESTUDIO

Se sometió a la aleatorización a 6.642 pacientes en 674 centros de 37 países entre el 27 de diciembre de 1999 y el 31 de diciembre de 2001. Un total de 3.313 fue asignado a placebo, 3.319 fueron asignados a eplerenona y 10 fueron excluidos del análisis antes del desenmascaramiento debido a problemas con la calidad de los datos en un centro. No existieron diferencias significativas entre los dos grupos en condiciones basales (Tabla 1). En condiciones basales, la mayoría de los pacientes estaba recibiendo terapias estándar para infarto agudo de miocardio complicado con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca, incluidos inhibidores de la ECA o bloqueantes de los receptores de la angiotensina (en el 87% de los pacientes), beta-bloqueantes (en el 75%), aspirina (en el 88%) y diuréticos (en el 60%).

Doce pacientes de cada grupo de tratamiento no tomaron ninguna medicación en estudio. Durante el estudio, 1.021 pacientes (493 en el grupo placebo y 528 en el grupo tratado con eplerenona) suspendieron de modo permanente la medicación en estudio (mediana del tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la última dosis: 98 días). Las razones más frecuentes fueron una solicitud del paciente para abandonar el estudio (en 204 pacientes del grupo placebo y 231 del grupo tratado con eplerenona) y la aparición de acontecimientos adversos (en 149 pacientes del grupo placebo y 147 en el grupo tratado con eplerenona). Diecisiete pacientes (7 en el grupo placebo y 10 en el grupo tratado con eplerenona) tuvieron un estado vital desconocido en la fecha de terminación del estudio (30 de agosto 2002), y el 99% de los pacientes supervivientes fueron vistos o contactados entre el 15 y el 30 de agosto de 2002. La duración media del seguimiento fue de 16 meses (rango: 0 a 33). El equivalente medio de la dosis de la medica-

| Tabla 2. Resumen de los criterios de valoración principales y secundarios.*                         |                                       |                        |                                      |            |
|---|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|------------|
| Variable  | Grupo tratado con eplerenona (N=3319) | Grupo placebo (N=3313) | Riesgo relativo (IC 95%) o relación† | Valor de p |
| <b>Criterios principales de valoración</b>  |                                       |                        |                                      |            |
| Muerte por cualquier causa (n° de pacientes)  | 478                                   | 554                    | 0,85 (0,75–0,96)                     | 0,008      |
| Muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por eventos cardiovasculares (n° de pacientes) | 885                                   | 993                    | 0,87 (0,79–0,95)                     | 0,002      |
| <b>Criterios secundarios de valoración</b>  |                                       |                        |                                      |            |
| Muerte por cualquier causa u hospitalización (n° de pacientes)                                      | 1730                                  | 1829                   | 0,92 (0,86–0,98)                     | 0,02       |
| Muerte por causas cardiovasculares (n° de pacientes)  | 407                                   | 483                    | 0,83 (0,72–0,94)                     | 0,005      |
| Muerte súbita por causas cardíacas  | 162                                   | 201                    | 0,79 (0,64–0,97)                     | 0,03       |
| Infarto agudo de miocardio  | 78                                    | 94                     | 0,82 (0,61–1,10)                     | 0,19       |
| Insuficiencia cardíaca  | 104                                   | 127                    | 0,80 (0,62–1,04)                     | 0,10       |
| Accidente cerebrovascular   | 26                                    | 28                     | 0,91 (0,53–1,55)                     | 0,73       |
| Otros   | 37                                    | 33                     | 1,00 (0,60–1,66)                     | 0,99       |
| Cualquier hospitalización (n° de pacientes)   | 1493                                  | 1526                   | 0,95 (0,89–1,02)                     | 0,20       |
| Hospitalización por eventos cardiovasculares (n° de pacientes)                                      | 606                                   | 649                    | 0,91 (0,81–1,01)                     | 0,09       |
| Infarto agudo de miocardio  | 224                                   | 229                    | 0,97 (0,80–1,16)                     | 0,71       |
| Insuficiencia cardíaca  | 345                                   | 391                    | 0,85 (0,74–0,99)                     | 0,03       |
| Accidente cerebrovascular   | 70                                    | 51                     | 1,34 (0,94–1,93)                     | 0,11       |
| Arritmia ventricular  | 52                                    | 54                     | 0,95 (0,65–1,39)                     | 0,79       |
| Cualquier hospitalización (n° de episodios)   | 2815                                  | 2984                   | 0,94                                 | 0,12       |
| Hospitalización por eventos cardiovasculares (n° de episodios)                                      | 876                                   | 1004                   | 0,87                                 | 0,03       |
| Infarto agudo de miocardio  | 268                                   | 269                    | 0,99                                 | 0,96       |
| Insuficiencia cardíaca  | 477                                   | 618                    | 0,77                                 | 0,002      |
| Accidente cerebrovascular   | 73                                    | 54                     | 1,35                                 | 0,11       |
| Arritmia ventricular  | 58                                    | 63                     | 0,92                                 | 0,69       |

\* Las hospitalizaciones fueron definidas como eventos no fatales que causan o prolongan la hospitalización. IC indica intervalo de confianza.  
† Los números sin intervalos de confianza son las relaciones entre el número de hospitalizaciones por paciente en el grupo tratado con eplerenona y el número de hospitalizaciones por paciente en el grupo placebo.

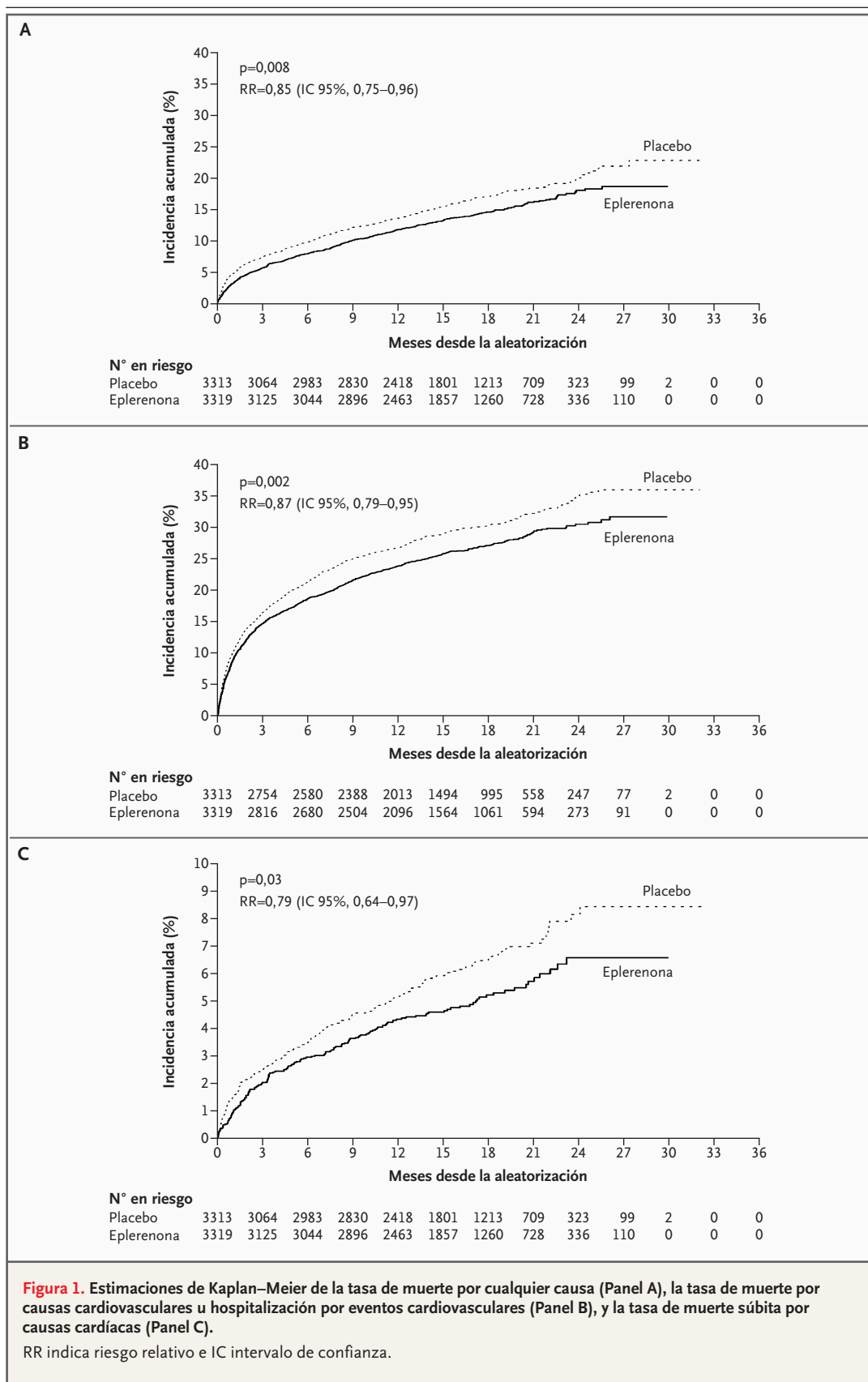
ción en estudio fue 43,5 mg en el grupo placebo y 42,6 mg en el grupo tratado con eplerenona.

