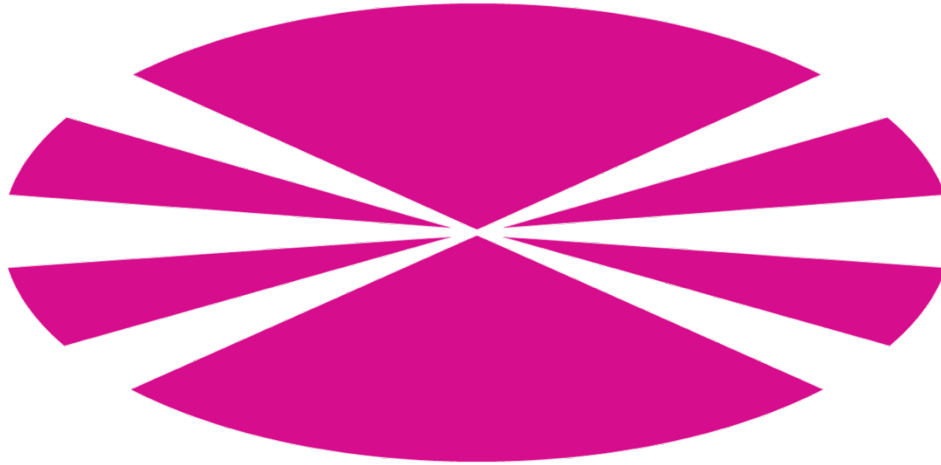


**UNIVERSIDADE DA CORUÑA**



**TESIS DOCTORAL**

**Efectividad y seguridad de los inhibidores del  
receptor mineralocorticoide en el tratamiento  
de la insuficiencia cardiaca: estudio  
comparativo en vida real**

**Patricia Pardo Martínez**

**Febrero 2023**









# Efectividad y seguridad de los inhibidores del receptor mineralocorticoide en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca: estudio comparativo en vida real

Autora: Patricia Pardo Martínez

---

Tesis Doctoral UDC / 2023

Director y tutor: Dr. Eduardo Barge Caballero

Directora: Dra. María Generosa Crespo Leiro

Programa Oficial de Doctorado en Ciencias de la Salud



**D. EDUARDO BARGE CABALLERO**, Doctor en Medicina, Profesor Asociado de Ciencias de la Salud de la Universidad de Santiago de Compostela y Facultativo Especialista de Área de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y

**Dña. MARÍA GENEROSA CRESPO LEIRO**, Doctora en Medicina, Profesora Titular de Medicina de la Universidad de A Coruña y Jefa de Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

### **Certifican**

Que el trabajo contenido en la presente memoria y titulado:

## **Efectividad y seguridad de los inhibidores del receptor mineralocorticoide en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: estudio comparativo en vida real**

Que para optar al grado de Doctor presenta **Dña. Patricia Pardo Martínez**, licenciada en Medicina y Cirugía y Médico Especialista en Cardiología, ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne las características precisas para su presentación y defensa pública como Tesis Doctoral.

**A Coruña, 16 de febrero de 2023**

**Dr. Eduardo Barge Caballero**

**Dra. María Generosa Crespo Leiro**



Algunos resultados parciales del proyecto de investigación de esta Tesis Doctoral han sido presentados en forma de comunicación oral en el *Congreso Galaico Astur de Cardiología 2021*, celebrado en Sanxenxo (Pontevedra) en noviembre de 2021. Dicho trabajo fue galardonado con el *3er Premio a mejor comunicación oral* del Congreso (Anexo 4).

Asimismo, los resultados más importantes del proyecto se han publicado en forma de artículo original en la prestigiosa revista internacional ***European Journal of Internal Medicine***, que es la revista oficial de la *European Federation of Internal Medicine* (EFIM). Dicha revista sigue proceso de revisión por pares y cuenta con un factor de impacto de 7,749 según el *SCI Journal Citation Reports* en el año 2021, situándose en el primer cuartil de la Categoría JCR "*Medicine, General and Internal*". El artículo, cuya referencia se muestra a continuación, se adjunta como material suplementario al final de esta memoria (Anexo 5):

- ***Pardo-Martínez P, Barge-Caballero E, Bouzas-Mosquera A, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Paniagua-Martín MJ, et al. Real world comparison of spironolactone and eplerenone in patients with heart failure. Eur J Intern Med. 2022; 97: 86–94.***



*A la memoria de Manuel Nazario Pardo Seco*





## AGRADECIMIENTOS

Embarcarse en un proyecto como este, además de voluntad propia, requiere de un gran apoyo de terceras personas, quienes hacen posible capear el temporal durante la travesía y sin las cuales sería mucho más complicado llegar a buen puerto. Por ello, quiero mostrar mi más sincero agradecimiento

- ◆ A la **Dra. Marisa Crespo**, Jefa de Sección de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) y directora de esta Tesis Doctoral; ejemplo de vocación y excelencia para todos nosotros. Gracias por la ilusión y el cariño volcados en este trabajo y por los “empujoncitos” que han sido claves para llegar a la meta.
- ◆ Al **Dr. Eduardo Barge**, Facultativo Especialista de Área de Cardiología y director de esta Tesis Doctoral. No puedo imaginar un tutor mejor para este o para cualquier otro proyecto. Gracias por enseñarme tanto, por todo el tiempo empleado en ayudarme a llevarlo a cabo y por haber confiado en mí para lograrlo.
- ◆ Al **Dr. Alberto Bouzas**, coordinador de la Unidad de Imagen del CHUAC, por su ayuda, siempre desinteresada, en la elaboración de esta Tesis Doctoral.
- ◆ A **mis antiguos compañeros y compañeras** del Servicio de Cardiología del CHUAC en general, y de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco en

particular. Gracias a cada uno de ellos por haber aportado su grano de arena en mi desarrollo académico, profesional y personal. Mención especial merecen los **Dres. Nicolás Maneiro, Jose María Larrañaga, Marta Sagastagoitia, Sandra Rey y Gabriel Sánchez**, compañeros de formación. Ellos han sido y siguen siendo un apoyo fundamental y fuente de inspiración para intentar dar lo mejor de mí misma.

- ◆ A **mis compañeros y compañeras** del Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, por hacerme sentir como en familia y ayudarme a crecer cada día.
- ◆ A **Alejandro Couso**, por ayudar a dar forma a este trabajo sin tener que pedírselo.
- ◆ A mis padres, **Manuel y Eugenia**, por haberme convertido en quien soy en base a su ejemplo, por confiar siempre en que puedo alcanzar lo que me proponga. A mi hermano, **Gabriel**, por la admiración que nos profesamos mutuamente y por haber mostrado interés en este proyecto desde el principio.
- ◆ A **mis amigos, a mi familia** y a todos los que me han ayudado a no caer en el desánimo y a caminar hacia delante.
- ◆ A **los pacientes**, que constituyen el principio y fin último de cualquier proyecto de investigación.

*Gracias a todos por haberlo hecho más fácil*

*Patri*





# ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	1
ABREVIATURAS.....	5
RESUMEN.....	7
RESUMEN .....	9
RESUMO .....	11
ABSTRACT.....	13
PRESENTACIÓN.....	15
1. INTRODUCCIÓN .....	19
1.1. Definición y fenotipos de insuficiencia cardiaca .....	21
1.1.1. Definición de insuficiencia cardiaca .....	21
1.1.2. Fenotipos de insuficiencia cardiaca .....	23
1.2. Tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.....	29
1.2.1. Bloqueo neurohormonal.....	29
1.2.2. Esquema terapéutico de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida	35
1.3. Antagonistas del receptor mineralocorticoide.....	39
1.3.1. Fisiopatología de la aldosterona .....	39
1.3.2. Evidencia clínica que avala el empleo de antagonistas del receptor mineralocorticoide en los pacientes con insuficiencia cardiaca.....	43



1.3.3. Efectos biológicos de los antagonistas del receptor mineralocorticoide en los pacientes con insuficiencia cardiaca .....	49
1.3.4. Diferencias entre los antagonistas del receptor mineralocorticoide.....	53
1.3.4.1. Farmacología .....	53
1.3.4.2. Hiperpotasemia .....	57
1.3.4.3. HbA1c y cortisol .....	60
1.3.4.4. Deficiencia anabólica .....	62
<b>2. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>65</b>
<b>3. HIPÓTESIS .....</b>	<b>71</b>
<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>75</b>
<b>5. METODOLOGÍA.....</b>	<b>79</b>
5.1. Descripción del estudio .....	81
5.2. Recogida de la información.....	81
5.3. Definición de las variables.....	82
5.3.1. Variables clínicas.....	82
5.3.2. Pruebas de laboratorio .....	83
5.3.4. Variables de desenlace .....	83
5.4. Análisis estadístico .....	84
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>89</b>
6.2. Pacientes .....	91
6.3. Características clínicas.....	94

6.4. Seguimiento, desenlaces y causas de muerte.....	99
6.5. Efectividad.....	100
6.6. Análisis de subgrupos.....	106
6.7. Discontinuación del tratamiento.....	110
<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>113</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>123</b>
<b>9. ÍNDICE TABLAS Y FIGURAS.....</b>	<b>127</b>
9.1. Tablas.....	129
9.2. Figuras.....	131
<b>10. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>135</b>
<b>ANEXO 1.....</b>	<b>155</b>
<b>ANEXO 2.....</b>	<b>161</b>
<b>ANEXO 3.....</b>	<b>167</b>
<b>ANEXO 4.....</b>	<b>177</b>
<b>ANEXO 5.....</b>	<b>181</b>







## ABREVIATURAS

**ARA-II:** antagonista del receptor de la angiotensina II.

**ARM:** antagonista del receptor mineralocorticoide.

**BNP:** *B-type natriuretic peptide* o péptido natriurético tipo B.

**CHUAC:** Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

**DE:** desviación estándar.

**DME:** diferencia de medias estandarizada.

**FA:** fibrilación auricular.

**FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**HR:** *hazard ratio*.

**IC:** insuficiencia cardiaca.

**IC-FEIr:** insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida.

**IC-FEp:** insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada.

**IC-FEr:** insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.

**IC 95%:** intervalo de confianza al 95%.

**IECA:** inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina.

**INRA:** inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina.

**NT-proBNP:** *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide* o propéptido natriurético tipo B N-terminal.

**NYHA:** *New York Heart Association*.

**PINP:** procolágeno tipo I.

**PIIINP:** péptido amino-terminal del procolágeno tipo III.

**RR:** riesgo relativo.

**SERGAS:** Servizo Galego de Saúde.

**ISGLT-2:** inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

**SNS:** sistema nervioso simpático.

**SRAA:** sistema renina-angiotensina-aldosterona.

**VI:** ventrículo izquierdo.



# RESUMEN

---

---





## RESUMEN

### INTRODUCCIÓN

Espironolactona y eplerenona presentan, según las guías de práctica clínica, un mismo grado de recomendación para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr) sintomática, ya que ambos fármacos han demostrado de forma consistente una reducción de la morbimortalidad en estos pacientes. Sin embargo, dada la ausencia de estudios comparativos directos, se desconoce si pueden existir diferencias entre ellos en cuanto a su beneficio pronóstico.