CRITERIOS DE VALORACIÓN

Un total de 478 pacientes en el grupo tratado con eplerenona (14,4%) y 554 pacientes en el grupo placebo (16,7%) murieron (riesgo relativo: 0,85; p=0,008) (Tabla 2). La estimación de Kaplan–Meier

de la mortalidad en el primer año fue del 11,8% en el grupo tratado con eplerenona y del 13,6% en el grupo placebo (Fig. 1A). El criterio de valoración de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por eventos cardiovasculares fue alcanzado por 885 pacientes en el grupo tratado con eplerenona (26,7%) y 993 pacientes en el grupo placebo (30,0%) (riesgo relativo: 0,87; p=0,002). (Fig. 1B).





Un total de 407 muertes en el grupo tratado con eplerenona (12,3% de los pacientes) y 483 muertes en el grupo placebo (14,6% de los pacientes) fueron atribuidas a causas cardiovasculares (riesgo relativo: 0,83;  $p=0,005$ ). La reducción en la mortalidad cardiovascular fue similar para las causas más comunes: muerte súbita por causas cardíacas, infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca (rango de riesgos relativos: 0,79 a 0,82). De estas reducciones, la reducción en el riesgo de muerte súbita por causas cardíacas fue estadísticamente significativa (riesgo relativo: 0,79;  $p=0,03$ ) (Tabla 2 y Fig. 1C). Hubo una reducción relativa de 15% en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca con el tratamiento con eplerenona (riesgo relativo: 0,85;  $p=0,03$ ), y hubo un 23% menos episodios de hospitalización por insuficiencia cardíaca en el grupo tratado con eplerenona que en el grupo placebo (riesgo relativo: 0,77;  $p=0,002$ ). La tasa de muerte por cualquier causa o cualquier hospitalización era un 8% más baja en el grupo tratado con eplerenona que en el grupo placebo (riesgo relativo: 0,92;  $p=0,02$ ).

Los riesgos relativos para subgrupos predefinidos importantes se muestran en la Figura 2. Las reducciones en la tasa de muerte por cualquier causa y en la tasa de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por eventos cardiovasculares concordaban entre los subgrupos. Las interacciones entre el tratamiento y algunas variables medidas eran significativas cuando se analizaban como variables binarias con las medianas de los puntos de corte (ej. presión del pulso) pero cuando se consideraban variables continuas, las interacciones ya no eran significativas. El efecto beneficioso de la eplerenona era también coherente en todas las regiones geográficas ( $p=0,24$  para la interacción del tratamiento y región para muerte por cualquier causa, y  $p=0,94$  para la interacción de tratamiento y región para muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por eventos cardiovasculares).

#### SEGURIDAD

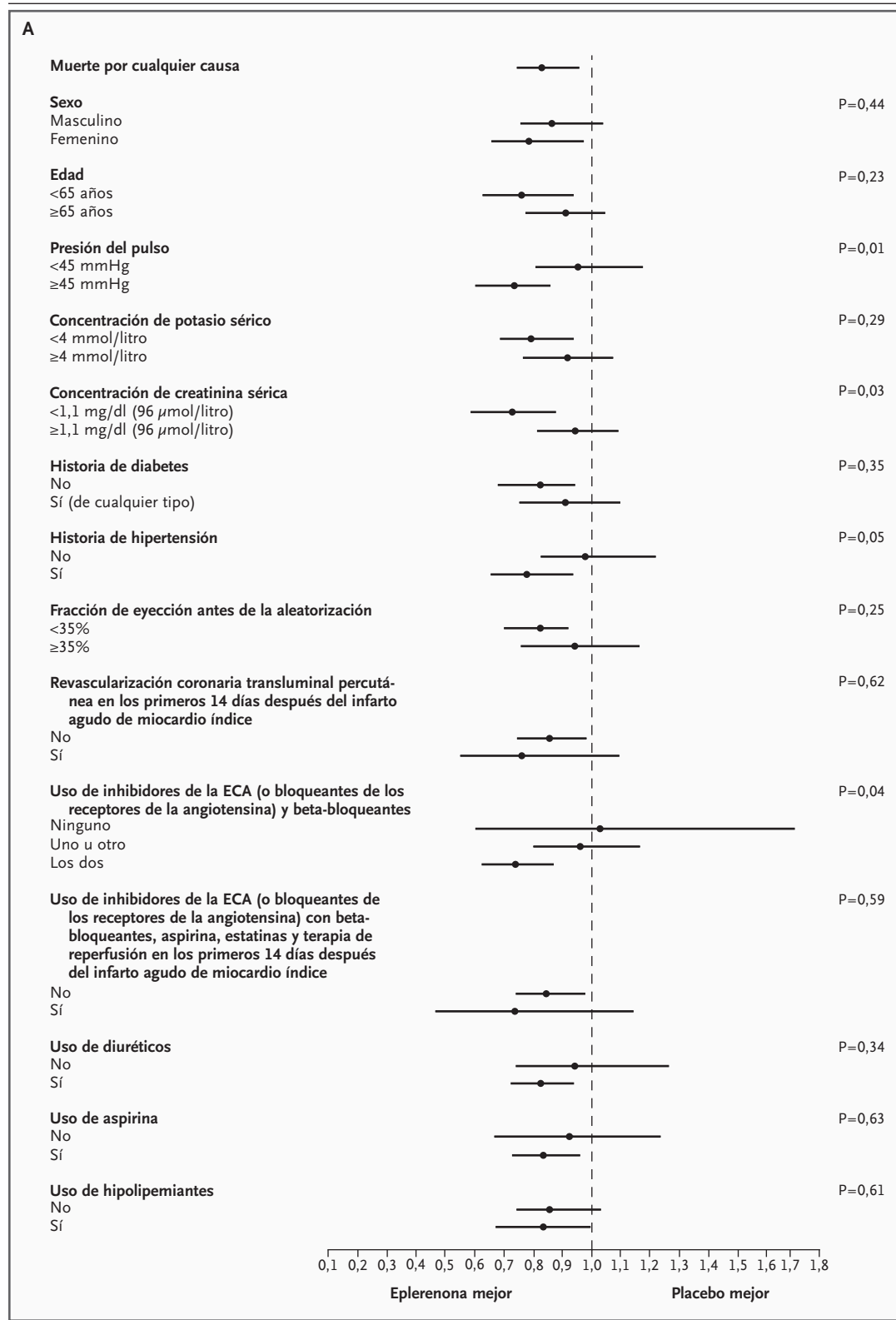
Después de la semana 1, la presión sanguínea sistólica y diastólica media aumentaba en los dos grupos con respecto a la situación basal en cada punto de tiempo a lo largo del resto del ensayo. La magnitud de estos aumentos en el grupo tratado con eplerenona era significativamente menor que en el grupo placebo en cada punto. Al cabo de un año, la presión sanguínea media había aumentado en