### OBJETIVOS

El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad de espironolactona y eplerenona en pacientes con IC-FEr en un escenario clínico de vida real.

### MÉTODOS

Utilizando la regresión de Fine-Gray para riesgos competitivos, comparamos los eventos clínicos de 293 pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) crónica y fracción de eyección <40% tratados con eplerenona con 293 individuos tratados con espironolactona emparejados por puntuación de propensión. Los pacientes del estudio fueron seleccionados de una cohorte prospectiva de 1404 pacientes ambulatorios con IC-FEr valorados desde 2010 hasta 2019 en una única unidad especializada de IC, de los cuales 992 recibieron tratamiento con un antagonista del receptor mineralocorticoide basalmente. La mediana de seguimiento fue de 3,95 años.



## RESULTADOS

No se observaron diferencias significativas entre pacientes tratados con eplerenona versus espironolactona en cuanto al objetivo primario combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por IC [*hazard ratio* (HR) 0,95; intervalo de confianza al 95% (IC 95%) 0,73-1,23;  $p=0,677$ ]. Sin embargo, el uso de eplerenona se asoció a una menor mortalidad cardiovascular (HR 0,55; IC 95% 0,35-0,85;  $p=0,008$ ) y a una menor mortalidad por todas las causas (HR 0,67; IC 95% 0,47-0,95;  $p=0,027$ ). La incidencia de suspensión del fármaco debido a efectos adversos (HR 0,58; IC 95% 0,40-0,85;  $p=0,005$ ) y debido a cualquier causa (HR 0,70; IC 95% 0,51-0,97;  $p=0,033$ ) fue menor en los pacientes a tratamiento con eplerenona.

## CONCLUSIONES

En este estudio observacional en vida real de pacientes con IC-FEr, con emparejamiento por puntuación de propensión, no observamos una diferencia significativa entre el tratamiento con eplerenona o espironolactona en cuanto a la incidencia acumulada del evento combinado mortalidad cardiovascular o ingreso por IC. Sin embargo, la eplerenona se asoció a una menor mortalidad cardiovascular y a una menor mortalidad por todas las causas en comparación con espironolactona.

## RESUMO

### INTRODUCCIÓN

Espironolactona e eplerenona presentan, segundo as guías de práctica clínica, un mesmo grao de recomendación para o tratamento da insuficiencia cardíaca con fracción de exección reducida (IC-FEr) sintomática, xa que os dous fármacos teñen demostrado de forma consistente unha redución da morbimortalidade destes pacientes. Non obstante, dada a ausencia de estudos comparativos directos, descoñécese se poden existir diferenzas entre eles en canto ó seu beneficio prognóstico.

### OBXECTIVOS

O obxectivo deste estudo foi avaliar a efectividade de espironolactona e eplerenona en pacientes con IC-FEr nun escenario clínico de vida real.

### MÉTODOS

Utilizando a regresión de Fine-Gray para riscos competitivos, comparamos os eventos clínicos de 293 pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) crónica e fracción de exección <40% tratados con eplerenona con 293 individuos tratados con espironolactona emparellados por puntuación de propensión. Os pacientes do estudo foron seleccionados dunha cohorte prospectiva de 1404 pacientes ambulatorios con IC-FEr valorados dende 2010 ata 2019 nunha única unidade especializada de IC, dos cales 992 recibiron tratamento cun antagonista do receptor mineralocorticoide basalmente. A mediana de seguimento foi de 3,95 anos.



## RESULTADOS

Non se observaron diferenzas significativas entre pacientes tratados con eplerenona versus espironolactona no tocante ó obxectivo primario combinado de morte cardiovascular ou hospitalización por IC [*hazard ratio* (HR) 0,95; intervalo de confianza ó 95% (IC 95%) 0,73-1,23;  $p=0,677$ ]. Non obstante, o uso de eplerenona asociouse a unha menor mortalidade cardiovascular (HR 0,55; IC 95% 0,35-0,85;  $p=0,008$ ) e a unha menor mortalidade por todas as causas (HR 0,67; IC 95% 0,47-0,95;  $p=0,027$ ). A incidencia de suspensión do fármaco debido a efectos adversos (HR 0,58; IC 95% 0,40-0,85;  $p=0,005$ ) e debido a calquera causa (HR 0,70; IC 95% 0,51-0,97;  $p=0,033$ ) foi menor nos pacientes a tratamento con eplerenona.

## CONCLUSIÓN

Neste estudo observacional en vida real de pacientes con IC-FEr, con emparellamento por puntuación de propensión, non observamos unha diferenza significativa entre o tratamento con eplerenona ou espironolactona en canto á incidencia acumulada do evento combinado mortalidade cardiovascular ou ingreso por IC. Non obstante, a eplerenona asociouse a unha menor mortalidade cardiovascular e a unha menor mortalidade por todas as causas en comparación con espironolactona.



# ABSTRACT

## INTRODUCTION

Spironolactone and eplerenone are both recommended for the treatment of heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF) according to practice guidelines, as both drugs demonstrated consistent reductions of mortality and morbidity in these patients. However, given the absence of direct comparative studies, it is not known whether any differences regarding their prognostic benefit can exist between them.

## OBJECTIVES

We aimed to evaluate the effectiveness of spironolactone and eplerenone in patients with HFrEF in a real-world clinical setting.

## METHODS

Using Fine-Gray's competing risk regression, we compared the clinical outcomes of 293 patients with chronic heart failure (HF) and left ventricular ejection fraction <40% treated with eplerenone and 293 propensity-score matched individuals treated with spironolactone. Study subjects were selected from a prospective cohort of 1404 ambulatory patients with HFrEF seen since 2010 to 2019 in a single specialized HF clinic, among which 992 received a mineralocorticoid receptor antagonist at baseline. Median follow-up was 3.95 years.



## RESULTS

No statistically significant differences between patients treated with eplerenone versus spironolactone were observed with regard to the risk of the primary composite end-point cardiovascular death or HF hospitalization [hazard ratio (HR) 0.95; 95% confidence interval (95% CI) 0.73-1.23;  $p=0.677$ ]. However, eplerenone use was associated to lower cardiovascular mortality (HR 0.55; 95% CI 0.35-0.85;  $p=0.008$ ) and lower all-cause mortality (HR 0.67; 95% CI 0.47-0.95;  $p=0.027$ ). The incidence of drug suspension due to side effects (HR 0.58; 95% CI 0.40-0.85;  $p=0.005$ ) and drug suspension due to any reason (HR 0.70; 95% CI 0.51-0.97;  $p=0.033$ ) were lower among patients treated with eplerenone.

## CONCLUSIONS

In this observational, real-world, propensity-score matched study of patients with HFrEF, no statistically significant differences between patients treated with eplerenone versus spironolactone were observed with regard to the risk of the primary composite end-point cardiovascular death or HF hospitalization. However, eplerenone was associated to lower cardiovascular mortality and lower all-cause mortality than spironolactone.

# PRESENTACIÓN

---

---





## PRESENTACIÓN DEL TRABAJO

Los antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM) juegan un papel central en el esquema terapéutico recomendado para pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida (IC-FEr).

Tres ensayos clínicos aleatorizados demuestran el beneficio clínico de los ARM en estos individuos; la espironolactona se ha asociado a un aumento en la supervivencia comparada con placebo en pacientes con IC-FEr y síntomas graves (1), mientras que la eplerenona mostró mejoría en el pronóstico de pacientes con IC-FEr y síntomas leves (2), así como en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida tras un infarto agudo de miocardio asociado bien a insuficiencia cardiaca (IC) sintomática o bien a diabetes mellitus (3).

Según las actuales guías de práctica clínica (4), la prescripción de un ARM se recomienda para reducir el riesgo de hospitalización por IC y de muerte en todos los pacientes con IC-FEr sintomática que no presenten contraindicaciones para estos fármacos, siendo el nivel de recomendación clase I indistintamente para espironolactona y para eplerenona. Sin embargo, existen importantes diferencias entre ambas moléculas en cuanto a su estructura, farmacocinética y metabolismo que hacen pensar que pueden presentar diferencias en cuanto a su impacto en la evolución natural de la IC (5). Por otra parte, a igualdad de recomendación para ambos fármacos, cabe tener en cuenta que el coste de la espironolactona es substancialmente menor al de la eplerenona.



Hasta el momento se desconoce si las diferencias farmacológicas existentes entre espironolactona y eplerenona se asocian con un impacto pronóstico diferente en el tratamiento de pacientes con IC-FEr, y los únicos datos comparativos directos de los que disponemos proceden de un estudio observacional de pequeño tamaño (6).

El objetivo de esta Tesis Doctoral es comparar la efectividad y seguridad de espironolactona y eplerenona en una cohorte prospectiva de pacientes ambulatorios con IC-FEr crónica tratados y seguidos en la unidad clínica especializada de IC del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC).

# INTRODUCCIÓN

---

---







# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Definición y fenotipos de insuficiencia cardiaca

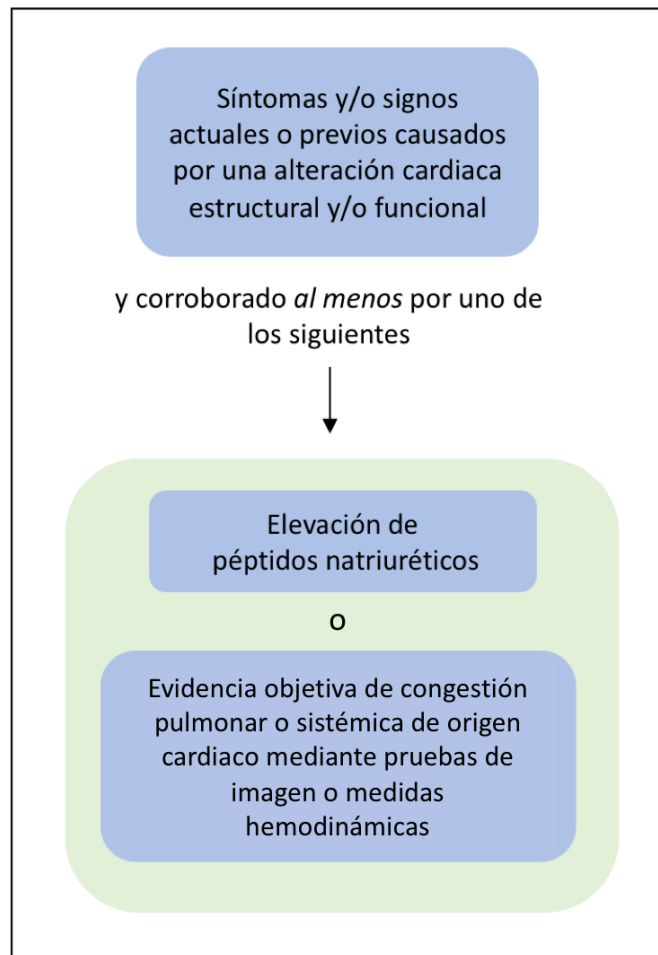
### 1.1.1. Definición de insuficiencia cardiaca

La IC se define como un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos –disnea, hinchazón de tobillos, fatiga– que pueden ir acompañados de signos –presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares, edema periférico– y cuya causa es una anomalía cardiaca estructural y/o funcional que resulta en un gasto cardiaco reducido y/o en la elevación de presiones intracardiacas en reposo o durante el ejercicio (4).

Recientemente se ha consensuado una definición de IC con validez pronóstica y terapéutica, aceptable sensibilidad y especificidad, y aplicabilidad universal (7) (Figura 1). Según esta definición, la IC es un síndrome clínico caracterizado por síntomas y signos actuales o previos causados por una alteración estructural y/o funcional cardiaca, definida por una FEVI <50%, dilatación anormal de cavidades cardiacas, E/E' >15, hipertrofia ventricular moderada/severa o valvulopatía moderada/severa, y corroborada por al menos uno de los siguientes criterios:

- Elevación de péptidos natriuréticos: en el ámbito ambulatorio, péptido natriurético tipo B (BNP)  $\geq 35$  pg/mL o propéptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP)  $\geq 125$  pg/mL; en el ámbito de la hospitalización/descompensación, BNP  $\geq 100$  pg/mL o NT-proBNP  $\geq 300$  pg/mL.

- Evidencia objetiva de congestión pulmonar o periférica de origen cardíaco demostrada mediante estudios de imagen (p.ej., radiografía de tórax, elevación de presiones de llenado en un ecocardiograma) o medida invasiva de las presiones intracavitarias (cateterismo derecho, catéter arterial pulmonar) en reposo o durante el ejercicio.



**Figura 1.** Definición universal de insuficiencia cardíaca.

Adaptado de Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. *Universal Definition and Classification of Heart Failure. J Card Fail.* 2021;27(4):387–413.

### 1.1.2. Fenotipos de insuficiencia cardiaca

Tradicionalmente se ha clasificado la IC en tres fenotipos diferentes en base a la FEVI (Tabla 1), que se recogen en las actuales guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (4) con las siguientes definiciones:

- IC con FEVI reducida (IC-FEr):  $FEVI \leq 40\%$  junto a la presencia de síntomas y signos de IC.
- IC con FEVI ligeramente reducida (IC-FElr): FEVI entre 41% y 49% junto a la presencia de síntomas y signos de IC.
- IC con FEVI preservada (IC-FEp):  $FEVI \geq 50\%$  junto a la presencia de síntomas y signos de IC y además evidencia objetiva de alteraciones cardiacas estructurales y/o funcionales consistentes en disfunción diastólica de VI o elevación de presiones de llenado de VI, incluyendo elevación de péptidos natriuréticos.



**Tabla 1.** Definición de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICFER), ligeramente reducida (ICFEI) y preservada (ICFEp).

Tipo de IC		IC-FEr	IC-FEI	IC-FEp
CRITERIOS	1	Síntomas ± signos <sup>a</sup>	Síntomas ± signos <sup>a</sup>	Síntomas ± signos <sup>a</sup>
	2	FEVI ≤ 40%	FEVI 41-49% <sup>b</sup>	FEVI ≥ 50%
	3	–	–	Evidencia objetiva de alteraciones cardiacas estructurales y/o funcionales consistentes en la presencia de disfunción diastólica de VI/elevación de presiones de llenado de VI, incluyendo péptidos natriuréticos elevados <sup>c</sup>

Abreviaturas: FEVI, fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IC, insuficiencia cardiaca; IC-FEr, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IC-FEI, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida; IC-FEp, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada; VI, ventrículo izquierdo.

<sup>a</sup>Los signos pueden estar ausentes en fases iniciales de la IC (especialmente IC-FEp) y en pacientes a tratamiento médico óptimo.

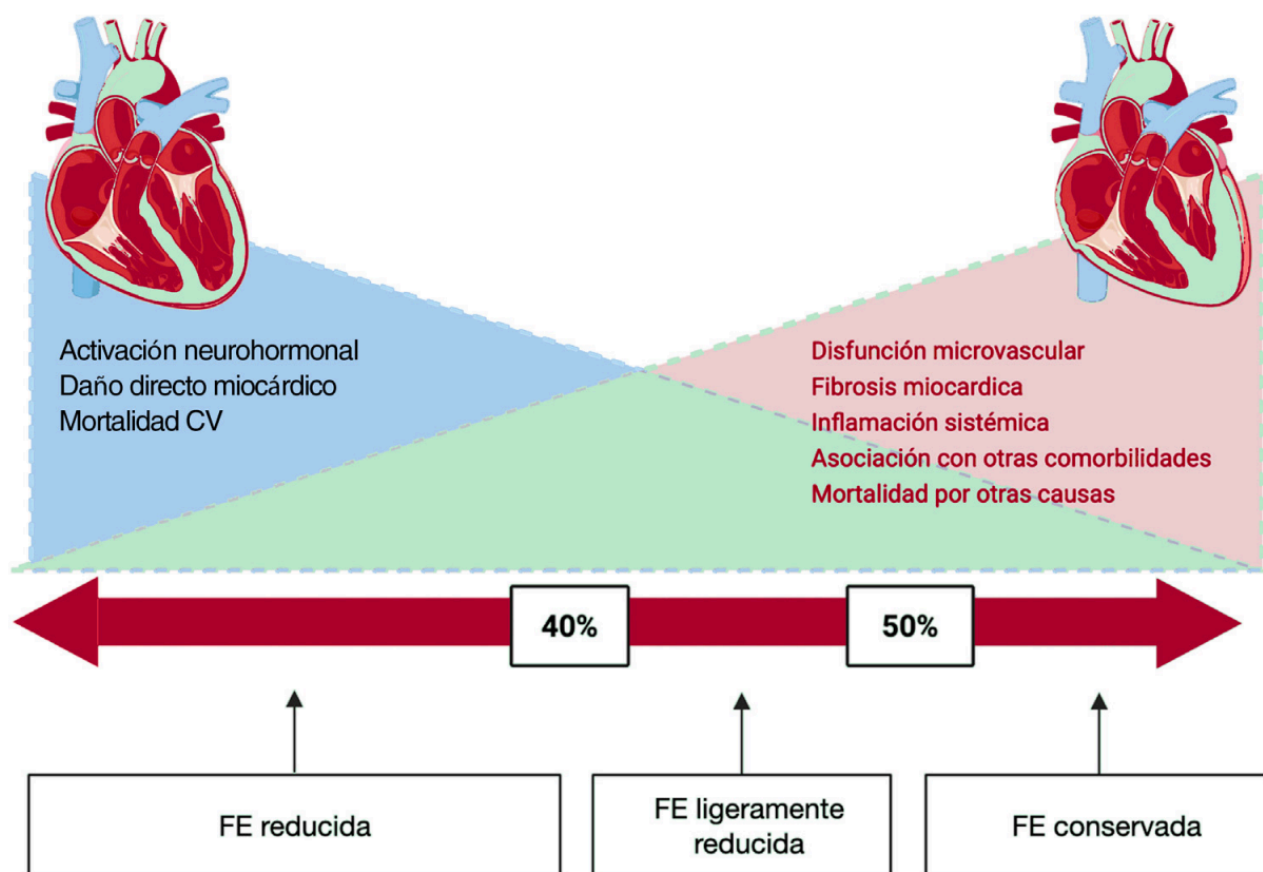
<sup>b</sup>Para el diagnóstico de la IC-FEI, la presencia de alguna otra evidencia de cardiopatía estructural (p.e. dilatación de aurícula izquierda; hipertrofia de VI o disfunción diastólica ecocardiográfica) hace el diagnóstico más probable.

<sup>c</sup>Para el diagnóstico de la IC-FEp, cuanto mayor sea el número de alteraciones presentes, mayor es la probabilidad de IC-FEp.

Fuente: Modificado de McDonagh TA et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–726.

Estos fenotipos identifican tres subgrupos de pacientes con diferencias en cuanto a perfil clínico, tratamiento, pronóstico y causas de muerte (8) (Figura 2).

La IC-FEr engloba un fenotipo caracterizado por la disfunción sistólica como resultado de diversos procesos etiológicos tales como cardiopatía isquémica, miocarditis, cardiopatías familiares, secundaria a tóxicos, etc. A este fenotipo se dirigen la mayoría de las terapias que han demostrado beneficio pronóstico en pacientes con IC en ensayos clínicos aleatorizados (4).



**Figura 2.** Solapamiento de mecanismos, etiología y fenotipos por todo el espectro de la fracción de eyección en la insuficiencia cardíaca.

Abreviaturas: CV, cardiovascular; FE, fracción de eyección.

Fuente: Requena-Ibáñez JA, Santos-Gallego CG, Badimón JJ. Los iSGLT2 en la insuficiencia cardíaca. ¿Sus beneficios pueden extenderse a todo el espectro de la fracción de eyección? *Rev Esp Cardiol.* 2022;75(10):834-42.