8/4 mmHg en el grupo placebo y 5/3 mmHg en el grupo tratado con eplerenona ( $p<0,01$ ). También al cabo de un año, la frecuencia cardíaca había disminuido en 6 latidos por minuto en el grupo placebo y en 7 latidos por minuto en el grupo tratado con eplerenona ( $p=0,32$ ).

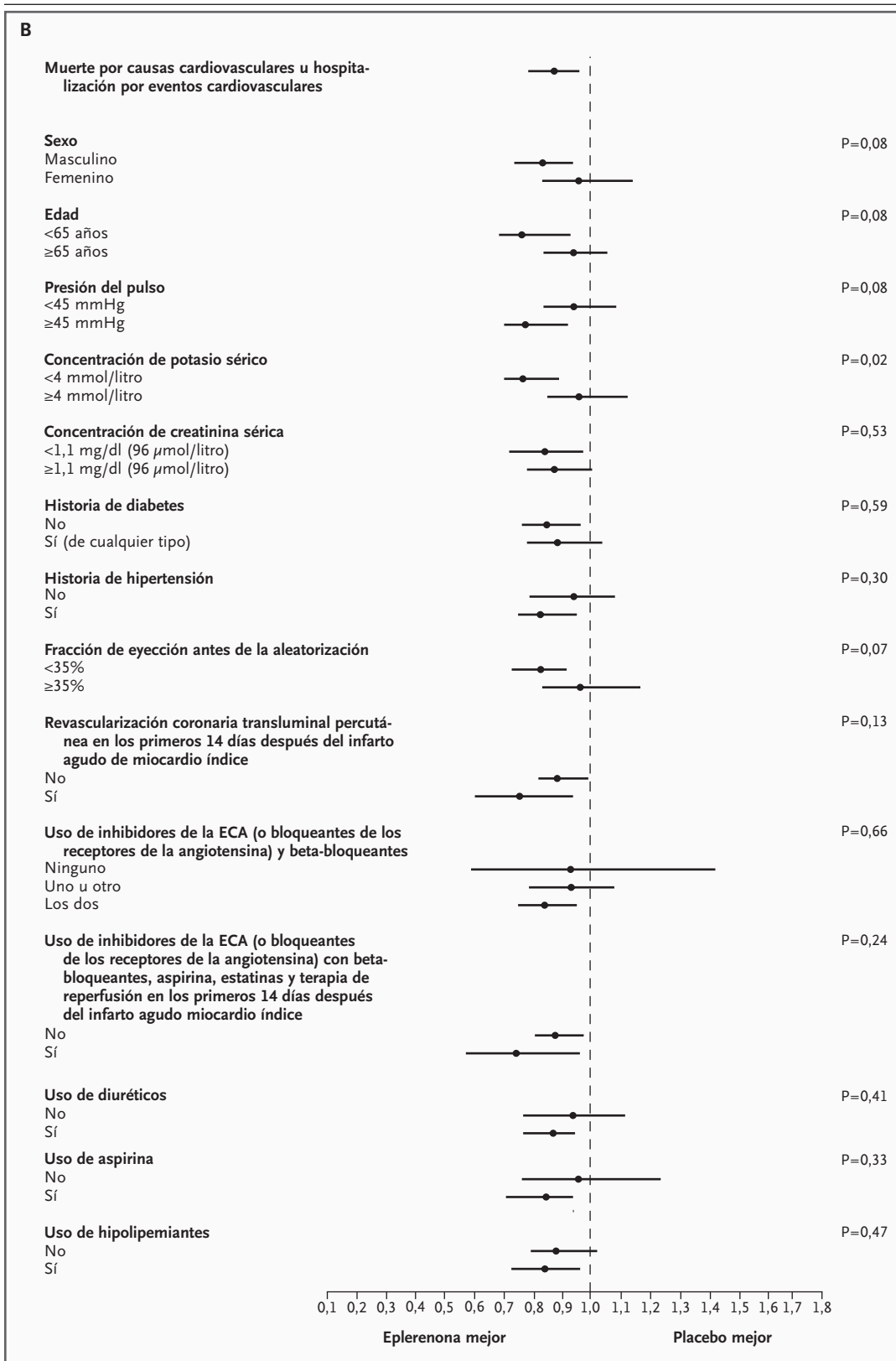
Al cabo de un año, la concentración de creatinina sérica había aumentado en 0,02 mg por decilitro (1,8  $\mu$ mol por litro) en el grupo placebo y en 0,06 mg por decilitro (5,3  $\mu$ mol por litro) en el grupo tratado con eplerenona ( $p<0,001$ ). Los niveles de potasio habían aumentado en los dos grupos al cabo de un año (en 0,2 mmol por litro en el grupo placebo y 0,3 mmol por litro en el grupo tratado con eplerenona,  $p<0,001$ ). La hiperpotasemia grave (concentración de potasio sérico  $\geq 6,0$  mmol por litro) se produjo en un 5,5% de los pacientes del grupo tratado con eplerenona frente a un 3,9% de los del grupo placebo ( $p=0,002$ ). Para los pacientes que tenían una hiperpotasemia grave, la incidencia de mayores elevaciones en la concentración de potasio era similar en el grupo tratado con eplerenona (0,6% con concentraciones  $\geq 7$  mmol por litro y 0,2% con concentraciones  $\geq 8$  mmol por litro) y en el grupo placebo (0,5% con concentraciones  $\geq 7$  mmol por litro y 0,1% con concentraciones  $\geq 8$  mmol por litro). Quince pacientes con hiperpotasemia grave (12 en el grupo tratado con eplerenona y 3 en el grupo placebo) fueron hospitalizados por esta complicación, y una muerte en el grupo placebo fue atribuida a esta causa. En cada grupo de tratamiento, la incidencia de hiperpotasemia era mayor en los pacientes con un aclaramiento de creatinina disminuido en condicio-

**Figura 2. Riesgos relativos de muerte por cualquier causa (Panel A, siguiente página) y riesgos relativos de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por eventos cardiovasculares (Panel B, página 1317), según las características demográficas y clínicas basales.**

Las líneas horizontales representan los intervalos de confianza del 95%. Los valores para edad, presión del pulso, concentración de potasio sérico, concentración de creatinina sérica y fracción de eyección fueron dicotomizadas en la mediana. Los análisis de acuerdo al uso o no uso de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (o un bloqueante de los receptores de la angiotensina), un beta-bloqueante o los dos; según el uso de un inhibidor de la ECA (o un bloqueante de los receptores de la angiotensina) con un beta-bloqueante, aspirina, estatinas y terapia de reperfusión hasta 14 días después del infarto agudo de miocardio índice; según el uso de diuréticos; y según el uso de agentes hipolipemiantes fueron análisis post hoc.