En el otro extremo, el grupo de pacientes con IC-FEp muestra un fenotipo de disfunción diastólica secundaria a hipertrofia miocitaria, disfunción microvascular y fibrosis intersticial en respuesta al impacto de factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades. Se trata de pacientes de edad más avanzada, en mayor proporción mujeres, con una menor proporción de cardiopatía isquémica y con una mayor probabilidad de muerte por causa no cardiovascular en comparación con la IC-FEr (9,10). Históricamente, el beneficio clínico de las medidas terapéuticas evaluadas para la IC únicamente había podido demostrarse de forma clara en los pacientes con IC-FEr, por lo que el tratamiento de los pacientes con IC-FEp se dirigía principalmente al alivio de los síntomas y al control de las comorbilidades asociadas. Sin embargo, muy recientemente disponemos de evidencia que apoya el empleo de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) en este subgrupo de pacientes como fármacos modificadores de la enfermedad con beneficio pronóstico consistente (11,12).

Por último, el concepto de IC-FElr, definido recientemente, hace referencia a un subgrupo de pacientes infrarrepresentado en los ensayos clínicos, con un perfil clínico y demográfico intermedio entre los otros dos fenotipos, con elevada prevalencia de cardiopatía isquémica al igual que la IC-FEr, pero con mejor pronóstico que esta última. Análisis retrospectivos de ensayos clínicos aleatorizados en IC-FEr o IC-FEp que incluyeron pacientes con FEVI en el rango 40-50% sugieren que este subgrupo se podría beneficiar de terapias similares a las empleadas en la IC-FEr, lo que ha motivado el cambio de la nomenclatura previa IC con FEVI *intermedia* por la más actual IC con *FEVI ligeramente reducida* (13). Asimismo, los ensayos clínicos que recientemente han demostrado el beneficio de los iSGLT-2 en IC-FEp (11,12) también incluyeron un número

considerable de pacientes con IC-FEIr, aportando evidencia para su empleo en este subgrupo específico.

Cabe destacar que la clasificación de pacientes con IC atendiendo en exclusiva a su FEVI tiene un valor limitado, teniendo en cuenta que se trata de un parámetro con unos métodos de obtención imprecisos (14) y que puede experimentar variaciones a lo largo del seguimiento (15). En cualquier caso, la FEVI continúa siendo crucial para la caracterización fenotípica de los pacientes con IC de acuerdo a las guías de práctica clínica actuales, además de un parámetro muy útil para organizar la toma de decisiones terapéuticas, dado que la evidencia que apoya el empleo de las terapias modificadoras de la enfermedad surge, en la mayoría de los casos, de ensayos clínicos que consideraron puntos de corte concretos de FEVI como uno de sus principales criterios de inclusión.



---

**RESUMEN: Definición y fenotipos de insuficiencia cardiaca**

- ◆ La **IC** es un síndrome clínico con síntomas y/o signos típicos, causados por una anomalía cardiaca estructural y/o funcional que resulta en un gasto cardiaco reducido y/o en la elevación de presiones intracardiacas en reposo o durante el ejercicio.
- ◆ Disponemos de una **definición universal de IC** con validez pronóstica y terapéutica que incluye a los péptidos natriuréticos como biomarcador fundamental.
- ◆ La IC se clasifica en **tres fenotipos en base a FEVI**: IC-FEr (FEVI  $\leq$  40%), IC-FElr (FEVI 41-49%), IC-FEp (FEVI  $\geq$  50%).
- ◆ El **fenotipo de IC-FEr** se caracteriza por la presencia de disfunción sistólica (en su mayor parte de etiología isquémica), una mortalidad principalmente de causa cardiovascular y su tratamiento se basa en fármacos modificadores de la enfermedad con amplia evidencia.
- ◆ El **fenotipo de IC-FEp** se caracteriza por la presencia de disfunción diastólica (disfunción microvascular y fibrosis intersticial) en respuesta a comorbilidades. La mortalidad es principalmente de causa no cardiovascular y el tratamiento se basa en el control de la congestión y comorbilidades asociado a novedades terapéuticas con beneficio pronóstico.
- ◆ El **fenotipo de IC-FElr** se caracteriza por un perfil clínico intermedio entre los otros dos fenotipos con datos que sugieren que se podría beneficiar de terapias similares a las empleadas en la IC-FEr, así como de terapias con beneficio pronóstico en todo el espectro de la IC.

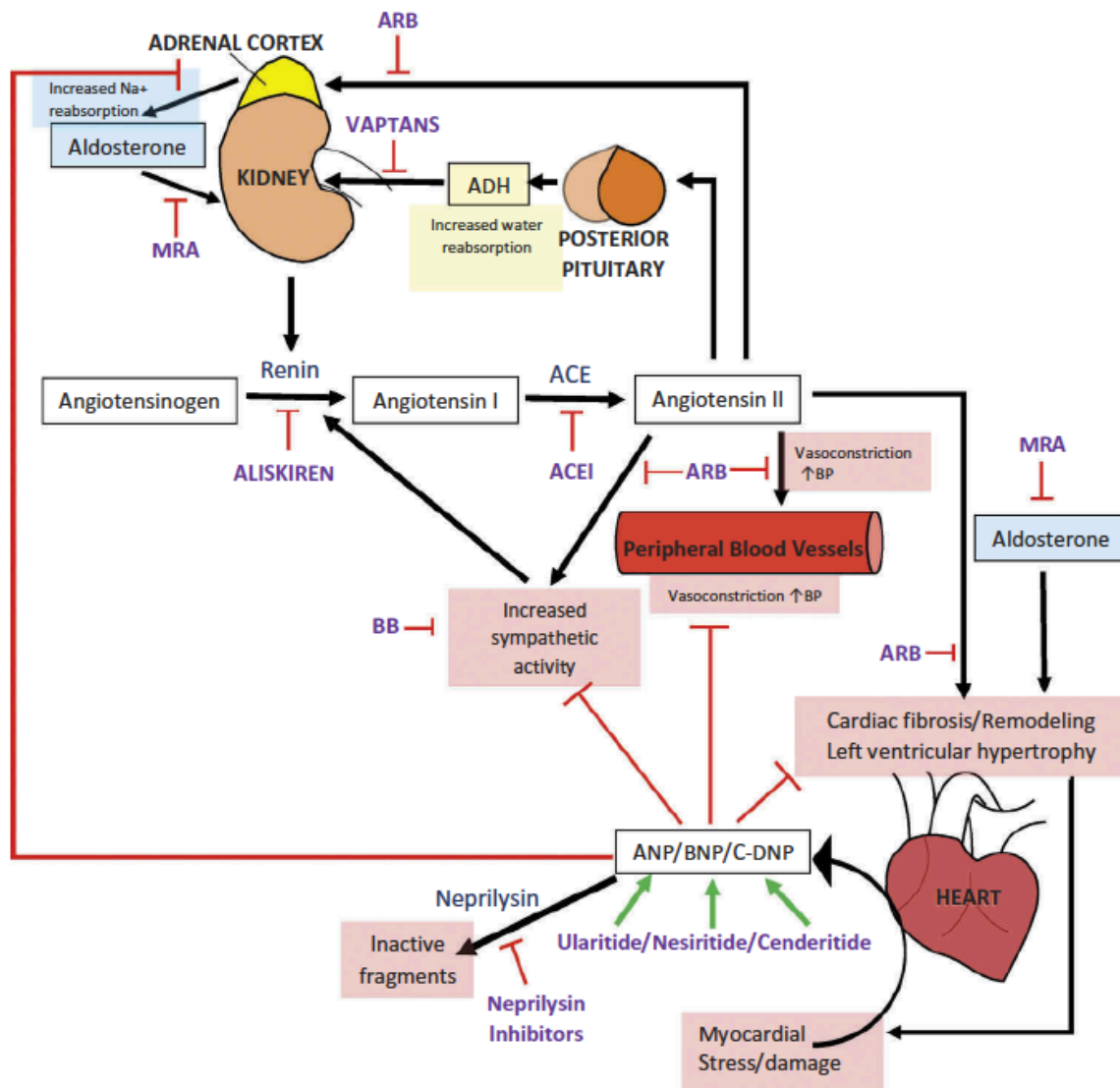


## **1.2. Tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida**

### **1.2.1. Bloqueo neurohormonal**

La activación del sistema neurohormonal endógeno en respuesta al deterioro de la función sistólica cardiaca o a la alteración de las presiones de llenado es uno de los mecanismos fisiopatológicos clave en la IC crónica (Figura 3). A pesar de que esta activación neurohormonal supone un mecanismo de compensación hemodinámica en fases iniciales de la IC, su estimulación persistente produce un efecto deletéreo a largo plazo sobre el sistema cardiovascular. El sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) son los dos sistemas neurohormonales principalmente implicados (16). La modulación de estos sistemas mediante fármacos que contrarrestan la activación neurohormonal es el objetivo principal del tratamiento en la IC-FEr, dada la acumulación sucesiva de evidencias que apoyan su beneficio pronóstico a lo largo de las últimas tres décadas (17).





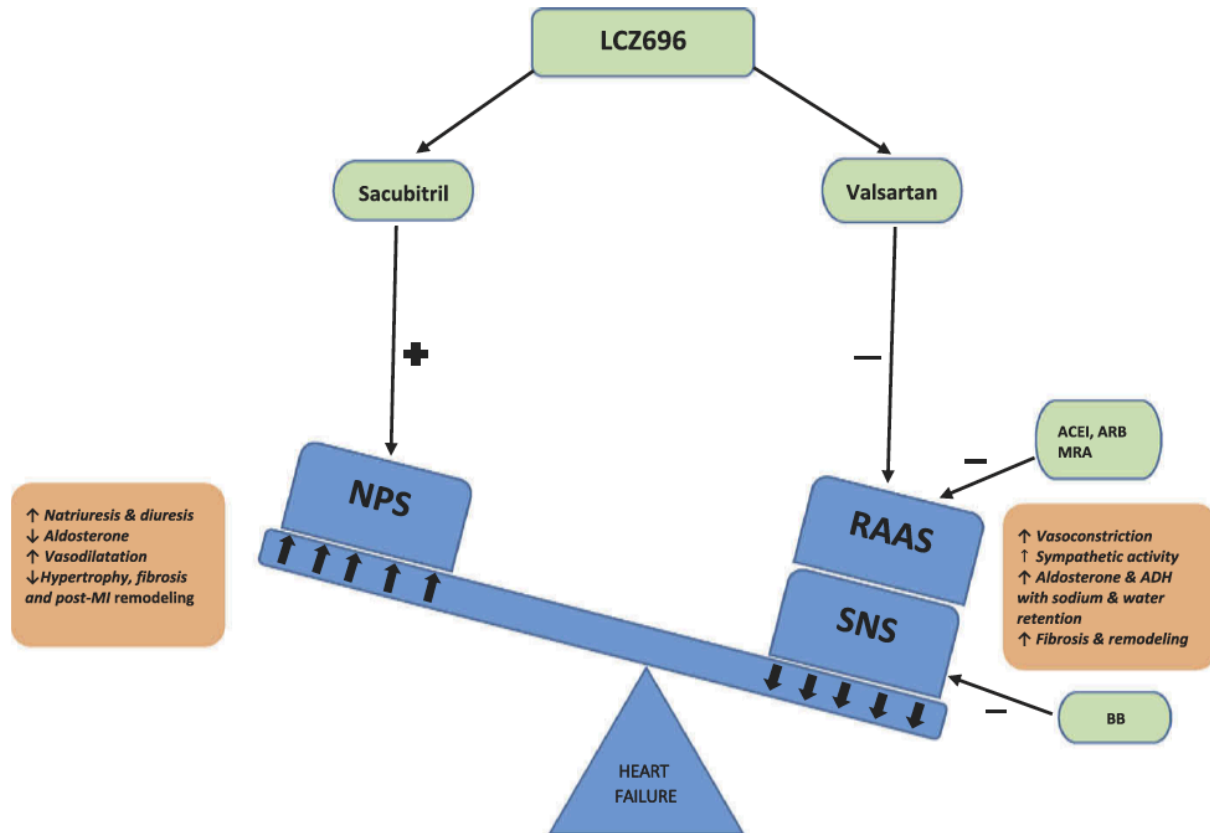
**Figura 3.** Activación neurohormonal y tratamiento neuromodulador en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

Abreviaturas: ACE, *angiotensin-converting enzyme* o enzima convertora de la angiotensina; ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor* o inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina; ADH, *anti-diuretic hormone* o hormona antidiurética; ANP, *atrial natriuretic peptide* o péptido natriurético atrial; ARB, *angiotensin II receptor blockers* o antagonista del receptor de la angiotensina II; BB, *beta blockers* o betabloqueantes; BNP, *B-type natriuretic peptide* o péptido natriurético tipo B; BP, *blood pressure* o presión arterial; C-DNP, C and D-type natriuretic peptide o péptido natriurético tipo C y D; MRA, *mineralocorticoid receptor blocker* o antagonista del receptor mineralocorticoide.

Fuente: Yandrapalli S, Jolly G, Biswas M, Rochlani Y, Harikrishnan P, Aronow WS, et al. *Newer hormonal pharmacotherapies for heart failure. Expert Rev Endocrinol Metab.* 2018;13(1):35–49.

Durante años, la modulación de la activación neurohormonal se ha basado en fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), responsable del metabolismo de angiotensina I en angiotensina II, la principal molécula efectora en el SRAA. Los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) bloquean la activación a nivel del receptor AT1, constituyendo un tratamiento alternativo para la inhibición del SRAA en pacientes intolerantes a IECA. Las actuales guías de práctica clínica continúan confiriendo un grado de recomendación I con nivel de evidencia A al tratamiento con IECA en los pacientes con IC-FEr, en vista de la extensa evidencia que avala su beneficio clínico (18–21). Sin embargo, la estrategia preferida actualmente para la inhibición del SRAA se basa en los inhibidores duales de la neprilisina y del receptor de angiotensina (INRA), que añaden un nuevo efecto terapéutico basado en el aumento de los niveles circulantes de péptidos natriuréticos mediante la inhibición de la enzima que participa en su degradación (la neprilisina) (22). El incremento de los niveles de péptidos natriuréticos activa efectos fisiológicos favorables a diferentes niveles en los pacientes con IC, incluyendo natriuresis, vasodilatación, modulación de la activación simpática y mejoría del remodelado cardiaco, efectos que explicarían el mayor beneficio cardiovascular que ha demostrado el tratamiento con INRA con respecto a IECA (23) (Figura 4). En las guías de práctica clínica, se recomienda el cambio del tratamiento previo con IECA o ARA-II por INRA en pacientes con IC-FEr que continúan con síntomas persistentes (4).





**Figura 4.** Interacciones neurohormonales y su papel en los mecanismos deletéreos de progresión de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

Abreviaturas: ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor* o inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina; ADH, *anti-diuretic hormone* u hormona antidiurética; ARB, *angiotensin II receptor blockers* o antagonista del receptor de la angiotensina II; BB, *beta blockers* o betabloqueantes; MI, *myocardial infarction* o infarto de miocardio; MRA, *mineralocorticoid receptor blocker* o antagonista del receptor mineralocorticoide; NPS, *natriuretic peptide system* o sistema de péptidos natriuréticos; RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system* o sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS, *sympathetic nervous system* o sistema nervioso simpático.

Fuente: Yandrapalli S, Jolly G, Biswas M, Rochlani Y, Harikrishnan P, Aronow WS, et al. *Newer hormonal pharmacotherapies for heart failure. Expert Rev Endocrinol Metab.* 2018;13(1):35–49, adaptado de Yandrapalli S, Aronow WS, Mondal P, et al. *The evolution of natriuretic peptide augmentation in management of heart failure and the role of sacubitril/valsartan. Arch Med Sci.* 2017;13(5):1207–1216.

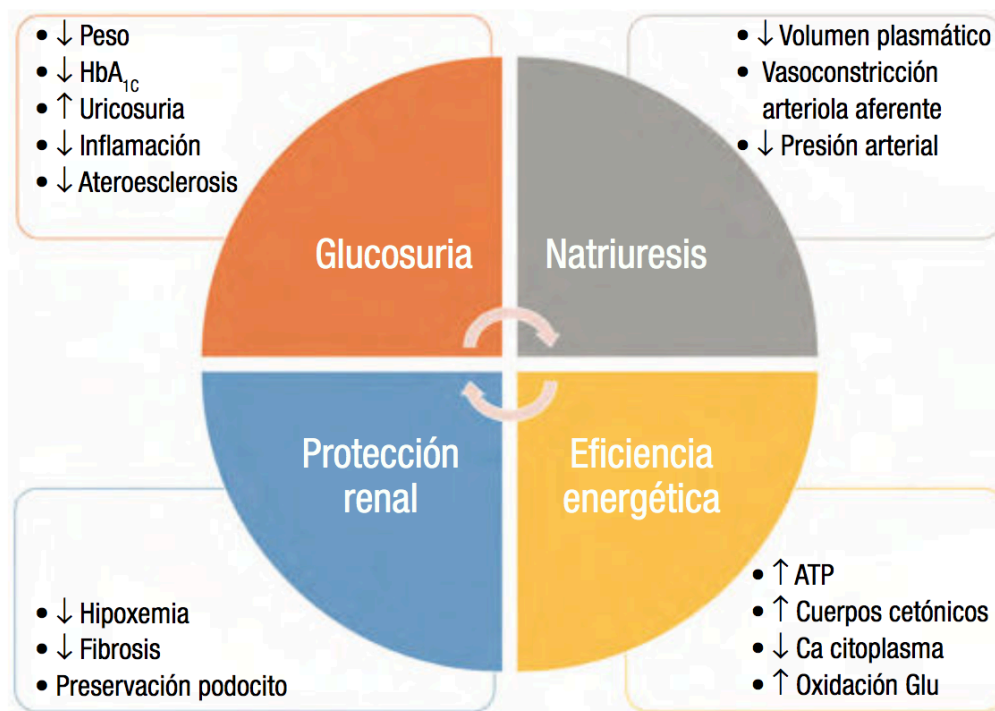
Por otro lado, aunque la angiotensina II es un modulador importante de los niveles plasmáticos de aldosterona, no es la única vía de regulación involucrada. De hecho, la aldosterona circulante no se suprime completamente en respuesta al tratamiento con IECA o ARA-II (24). Los efectos de la aldosterona en la retención de sodio y agua, eliminación de potasio y magnesio, producción miocárdica de colágeno, hipertrofia ventricular y disfunción endotelial la convierten por sí misma en una diana terapéutica en los pacientes con IC. Actualmente, disponemos de una evidencia sólida que respalda el beneficio pronóstico de los ARM en los pacientes con IC-FEr, evidencia que expondremos en detalle más adelante.

El tratamiento con betabloqueantes es otra piedra angular en el manejo clínico actual de los pacientes con IC-FEr aunque, paradójicamente, existieron reticencias iniciales a su empleo ante la preocupación de que la inhibición catecolaminérgica pudiese comprometer más aún la función sistólica de estos individuos. La consolidación de la indicación del tratamiento con betabloqueantes en pacientes con IC-FEr llegó a finales de la década de los 90, tras la publicación de varios ensayos clínicos en los que estos fármacos demostraron una reducción consistente de la morbimortalidad de los pacientes con IC-FEr ya tratados con diuréticos e inhibidores del SRAA. (25–28).

Más novedoso es el papel de los iSGLT-2, una nueva clase farmacológica que ha demostrado beneficio como fármaco modificador de la enfermedad en todo el espectro fenotípico de la IC (11,12,29,30). A pesar de que se desconoce el mecanismo exacto por el que este grupo de fármacos ha demostrado beneficio pronóstico en los pacientes con IC, se postulan múltiples efectos fisiológicos favorables, entre los que se encontrarían la prevención de la



aterosclerosis, al mejorar el control glucémico a través de la glucosuria (31); pérdida de peso y reducción de la grasa epicárdica, con la consecuente reducción de inflamación y fibrosis (32); natriuresis, mejor hemodinámica glomérulo-tubular y reducción de la fibrosis a nivel renal (33,34); mejoría en la eficiencia energética del miocardio (35); y efecto diurético fundamentalmente a expensas de la reducción del edema intersticial, evitando la depleción intravascular y la consecuente activación neurohormonal típica de la IC (36) (Figura 5).