**Tabla 3. Acontecimientos adversos.**

| Acontecimiento adverso                                | Grupo tratado con eplerenona (N=3307) | Grupo placebo (N=3301) | Valor de p |
|---|---------------------------------------|------------------------|------------|
|   | <i>n° de pacientes (%)</i>            |                        |            |
| ≥1 evento   | 2608 (78,9)                           | 2623 (79,5)            | 0,57       |
| Alteración cardiovascular*                            | 1606 (48,6)                           | 1661 (50,3)            | 0,16       |
| Alteración respiratoria                               | 729 (22,0)                            | 803 (24,3)             | 0,03       |
| Tos   | 167 (5,0)                             | 207 (6,3)              | 0,03       |
| Disnea  | 243 (7,3)                             | 307 (9,3)              | 0,004      |
| Neumonía  | 92 (2,8)                              | 123 (3,7)              | 0,03       |
| Alteración metabólica o nutricional                   | 568 (17,2)                            | 635 (19,2)             | 0,03       |
| Hiperpotasemia†                                       | 113 (3,4)                             | 66 (2,0)               | <0,001     |
| Hipoglucemia  | 20 (0,6)                              | 35 (1,1)               | 0,04       |
| Hipopotasemia†  | 15 (0,5)                              | 49 (1,5)               | <0,001     |
| Hiperuricemia   | 87 (2,6)                              | 111 (3,4)              | 0,08       |
| Neoplasia   | 57 (1,7)                              | 58 (1,8)               | 0,93       |
| Trastorno del tracto urinario                         | 473 (14,3)                            | 419 (12,7)             | 0,06       |
| Trastorno de piel o apéndices                         | 220 (6,7)                             | 223 (6,8)              | 0,88       |
| Alteración de músculo esquelético                     | 209 (6,3)                             | 213 (6,5)              | 0,84       |
| Alteración del sistema nervioso                       | 492 (14,9)                            | 449 (13,6)             | 0,14       |
| Alteración psiquiátrica                               | 238 (7,2)                             | 272 (8,2)              | 0,12       |
| Alteración gastrointestinal                           | 659 (19,9)                            | 583 (17,7)             | 0,02       |
| Alteración endocrina                                  | 34 (1,0)                              | 23 (0,7)               | 0,18       |
| Alteración en hombres‡                                | 59 (2,5)                              | 65 (2,8)               | 0,53       |
| Ginecomastia  | 12 (0,5)                              | 14 (0,6)               | 0,70       |
| Impotencia  | 21 (0,9)                              | 20 (0,9)               | 1,00       |
| Alteración en mujeres§                                | 17 (1,8)                              | 17 (1,7)               | 1,00       |
| Dolor mamario   | 1 (0,1)                               | 3 (0,3)                | 0,63       |
| Hiperpotasemia grave (potasio sérico ≥6 mmol/litro)¶  | 180 (5,5)                             | 126 (3,9)              | 0,002      |
| Hipopotasemia grave (potasio sérico <3,5 mmol/litro)¶ | 273 (8,4)                             | 424 (13,1)             | <0,001     |

\* Datos de todos los acontecimientos adversos cardiovasculares informados, estando o no relacionados con el criterio de valoración del estudio.

† Los datos se basan en los informes de los investigadores.

‡ Había 2.326 hombres en el grupo placebo y 2.370 hombres en el grupo tratado con eplerenona.

§ Había 975 mujeres en el grupo placebo y 937 mujeres en el grupo tratado con eplerenona.

¶ Los datos se basan en las mediciones de laboratorio. Los datos estaban disponibles para 3.237 pacientes en el grupo placebo y 3.251 pacientes en el grupo tratado con eplerenona.

nes basales ( $p<0,001$  por análisis de regresión logística). En los pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 50 ml por minuto en condiciones basales, la incidencia de hiperpotasemia grave era del 10,1% en el grupo tratado con eplerenona y del 5,9% en el grupo placebo ( $p=0,006$ ). En los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 50 ml por minuto o más en condiciones basales, las tasas correspondientes fueron del 4,6% y el 3,5% ( $p=0,04$ ). Los pacientes que habían padecido una hiperpotasemia grave tenían una mayor probabilidad de presentar una concentración de potasio sérico de más de 5,5 mmol por litro o un aclaramiento de creatinina calculado de menos de 70 ml por minuto en la visita de la semana 1 que los que no habían padecido una hiperpotasemia grave.

No hubo otras diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en el número de pacientes con cambios en las variables de laboratorio que cumplían los criterios especificados previamente para valores anormalmente bajos o altos. Los acontecimientos adversos aparecen descritos en la Tabla 3.

## DISCUSIÓN

La adición de eplerenona al tratamiento óptimo en una dosis máxima de 50 mg una vez al día (dosis media: 43 mg al día) en pacientes asignados al tratamiento de 3 a 14 días (media 7) después de un infarto agudo de miocardio dio lugar a reducciones adicionales en la mortalidad global y tasa de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por eventos cardiovasculares en los pacientes cuyo infarto agudo de miocardio estaba complicado con insuficiencia ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca. También hubo una reducción en la mortalidad cardiovascular y la tasa de muerte por cualquier causa o cualquier hospitalización en los pacientes asignados a tratamiento con eplerenona.

La mortalidad al cabo de un año en los pacientes asignados a placebo, la mayoría de los cuales recibió un inhibidor de la ECA o un bloqueante de los receptores de la angiotensina y un beta-bloqueante fue del 13,6%. Esta tasa es mayor que la de los grupos de tratamiento de un reciente estudio con carvedilol en pacientes con disfunción ventricular izquierda tras infarto agudo de miocardio (el estudio de control de supervivencia post-infarto con carvedilol en disfunción ventricular izquier-

da [CAPRICORN]) y un estudio de losartán en pacientes con disfunción ventricular izquierda después de un infarto agudo de miocardio (el ensayo óptimo de infarto de miocardio con el antagonista de angiotensina II losartán [OPTIMAAL]),<sup>19,20</sup> en el cual los pacientes del grupo control fueron tratados con un inhibidor de la ECA y un beta-bloqueante; lo más probable es que la tasa más elevada en nuestro estudio se deba a la presencia de signos de insuficiencia cardíaca, además de la disfunción ventricular izquierda, en el 90% de nuestros pacientes. Sin embargo, la mortalidad del grupo placebo en este estudio fue menor y la magnitud del efecto del bloqueante de la aldosterona fue menor que en el estudio aleatorizado para evaluación de la aldactona (RALES), un ensayo con espironolactona en pacientes con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca crónica grave.<sup>1</sup> Estas diferencias se pueden atribuir a varios factores, incluido el mayor uso de los beta-bloqueantes y una mayor fracción de eyección ventricular izquierda basal. En el RALES,<sup>1</sup> la fracción de eyección ventricular izquierda media basal fue del 25% y los pacientes presentaban una insuficiencia cardíaca clase III o IV de la NYHA, mientras que en el estudio actual en pacientes con infarto agudo de miocardio, la fracción de eyección ventricular izquierda fue del 33% en condiciones basales y puede haber mejorado después de la reperfusión, recuperación del aturdimiento ventricular o los dos. La gravedad de la disfunción ventricular izquierda,<sup>21</sup> el grado de insuficiencia cardíaca y la intensidad de la terapia de fondo son probablemente los factores más importantes a la hora de determinar la mortalidad absoluta, así como la eficacia de los agentes terapéuticos.

La reducción de la mortalidad cardiovascular fue debida en gran parte a la reducción del 21% en la tasa de muerte súbita por causas cardíacas. Las reducciones en la tasa de muerte debida a insuficiencia cardíaca progresiva e infarto agudo de miocardio fueron similares pero no significativas. La reducción en la tasa de hospitalización por eventos cardiovasculares fue debida en gran medida a una reducción del 15% del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y una reducción del 23% en el número de episodios de hospitalización por insuficiencia cardíaca. No están completamente claros los mecanismos por los cuales la eplerenona proporciona protección al miocardio en pacientes con infarto agudo de miocardio complicado con disfunción ventricular izquierda e insufi-

ciencia cardíaca. Durante años se han reconocido los efectos de los bloqueantes de la aldosterona en el volumen plasmático y la excreción de electrolitos y, aunque estos efectos pueden haber contribuido al beneficio proporcionado por la eplerenona, otros mecanismos no renales pueden ser tan o más importantes. La eplerenona reduce la inflamación vascular coronaria y el riesgo de desarrollo consiguiente de fibrosis intersticial en modelos animales de enfermedad miocárdica.<sup>22,23</sup> La eplerenona también reduce el estrés oxidativo, mejora la disfunción endotelial,<sup>4,24</sup> atenúa la agregación plaquetaria,<sup>4</sup> disminuye la activación de las metaloproteinasas de matriz y mejora el remodelado ventricular.<sup>25</sup> Además el bloqueo de la aldosterona disminuye el impulso simpático en las ratas mediante acciones directas sobre el cerebro,<sup>26</sup> mejora la captación de norepinefrina en pacientes con insuficiencia cardíaca,<sup>3</sup> y mejora la variabilidad de la frecuencia cardíaca;<sup>27</sup> se sabe que todos los factores tienen efectos importantes en el riesgo de muerte súbita por causas cardíacas.

La eplerenona fue beneficiosa en pacientes que estaban recibiendo una terapia óptima que incluía un inhibidor de la ECA o un bloqueante de los receptores de la angiotensina, un beta-bloqueante, aspirina, un agente hipolipemiante y terapia de reperfusión coronaria. La experiencia previa con respecto a la eficacia del bloqueo de la aldosterona en pacientes con disfunción ventricular izquierda que están recibiendo un inhibidor de la ECA y un beta-bloqueante es escasa; en el RALES, la proporción de pacientes que fueron tratados con un beta-bloqueante sólo fue un 11%.<sup>1</sup> Esta diferencia en tratamientos es importante porque los inhibidores de la ECA y los beta-bloqueantes se consideran que representan el estándar de asistencia actual de pacientes con disfunción ventricular izquierda tras infarto agudo de miocardio, y otros tratamientos, que incluyen los antagonistas de los receptores de la endotelina, anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y bloqueantes de los receptores de la angiotensina, no se ha encontrado que reduzcan la mortalidad en los pacientes con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca que están siendo tratados con un inhibidor de la ECA y un beta-bloqueante.

Estudiamos un número de subgrupos predefinidos, pero nuestro ensayo no fue diseñado con una potencia suficiente para extraer conclusiones estadísticas sobre los subgrupos individuales. De este modo, se debería ser precavido al interpretar

los resultados de los análisis por subgrupos. Hubo unos pocos subgrupos en los que encontramos una interacción nominalmente significativa con el tratamiento, pero ninguna interacción de las que revisamos tenía un efecto significativo en los dos criterios principales de valoración. En general, el efecto beneficioso de la eplerenona sobre los dos criterios principales de valoración era coherente.

Hubo una incidencia aumentada de hiperpotasemia grave en pacientes asignados a tratamiento con eplerenona. El riesgo de hiperpotasemia grave fue significativamente mayor en los pacientes que tenían un aclaramiento de creatinina reducido en condiciones basales (<50 ml por minuto). Aunque no hubo muertes en el grupo tratado con eplerenona atribuidas a la hiperpotasemia, este hallazgo resalta la necesidad de monitorizar el potasio sérico y ajustar la dosis de eplerenona en consecuencia. Tratamos de reducir al mínimo el riesgo de hiperpotasemia excluyendo a los pacientes con una concentración basal de potasio sérico mayor de 5,0 mmol por litro, una concentración basal de creatinina sérica mayor de 2,5 mg por decilitro o los dos. Sin embargo, se debe hacer hincapié en que en los pacientes ancianos, los pacientes con un índice bajo de masa corporal o los pacientes con diabetes mellitus, la concentración de creatinina sérica puede no reflejar con precisión la función renal. La determinación del aclaramiento de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft-Gault, la exclusión de pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, el uso de diuréticos del asa en aquellos con insuficiencia renal leve y el cumplimiento del rango de dosis usado en este estudio (25 a 50 mg al día) deberían reducir al mínimo el riesgo de hiperpotasemia en los pacientes que reciben eplerenona y mejorar más la relación riesgo/beneficio de este fármaco. También se debe señalar que el riesgo de hipopotasemia fue más de dos veces mayor que el riesgo de hiperpotasemia

grave y que la eplerenona reducía de manera significativa este riesgo.

La tasa de interrupción del tratamiento ciego debido a la aparición de acontecimientos adversos y las tasas de acontecimientos adversos distintos de la hiperpotasemia y de diversas complicaciones gastrointestinales menores en pacientes que recibieron eplerenona fueron bajas. En especial, la incidencia de ginecomastia e impotencia en los hombres del grupo tratado con eplerenona no fue mayor que en el grupo placebo. Este hallazgo difiere de los hallazgos del RALES<sup>1</sup> y se puede atribuir al hecho de que la eplerenona tiene una mayor selectividad por el receptor de los mineralocorticoides que la espironolactona, que también se une a los receptores de los andrógenos y de la progesterona. El beneficio de la eplerenona en la reducción del riesgo de alteraciones respiratorias es probablemente consecuencia de la disminución que produce en la tasa de insuficiencia cardíaca recurrente, mientras que su beneficio en la reducción del riesgo de alteraciones metabólicas y nutricionales es resultado en gran medida de la disminución en la incidencia de hipopotasemia e hipoglucemia.

En conclusión, con un número estimado de 50 pacientes a los que es necesario tratar para salvar una vida en un año y un número estimado de 33 pacientes a los que es necesario tratar para evitar una muerte por causas cardiovasculares o una hospitalización por evento cardiovascular en un año, la adición de eplerenona a la terapia médica óptima contribuye a una mejora continuada en la supervivencia y tasas de hospitalización en los pacientes con infarto agudo de miocardio complicado con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca.