**Figura 5.** Mecanismos de acción de los iSGLT-2.

Abreviaturas: ATP, adenosina trifosfato; Glu, glucosa; iSGLT-2, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

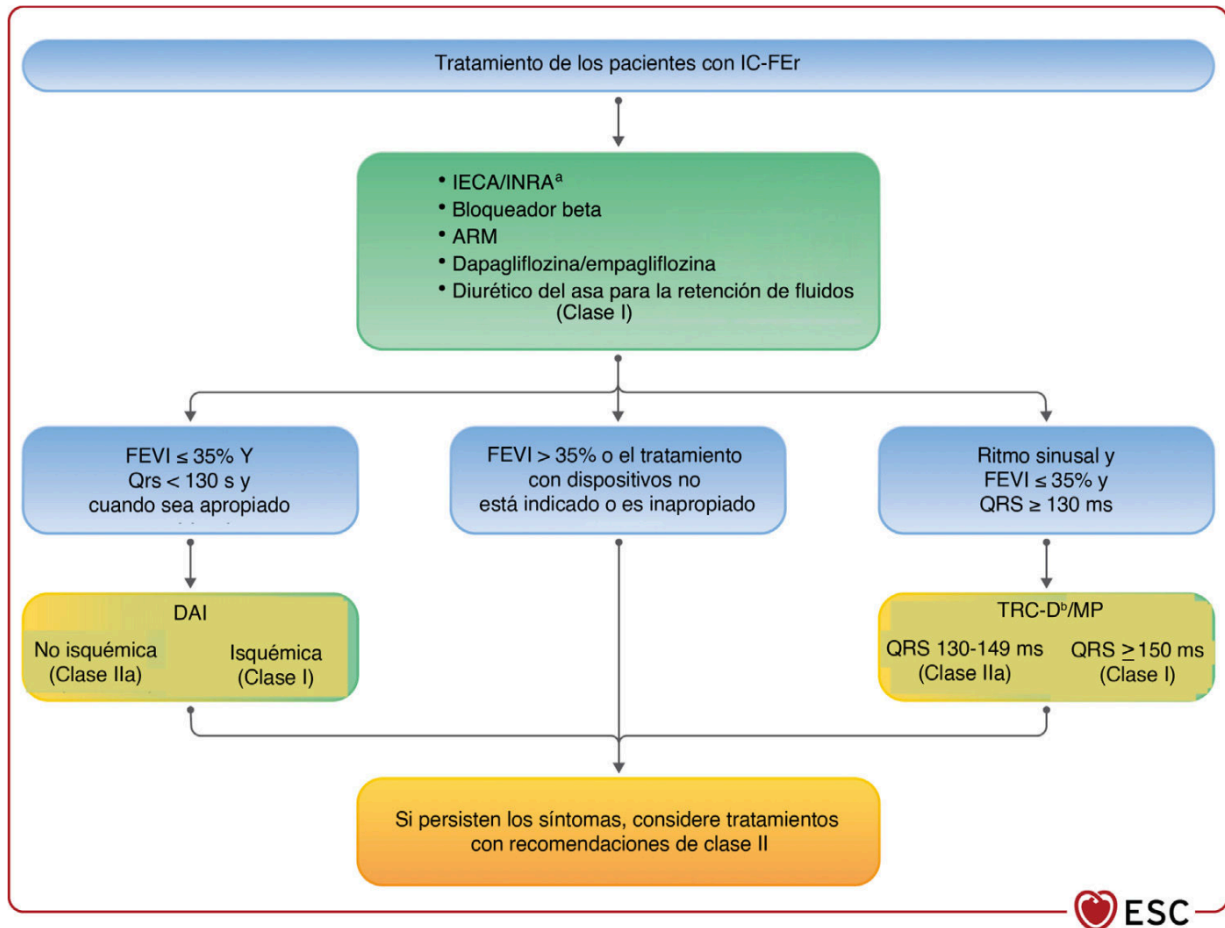
Fuente: Valle-Munoz A, Morillas-Climent H, Vicedo-López Á. Sacubitrilo-valsartán e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en insuficiencia cardiaca: ¿separación de poderes o bienes gananciales? *Rev Esp Cardiol Supl.* 2019;18(B):24–30.

### 1.2.2. Esquema terapéutico de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

El tratamiento de la IC-FEr tiene como objetivos la reducción de la mortalidad, la prevención de ingresos hospitalarios y la mejoría en la situación clínica, clase funcional y calidad de vida de los pacientes. La modulación del SRAA y del SNS con IECA o preferentemente con INRA, betabloqueantes y ARM ha demostrado incremento de la supervivencia, reducción del riesgo de hospitalizaciones por IC y una notable mejoría sintomática (23,37,38). Más recientemente, el uso de los iSGLT-2 añadidos al tratamiento estándar con IECA/INRA, betabloqueantes y ARM ha demostrado un beneficio clínico adicional, con una reducción significativa del riesgo de muerte cardiovascular y empeoramiento de la IC (29,30), independientemente de la presencia o ausencia de diabetes mellitus, en un amplio rango de FEVI.

Salvo contraindicación o mala tolerancia, la cuádruple terapia con IECA o preferentemente INRA, betabloqueante, ARM e iSGLT-2 se recomienda como norma general en todos los casos de IC-FEr, con titulación progresiva de las dosis de los diferentes fármacos hasta las empleadas en los ensayos clínicos que han demostrado beneficio o, en su defecto, hasta las dosis máximas toleradas por el paciente (4) (Figura 6).





**Figura 6.** Algoritmo terapéutico de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.

Abreviaturas: ARM, antagonistas del receptor mineralocorticoide; DAI, desfibrilador automático implantable; IECA, inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; IC-FEr, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; INRA, inhibidores de la neprilisina y el receptor de la angiotensina; QRS, ondas Q, R y S del ECG; TRC-D, terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador; TRC-MP, terapia de resincronización cardiaca con marcapasos. <sup>a</sup> Como sustituto de los IECA. <sup>b</sup> Cuando sea apropiado.

Fuente: *Rev Esp Cardiol.* 2022;75(6):523.e1–523.e114, adaptado de McDonagh TA et al, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.. *Eur Heart J.* 2021; 42(36):3599–726.

Otros tratamientos a considerar en pacientes seleccionados con IC-FEr son los diuréticos en presencia de signos y/o síntomas de congestión (39), los ARA-II en pacientes que no toleren o no puedan recibir IECA ni INRA (21,40), la ivabradina en pacientes en ritmo sinusal en los que



persista una frecuencia cardiaca superior a 70 lpm a pesar de dosis máxima tolerada de betabloqueante (41,42), la hidralazina en combinación con nitratos en pacientes de raza negra que presenten síntomas persistentes pese al tratamiento estándar o en pacientes que no puedan tolerar IECA/ARA-II/INRA (43,44), o la digoxina en pacientes en ritmo sinusal que continúen sintomáticos pese a la optimización terapéutica (45). Más recientemente se han observado beneficios de moléculas nuevas como el estimulador de la guanilato-ciclasa soluble, vericiguat, en pacientes sintomáticos con una descompensación reciente de IC (46), o el activador de la miosina cardiaca, omecamtiv mecarbil, que, aunque todavía no autorizado para su uso, en el futuro podrá ser considerado en pacientes con IC más severa con síntomas más avanzados y una FEVI más reducida (47).



---

**RESUMEN: Tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida**

- ◆ La **activación del sistema neurohormonal** endógeno es uno de los mecanismos fisiopatológicos clave en la IC crónica.
- ◆ La **modulación del SNS y el SRAA** mediante fármacos que contrarrestan su activación es el objetivo principal del tratamiento en la IC-FEr.
- ◆ EL bloqueo neurohormonal con **IECA o INRA, betabloqueantes, ARM** y, más recientemente, el tratamiento con **iSGLT-2**, ha demostrado mejoría en la supervivencia, reducción del riesgo de hospitalizaciones por IC, así como reducción de los síntomas en pacientes con IC-FEr.
- ◆ LA **cuádruple terapia** IECA/INRA, betabloqueante, ARM e iSGLT-2 es la recomendada por las guías de práctica clínica como piedra angular del tratamiento en la IC-FEr, junto con los diuréticos en pacientes con síntomas o signos de congestión (recomendación Clase I). Los ARA-II quedan reservados para pacientes intolerantes a IECA/INRA.
- ◆ Otros **tratamientos con menor nivel de recomendación** (clase II) a considerar según el perfil clínico del paciente son los siguientes: ivabradina, hidralazina en combinación con nitratos, digoxina o vericiguat.

### 1.3. Antagonistas del receptor mineralocorticoide

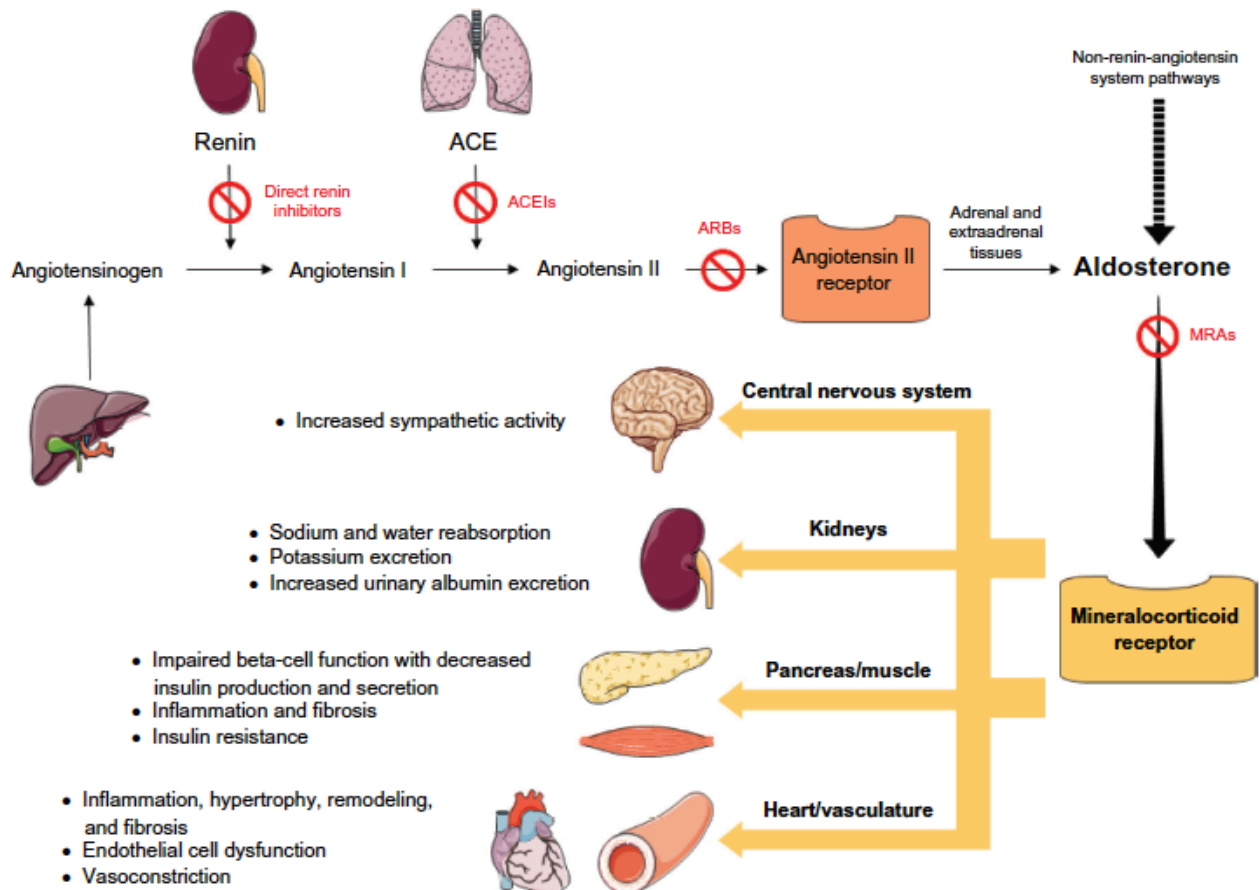
#### 1.3.1. Fisiopatología de la aldosterona