Respaldado por una subvención de Pharmacia.

Los Dres. Pitt y Zannad han informado haber sido asesores de Pharmacia.

#### APÉNDICE

Las siguientes personas participaron en el estudio: **Steering Committee:** E. Ambrosioni, J.L. Anderson, E. Apetrei, M. Aschermann, J. Banas, S. Cardoso, A. Caspi, N. Chung, R. Corbalan, H.J. Dargie, R. Dietz, L. Erhardt, A. Garcia-Castillo, M. Gheorghide, E. Hernandez, O. Hess, K. Jamerson, J. Kjekshus, E. Klug, H. Krum, Y.-T. Lee, N. López, J.-L. López-Sendon, F. Martinez, J. Murin, J. Neaton, J.-C. Nicolau, E. Ostor, A. Parkhomenko, B. Pitt (chair), H. Ross, J. Stepinska, C. Torp-Pedersen, W. Van Mieghem, D.-J. van Veldhuisen, H. White, R.G. Wilcox, R. Willenbrock, Y.-T. Yotov, and F. Zannad. **Data and Safety Monitoring Board:** J.-P. Boissel, C. Furberg, D. Julian (chair), H. Kulbertus, S. Pocock, and J. Wittes (statistical consultant). **Critical Events Committee:** A. Battler, J. Blumenfeld, C. Brilla, D. Duprez, M. Fowler, A. Gavazzi, P. Hildebrandt, M. Komajda, J. Korewicki, D. Kosturakis, J.A. Marin-Neto, A. Miller, R. Muñoz Aguilera, R. Oliveri, W. Remme (chair), M. White, and P. Widimsky. **Scientific Advisory Board:** G. Bakris, A. Castaigne, P. Deedwania, D. Duprez, J.M. Ketelslegers, P. Liu, G. Mancina, J. Nicklas, J.-L. Rouleau, L. Ruilope, S. Sasayama, E. Schiffrin, J. Spertus, A. Struthers, D. Vaughan, M. Weber, and G. Williams (chair). **Investigators: Europe** — E. Abinader, J. Adams, P.C. Adams, J. Adamus, P. Ahlstrom, H.S. Akesson, N. Akhmedzhanov, S. Alcasena Juango, S. Ali Khan, A. Alonso Garcia, G. Amat, J. Amerena, K.M. Amosova, L. Andreoli, K. Angelo-Nielsen, J. Antonio de Velasco, E. Apetrei, G. Aroutiounov, M. Aschermann, M. Asklund, I. Assmann, M.-C. Aumont, A. Avtandilov, O. Azarin, V. Bada, P. Bakoumov, I. Balazovjech, E. Baldjiev, M. Baluda, J.R. Barraqueta, B. Barsi, Y. Bashir, P.D. Batin, D. Belenky, Y. Belyi,

P.E.F. Bendermacher, K. Berget, C. Bergmeier, J. Berning, J.R. Berrazueta-Fernandez, P. Block, G. Boberg, P. Bocek, V. Bohlscheid, I. Bokarev, H. Bolinska, K. Boman, S. Bondarev, T. Bonzel, J.-L. Boreux, M. Borggreffe, M. Borisov, G. Boxho, M. Boyarkin, J. Brachmann, M. Brack, I. Branea, K. Breivik, G.S. Bridgen, P.N.A. Bronzwaer, D. Bruce, I. Bruckner, H. Brunvand, A. Bryukhovetski, P. Buser, T. Campbell, A. Campeanu, A. Capucci, E. Carasca, J. Cardoso, M. Carrageta, A. Caspi, S. Cassim, J. Caturla, F. Ceia, B. Cernosek, K. Channer, Z. Chati, P.D. Christensen, N.S. Chung, M. Cinteza, J.G.F. Cleland, M. Cocchieri, P. Commerford, U. Conti, G. Corsini, A. Cortina Liosa, J.-M. Coupez, A. Cribier, J. Csillag, J. Cyran, U. Dahlstrom, A. Dalby, L.J. Dalin, M. Dalkowski, H.J. Dargie, H. Darius, D.M. Datcu, D. David, M. De Myttenaere, E. De Teresa, J. De Velasco, A.G. de Vries, F.R. den Hartog, E. Desjoyaux, A. Dezerbi, J. Dhawan, B. Diaz Molina, K. Dickstein, M. Dorobantu, V. Doschtsin, A. Doubell, P. Dovgalevsky, S.I. Dragulescu, O. Drapkina, O. Dubourg, P.H.J.M. Dunselman, O.I. Dyadyk, Y.V. Dykun, G.V. Dzyak, L.P. Egorova, K. Egstrup, J. Eha, M. Ehrenbergerova, D. El Allaf, A. Elenkova, C.J. Ellis, J.G. Engbers, A.F. Fainyk, G. Falck, R. Fanelli, J. Farre -Mun, J. Favier, G. Ferrari, I. Ferreira, H. Fischer, S. Fotyanov, M.P. Freericks, G. Froeland, E. Galve, M.M. Garcia, A.A. Garcia, K.O. F. Garnier, G. Gazaryan, C. Georgescu, J. Geraedts, M.G. Glezer, B.I. Goloborodko, B. Goloshchekin, J. Gonsorcik, D. Gotchev, N. Gotcheva, M.G. Gottwik, P. Grande, N. Gratsiansky, E.I. Grishina, L. Groch, A. Gruzdev, D. Guenova, T. Gundersen, I. Hagerman, R. Hambrecht, H. Hammerman, O. Hansen, V. Hansteen, H. Hart, G.F. Hauf, U. Hecker, I. Hegyi, J. Herlitz, D.P. Hertzberger, A.H. Herweijer, G.R. Heyndrickx, L. Hittinger, V. Hoang, H.-P. Hobbach, C. Hofmann-Bango, N.J. Holwerda, K.P. Hong, T. Horacek, J. Hormann, J.D. Horowitz, J. Hradec, U. Hurtig, A. Ioan, W. Jaarsma, L.M. Jadraque, T.J. Jakobsen, K.J. Janicki, D. Jankelow, A. Janosi, P. Jansky, L. Janssens, I. Janzen, P. Jensen, R. Jirmar, Y. Jobic, A. Jones, J. Jonsson, H. Kahles, G. Kaliska, G. Kamensky, L. Kappenberger, J.E. Karlsson, P. Karpati, O.I. Karpenko, Y. Karpov, K. Kawecka-Jaszcz, P.J. Keeling, G. Keren, K. Khalife, M. Khrakovskaya, O.A. Khrustalev, K.K. Klarlund, F.-X. Kleber, E. Klug, W. Koenig, J. Komarek, L.G. Kononenko, K. Konz, Z. Kornacewicz-Jach, V. Kostenko, J. Kotof, I. Kovalsky, P. Kozak, H.U. Kreider-Stempfle, E.P. Krum, M. Krzeminska-Pakula, K. Kuc, P. Kucera, M. Kurowski, L. Lach, C. Lai, G. Lane, E. Lang, W. Lankes, P.-G. Lankisch, E. Larau-dogoitia, J. Larsen, L.-E. Larsson, C. Laruelle, A. Lazar, Y.-T. Lee, A.V. Legkonogov, J. Leitch, W. Lengfelder, C.D. Lescot, B.S. Lewis, P. Lewis, I.A. Libov, N. Liel-Cohen, H.K. Lim, C.-S. Lin, G.C.M. Linssen, C.-P. Liu, D.J.A. Lok, Y.M. Lopatin, E. Lopez De Sa, C. Lotan, N. Lousada, C. Lucas, A. Lucatti, V. Lusov, T.A. Mabin, D.C. MacLeod, W. Maeurer, J.-O. Magnusson, B. Maisch, A. Malinski, M. Maltchougine, P. Manga, S. Mantov, S. Marchi, E. Marciniowska-Suchowierska, F. Marenne, F.S. Maresca, V. Markov, A.T. Marmor, C. Martinez, A. Martinez, L. Martin-Jadraque, L.F.R. Martins, R. Martos Ferres, D.A.S.G. Mary, F. Masini, F. Matta, W. Maurer, A.C. Mazzini, K.M.A. McDonald, J.G. Meeder, F. Melandri, J. Melin, C. Menezes, H.R. Michels, L. Missault, V. Mitrovic, P. Mntla, A. Mobilij, A. Mogilevsky, V. Moiseev, M. Mokan, B. Möller, I. Moreira, D. Mouhoub, B. Moura, F. Muders, H. Mudra, J. Munz, J. Murin, W.J. Musial, D.P. Myburgh, N. Naqvi, G. Naumann, S.V. Nazimov, G. Nedelec, S.V. Nedogoda, I. Nielsen, T. Nielsen, P.R. Nierop, G. Nilsson, A. Notaristefano, I.N. Novitsky, I. Nykl, P. Ofner, C. Olariu, H.G. Olbrich, K.G. Oldroyd, N. Olinic, J. Oliveira, T. Omland, J. Orus, D. Owensby, A. Page, K.S. Park, O.M. Parkhomenko, C. Pasotti, M. Pasowicz, P. Pecce, A.C.H. Pell, N.I. Penkov, M. Perez de Juan, H. Perez, M. Petersen, A.A. Petrov, K. Peuhkurinen, X. Philonenko, M. Pieper, B. Pieske, W. Pluta, B. Podzemski, R. Popeye, C. Prost, A. Purcaro, P. Put, V. Radchenko, M. Radoi, A.P. Rae, D. Raev, C. Ramik, S.L. Rasmussen, L. Reisin, B. Renker, V.G. Ribeiro, G. Richardt, I. Rieckansky, M. Risenfors, I.A. Rivas, R.H. Robson, R. Rocher, L. Rodriguez Padial, E.L. Rose, S.D. Rosen, T. Rosenfeld, D.B. Rowlands, A. Rozkovec, L. Rudas, L.V. Rudenko, F. Ruiz-Rejon, W. Rutsch, R. Rybar, J. Rybka, H.A. Saetre, I. Sarosi, L.H. Savalle, A. Schmidt, K.P. Schuren, Y. Schwartz, R. Schwinger, J.P. Schwob, D. Scutt, U. Sechtem, O. Sela, B. Semrad, M. Senni, N.P. Shilkina, A. Shpektor, J. Silas, A. Sindone, C.J. Sinescu, R. Sipila, J. Sirek, K. Skagen, M. Skura, M. Slanina, S. Slowinski, J. Smid, W. Smielak-Korombel, A. Solodky, R. Spacek, I. Squire, L. Steingo, J. Stepinska, A. Stogowski, G. Storzakov, R. Strioux, P. Strunge, T. Suter, P. Svitil, K. Swedberg, M. Swidzinski, V.D. Syvolap, J. Sztajzel, S.J. Tahk, A.C. Tans, J.G.M. Tans, R. Targonski, J. Tarjan, F. Tartagni, R. Tcharchoghlian, K. Teblov, R. Teesalu, J.B.L. Ten Kate, P. Terrosu, P.L. Thompson, N.K. Thybo, K. Thygesen, P.A. Tilon, S. Timar, Y. Titkov, O.J. Titlbach, C. Torp-Pedersen, D.T. Torvik, P. Touboul, J.M. Trelawny, R. Trillo Nouché, E. Trochina, R. Trojnar, M.L. Tzekova, D. Tzivoni, V. Vahula, F. Valagussa, M. Valdes, R. Van Der Heijden, J.A.P. Van Der Sloot, J.M.C. Van Hal, L.H.J. Van Kempen, W. Van Mieghem, F.P. Van Ruge, D.J. Van Veldhuisen, B. Van Vlies, L.M. Van Wijk, Y. Vasyuk, M. Vatutin, Z. Vered, W. Vergoni, A. Vertkine, E. Vigholt, A. Moises, J.I. Moreira, H.-P. Voegelin, L.M. Voipio-Pulkki, H.-J. Von Mengden, J. Waites, R.D.S. Watson, A.T. Weiss, H.A. Werner, J.C.L. Wesdorp, H. White, P. Wiggers, R.G. Wilcox, P. Wilkinson, A.R. Willems, R. Willenbrock, M. Wirth, D. Wojciechowski, H. Worth, R. Wray, C.-J. Wu, V.V. Yakusevich, S.-P. Yang, N. Yarohno, V.S. Zadionchenko, T. Zaleska, M. Zalewski, F. Zannad, D. Zateyshchikov, E. Zeltin-Abramov, U. Zeymer, R. Zimmermann, **Latin America** — D.C. Albuquerque, M. Alcaino, O.A. Allall, N. Beer, G. Bortman, R. Botero, J.S. Cardoso, M. Carrageta, E. Carrillo, A.C. Carvalho, R. Castano, F. Ceia, L.A.M. Cesar, E. Chavez, O.R. Coelho, H.R. Colombo, R. Corbalan, H. Doval, O. Dutra, R.A. Franken, L. Gallardo, A. Garcia, J. Garcia, E.A. Gomez, E. Gomez, J. Gonzalez, R.A. Gonzalez, G.V. Greque, L. Guzman, J.C. Haiek, E. Hernandez, M.A. Hominal, J. Isea, F. Lanas, J.L. Leiva, J. Lemus, A. Llancaqueo, N. Lopez, N. Lousada, L.N. Maia, M.F. Maranhao, J.A. Martinez, F.A. Martinez, L. Martins, N. Matadamas, H. Matiz, I. Mendoza, C. Menezes, O. Moises, J.I. Moreira, B. Moura, J.C. Nicolau, J. Nobrega, D. Null, M.S. Oliveira, A.O. Palacios, A. Pazin Filho, S.V. Perrone, L.S. Piegas, J.C. Prieto, A.R. Junior, S. Rassi, V.G. Ribeiro, J.N. Rico, J.M. Rivera, G. Robledo, H. Rodriguez, J. Rosenthal, P.R.F. Rossi, J.F. Saraiva, S. Soifer, A. Sosa Liprandi, H.G. Torres, E. Uruchurtu, R.G. Velasco, J.G. Velasquez, N. Vita, S. Waich, F.R. Zelaya; **United States and Canada** — N. Abariotis, H. Abdollah, W. Abraham, D. Alaie, W. Allison, A. Ameen, M. Amidi, I. Anand, J.L. Anderson, G.E. Andreade, V. Aquino, W. Ballard, J.S. Banas, S.B. Baron, I. Bata, M.R. Berk, T. Bhesania, P. Binkley, D.C. Booth, D. Borts, L.A. Brookfield, C.S. Brown, K.F. Browne, S.M. Butman, R.C. Capodilupo, D.G. Caralis, K.W. Carr, R. Castan, H. Chadov, G.K. Chalavarya, G.L. Chua, J.A. Cinderella, P. Clavette, B.S. Clemson, T.J. Cohen, H.T. Colfer, C.N. Corder, D.J. Courtade, D.L. Courtney, B. Coutu, F.H. Cucher, W. Czarnecki, K. Danisa, M. D'Astous, I. Dauber, R. Davies, P.C. Deedwania, J.M. Delehanty, D.M. Denny, B.G. Denys, P.J.P. DeYoung, D. Dione, J.S. Donohue, M. El Shahawy, U. Elkayam, J. Escabi, L.K. Essandoh, J.V. Felicetta, D. Fintel, J.M. Fontaine, R.E. Foster, T.A. Frank, K. Gin, M.C. Goldberg, S. Goldman, D. Gossard, G. Gosselin, A.H. Gradman, D. Grandmont, T. Hack, J. Hagar, M. Haikal, S.A. Hall, S. Halpern, H.G. Hanley, G.D. Hanovich, J.L. Hargrove, E.A. Harlamert, T.E. Hastings, W.R. Hathaway, W.H. Haught, G.K. Hilliard, J. Hodsdon, W. Hui, W. Hurley, H.M. Ibrahim, S. Jafri, A. Jain, S. Jennison, R.L. Jesse, J. Joseph, J. Kalman, R.P. Karlsberg, R. Khant, M. Koren, E.J. Kosinski, P. Kosolcharoen, W.J. Kostuk, S.M. Kouz, C. Lai, D.E. Langholz, T.H. Le Jemtel, R. Leader, M.-H. Leblanc, H. Lee, S. Lepage, M. Lopez, D.Y. Lu, B.J. Lubelsky, G.J. Luckasen, P.-T.-S. Ma, C.G. MacCallum, E.C. Madu, A.S. Maisel, G.I. Mallis, J.T. Mann, D.R. Marr, F.A. McGrew III, R.J. McKay, B. McLellan, J. Meisner, T. Meyer, I. Mikati, L.A. Miller, L.W. Miller, G.W. Moe, S.M. Mohiuddin, G.D. Moir, A.W. Morgan, A. Morris, B.J. Murphy, M. Nallasivan, J. Narula, J.M. Nicklas, A.L. Niederman, R. Nitkin, J.H. O'Keefe, K.R. Oken, P.G. O'Neill, R.C. Orchard, W.D. O'Riordan, C.F. Paraboschi, R.I. Patel, J.G. Pennock, Y. Pesant, D. Phaneuf, D.F. Phillips, J. Plehn, S. Promisloff, A.J. Rajakumar, R. Ramadurai, A. Rashkow, R.A. Rauh, T.M. Rebane, A.L. Ribba, C. Richard, J.C. Riddle, G. Ringuette, E. Rivera, S. Rockson, E. Rogers, H. Ross, R. Roux, D. Rupka, A. Saenz, J. Sampson, S.P.