La aldosterona es el principal esteroide con actividad mineralocorticoide presente en el ser humano. Esta molécula es sintetizada por un complejo enzimático denominado aldosterona sintetasa (CYP11B2) a partir del precursor común a todas las hormonas esteroideas, el colesterol. Su síntesis ocurre principalmente en la corteza adrenal, pero también se encuentra presente en tejido vascular, cerebral, cardíaco y adiposo, ejerciendo acciones locales de forma autocrina y paracrina (48–53). Como ya se ha comentado, la angiotensina II no es el único regulador implicado en la producción de aldosterona, por lo que el tratamiento con IECA, ARA-II o INRA es, por sí solo, insuficiente para ejercer un bloqueo completo del sistema, siendo preciso complementar su acción con la adición de un ARM. El fenómeno de “escape de la aldosterona” fue descrito poco después de la introducción del tratamiento con IECA en los años 80 (24,54). Al contrario de lo que se creía en un principio, se descubrió que la aldosterona no estaba implicada únicamente en la regulación de la excreción renal de electrolitos, sino que presentaba amplios efectos adversos fisiopatológicos propios e independientes de los efectos deletéreos de la angiotensina II.

El receptor mineralocorticoide se ha identificado en tejidos epiteliales y no epiteliales incluyendo riñón, colon, pared vascular, cerebro, corazón y tejido adiposo (55–58), permitiendo a la aldosterona participar no sólo en la reabsorción de sodio y agua mediante su acción a nivel



renal, sino también en la activación del SNS, el incremento del estrés oxidativo e inflamación, la apoptosis y el remodelado cardiovascular (59) (Figura 7).



**Figura 7.** Activación del receptor mineralocorticoide.

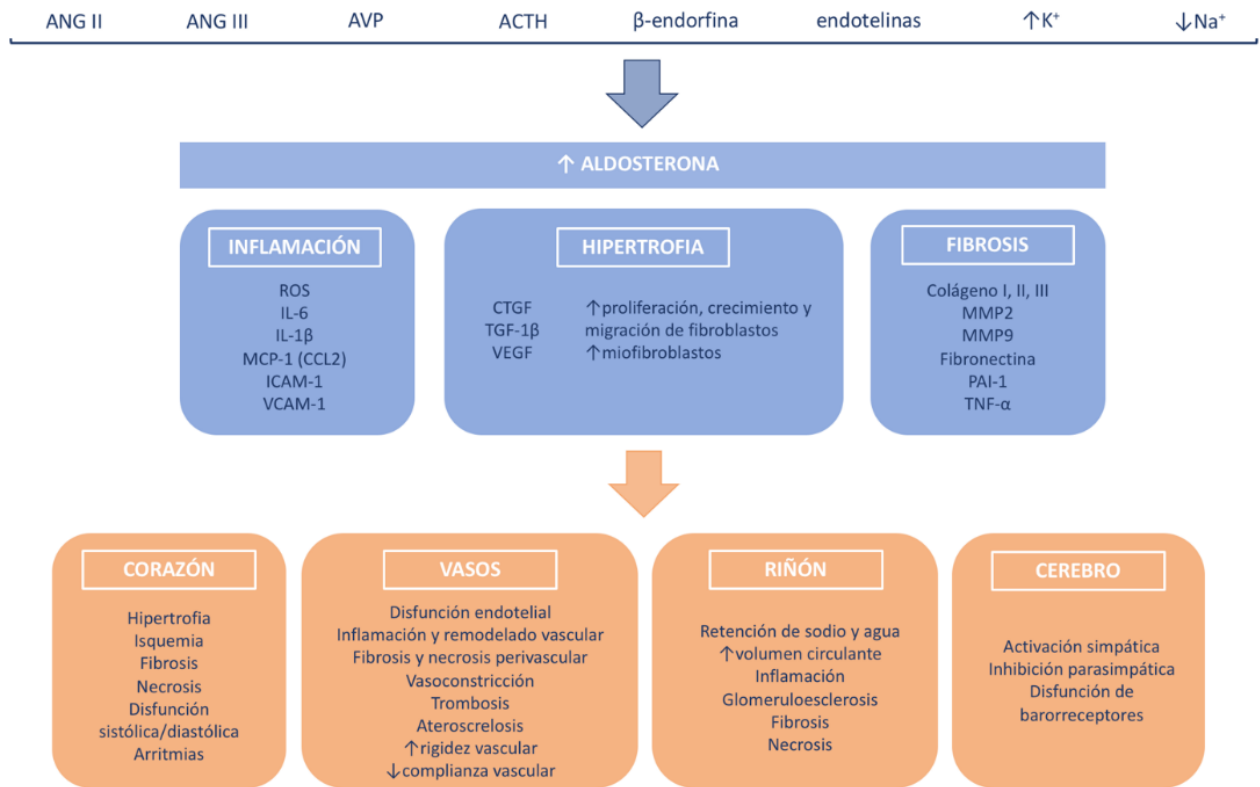
Abreviaturas: ACEIs, *angiotensin-converting enzyme inhibitors* o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARBs, *angiotensin receptor blockers* o inhibidores del receptor de angiotensina; MRAs, *mineralocorticoid receptor antagonists* o antagonistas del receptor mineralocorticoide.

Fuente: Guichard JL, Clark D, Calhoun DA, Ahmed MI. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vasc Health Risk Manag.* 2013; 9: 321–31.

La aldosterona ejerce dos tipos de efectos biológicos. Por un lado, existen los efectos clásicos o “genómicos”, producidos por la unión de la aldosterona al receptor mineralocorticoide intracitoplasmático. Este mecanismo activa un proceso lento de regulación de la transcripción génica y síntesis de proteínas cuyo inicio de acción se demora varias horas y está principalmente implicado en la reabsorción renal de sodio y la eliminación de potasio. Por otro lado, la aldosterona segregada de forma local en tejidos como los vasos sanguíneos, corazón y cerebro también ejerce efectos rápidos “no genómicos” de carácter autocrino y paracrino. Entre estos efectos rápidos mediados por mecanismo no genómico se incluyen la vasoconstricción coronaria, el aumento de resistencias vasculares, la potenciación del efecto vasoconstrictor de la angiotensina II y la estimulación de la producción de citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento implicados en el depósito de colágeno en la matriz extracelular y en el desarrollo de hipertrofia miocárdica y fibrosis (60–62) (Figura 8).

Tanto los efectos lentos como los efectos rápidos de la aldosterona son deletéreos en el paciente con IC-FEr y promueven la progresión de la enfermedad. La aldosterona se ha convertido, de hecho, en una diana terapéutica principal en este síndrome, después de que varios ensayos clínicos aleatorizados hayan demostrado de forma consistente el beneficio de los ARM para reducir la morbimortalidad de los pacientes con IC-FEr.





**Figura 8.** Aldosterona en el remodelado patológico del sistema cardiovascular.

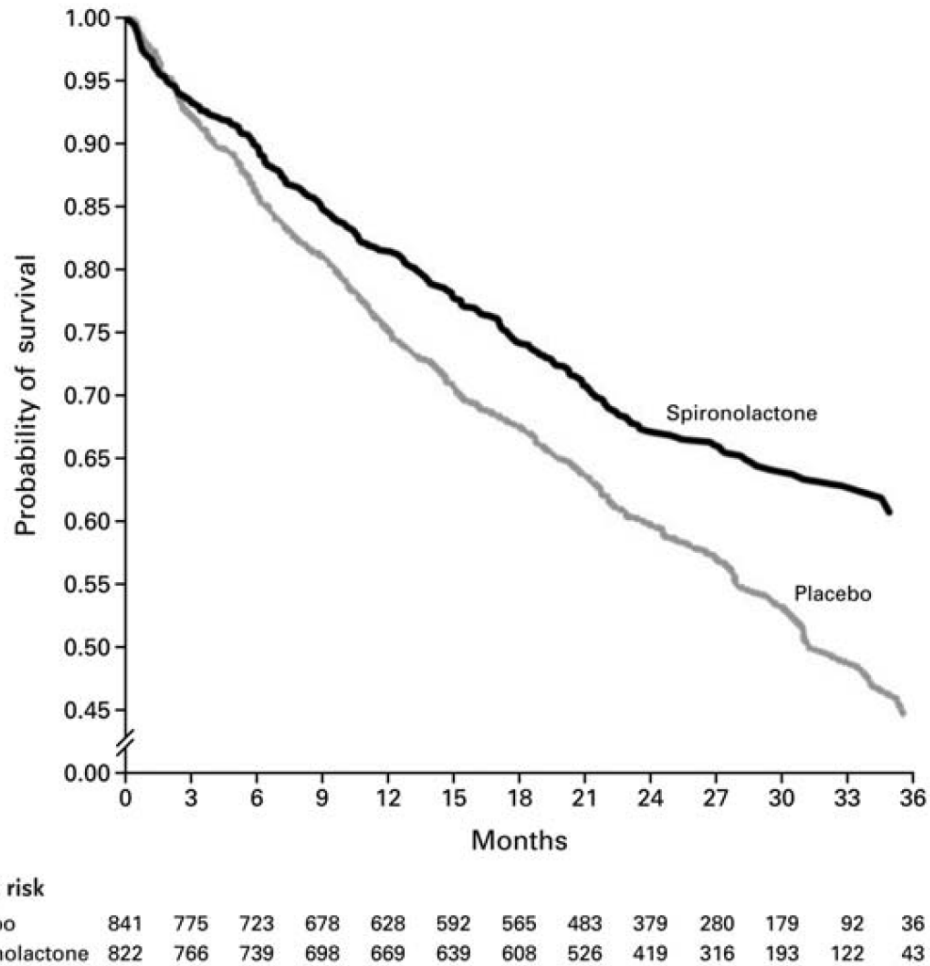
Abreviaturas: ACTH, hormona adrenocorticotrópica; ANG II, angiotensina II; ANG III, angiotensina III; AVP, arginina vasopresina; CTGF, factor de crecimiento del tejido conectivo; ICAM-1, molécula de adhesión intercelular-1; IL-6, interleucina 6; IL-1β, interleucina beta 1; MCP-1 (CCL2), proteína quimiotáctica de monocitos 1 (ligando de quimioquinas 2); MMP2, metaloproteinasas de matriz-2; MMP9, metaloproteinasas de matriz-9; PAI-1, inhibidor del activador del plasminógeno-1; ROS, especies reactivas del oxígeno; TGF-1β, factor de crecimiento transformante beta 1; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa; VCAM-1, molécula de adhesión celular vascular-1; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