Schulman, G. Schuyler, R.F. Sequeira, A.R. Shah, P.K. Shah, S.F. Shakar, Y. Shalev, K.H. Sheikh, U.R. Shettigar, R.M. Siegel, S.L. Sigal, V.N. Singh, C.M. Sotolongo, R.J. Soucier, D.J. Stagaman, W.J. Stephan, M. Stine, W.W. Stoeve, J.V. Talano, J. Tam, J.L. Tan, P.H. Tanser, A.S. Taussig, U. Thadani, S.B.H. Timmis, J.R. Timothee, S. Tragoon, B. Tremblay, K.J. Upadhy, N.K. Vijay, L.E. Wagener, J.L. Walker, W.J. Wickemeyer, G.A. Williams, M.B. Williams, R.E. Williams, A.H. Wiseman, K.J. Wool, M. Yasin, M. Zabalgoitia, S. Zarich, R. Zimmermann, R.P. Zucker.

## REFERENCIAS

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
2. Rodríguez JA, Godoy I, Castro P, et al. Ramipril vs. espirolactona en el remodelamiento ventricular izquierdo post-infarto: randomizado y dobleciego. *Rev Med Chile* 1997;125:643-52.
3. Barr CS, Lang CC, Hanson J, Arnott M, Kennedy N, Struthers AD. Effects of adding spironolactone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76:1259-65.
4. Bauersachs J, Heck M, Fracarrolo D, et al. Addition of spironolactone to angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure improves endothelial vasomotor dysfunction: role of vascular superoxide anion formation and endothelial nitric oxide synthase expression. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:351-8.
5. Delyani JA, Robinson EL, Rudolph AE. Effect of a selective aldosterone receptor antagonist in myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H647-H654.
6. Farquharson CAJ, Struthers AD. Spironolactone increases nitric oxide bioavailability, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;101:594-7.
7. MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 1997;35:30-4.
8. Pitt B, Reichel N, Metscher B, et al. Efficacy and safety of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril combination therapy in patients with left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 2002;15:23A. abstract.
9. Rocha R, Martin-Berger C, Yang P, Scherrer R, Delyani J, McMahon E. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart. *Endocrinology* 2002;143:4828-36.
10. Schaefer A, Fracarrolo D, Hildemann S, et al. Inhibition of platelet activation in congestive heart failure by selective aldosterone receptor antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Eur Heart J* 2002;23:Suppl:401. abstract.
11. Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog. *Hypertension* 1994;24:571-5.
12. Yee KM, Pringle SD, Struthers AD. Circadian variation in the effects of aldosterone blockade on heart rate variability and QT dispersion in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1800-7.
13. de Gasparo M, Joss U, Ramjoue HP, et al. Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:650-6.
14. Pitt B, Williams G, Remme W, et al. The EPHEUS 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.
15. Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997;126:296-306.
16. Shih JH. Sample size calculation for complex clinical trials with survival endpoints. *Controlled Clin Trials* 1995;16:395-407.
17. Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *BMJ* 1999;319:1492-5.
18. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
19. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
20. Dickstein K, Kjekshus J, OPTIMAAL Steering Committee. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60.
21. Cleland JG, Chattopadhyay S, Khand A, Houghton T, Kaye GC. Prevalence and incidence of arrhythmias and sudden death in heart failure. *Heart Fail Rev* 2002;7:229-42.
22. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H1802-H1810.
23. Sun Y, Zhang J, Lu L, Chen SS, Quinn MT, Weber KT. Aldosterone-induced inflammation in the rat heart: role of oxidative stress. *Am J Pathol* 2002;161:1773-81.
24. Rajagopalan S, Duquaine D, King S, Pitt B, Patel P. Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:2212-6.
25. Suzuki G, Morita H, Mishima T, 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;106:2967-72.
26. Zhang ZH, Francis J, Weiss RM, Felder RB. The renin-angiotensin-aldosterone system excites hypothalamic paraventricular nucleus neurons in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H423-H433.
27. Korkmaz ME, Muderrisoglu H, Uluçam M, Ozin B. Effects of spironolactone on heart rate variability and left ventricular systolic function in severe ischemic heart failure. *Am J Cardiol* 2000;86:649-53.

Copyright © 2003, 2004 Massachusetts Medical Society.