Fuente: Adaptado de Sztechman D, Czarzasta K, Cudnoch-Jedrzejewska A, Szczepanska-Sadowska E, Zera T, Aldosterone and mineralocorticoid receptors in regulation of the cardiovascular system and pathological remodelling of the heart and arteries, *J Physiol Pharmacol*, 2018;69(6)

### 1.3.2. Evidencia clínica que avala el empleo de antagonistas del receptor mineralocorticoide en los pacientes con insuficiencia cardiaca

El estudio RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) asignó de forma aleatoria a 1.663 pacientes con IC-FEr con síntomas avanzados de IC [clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) III o IV], 95% de los cuales se encontraban a tratamiento con IECA, a recibir tratamiento con espironolactona con un objetivo de dosis de 25 mg al día (incrementable hasta 50 mg en caso de mala evolución) frente a placebo (1). El estudio fue detenido prematuramente tras un análisis preliminar que mostró una reducción relativa del 30% en el riesgo del objetivo primario muerte por cualquier causa en el grupo tratado con espironolactona ( $p < 0,001$ ) (Figura 9). Esta reducción de la mortalidad se observó tanto a expensas de un menor riesgo de muerte por progresión de IC como de un menor riesgo de muerte súbita de origen cardiaco. Se observó también una reducción relativa del 35% en la incidencia de hospitalización por IC ( $p < 0,001$ ) y una mejoría significativa de los síntomas de IC más frecuente en el grupo de tratamiento activo con el fármaco (33% con placebo vs. 41% con espironolactona,  $p < 0,001$ ). La incidencia de hiperpotasemia fue baja en ambos grupos de tratamiento, pero se observó una incidencia mayor de ginecomastia en el grupo tratado con espironolactona, ocurriendo en el 10% de estos pacientes frente al 1% de pacientes que recibieron placebo ( $p < 0,001$ ).





**Figura 9.** Curvas de supervivencia en pacientes tratados con espironolactona o placebo en el estudio RALES.

El riesgo de muerte fue un 30% inferior en el grupo de tratamiento con espironolactona frente al grupo de tratamiento con placebo ( $p < 0,001$ ).

Fuente: Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. *The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. N Engl J Med. 1999;341(10):709–17.*



**Tabla 2.** Principales características de los ensayos clínicos con antagonistas del receptor de la aldosterona en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.

Estudio	RALES	EPHESUS	EMPHASIS-HF
Año	1999	2003	2011
No. de pacientes	1663	6632	2737
Criterios de inclusión	IC severa (NYHA III-IV)	Post-IAM + IC o DM	IC leve (NYHA II)
Objetivo primario	Mortalidad total	Mortalidad total, muerte por causa CV u hospitalización por causa CV	Muerte por causa CV u hospitalización por IC
Fracción de eyección (%)	≤ 35%	≤ 40%	≤ 30% (≤ 35% si QRS >130ms)
Antagonista de la aldosterona	Espironolactona	Eplerenona	Eplerenona
Dosis media (mg/día)	26	43	39
<b>Reducción del riesgo</b>			
Mortalidad total	30%	15%	24%
Muerte cardiovascular	31%	17%	24%
Hospitalización por IC	35%	15%	42%
Referencia	Pitt et al. (1999)	Pitt et al. (2003)	Zannad et al. (2011)

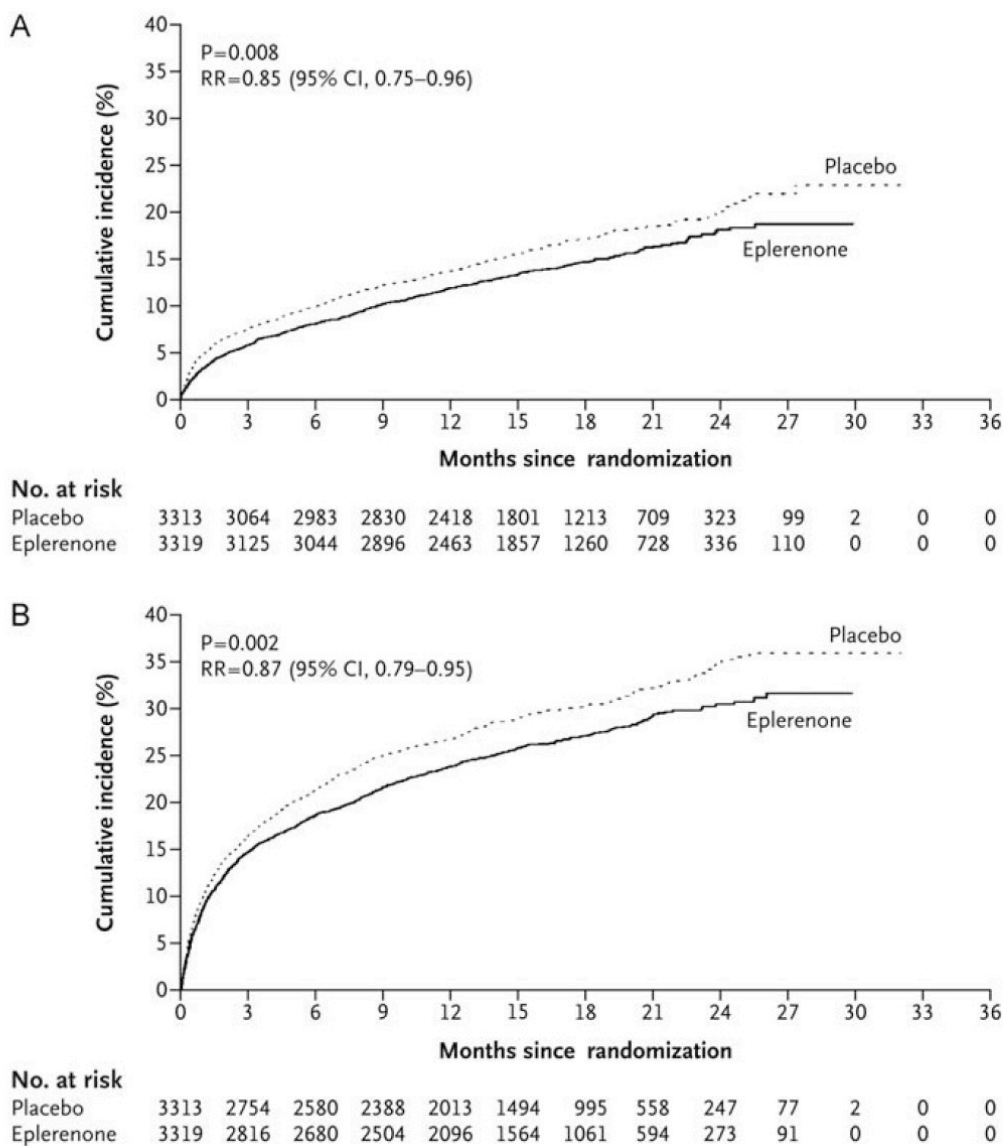
Abreviaturas: CV, cardiovascular; DM, diabetes mellitus; IAM, infarto agudo de miocardio; IC, insuficiencia cardiaca; NYHA, *New York Heart Association*.

En el estudio EPHEUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*), se aleatorizaron 6632 pacientes con una FEVI reducida tras un infarto de miocardio y evidencia clínica de IC o diabetes, a recibir eplerenona con un objetivo de dosis de 50 mg al día frente a placebo (3). El tratamiento con eplerenona se asoció a una reducción relativa del objetivo primario muerte por cualquier causa de un 15% ( $p=0,008$ ), mientras que el objetivo co-primario combinado muerte por causa cardiovascular u hospitalización por causa cardiovascular se redujo en un 13% ( $p=0,002$ ) (Figura 10). Se observaron, además, reducciones

relativas del 21% en la incidencia de muerte súbita cardiaca ( $p=0,03$ ) y del 20% en la incidencia de muerte por IC ( $p=0,10$ ). El tratamiento con eplerenona se asoció a una reducción relativa del 15% en la necesidad de ingreso por IC ( $p=0,03$ ) y a una reducción relativa del 23% en el número de episodios de hospitalización por IC ( $p=0,002$ ) en el seguimiento a largo plazo. Se observó que el efecto favorable de la eplerenona fue precoz, con una reducción relativa de la mortalidad del 31% ya a los 30 días de iniciado el tratamiento ( $p=0,004$ ) (63). La hiperpotasemia con niveles de potasio  $\geq 6,0$  mmol/L fue más frecuente en el grupo tratado con eplerenona que en el grupo asignado a placebo (5,5% vs 3,9%;  $p=0,002$ ) mientras que la hipopotasemia fue menos frecuente.

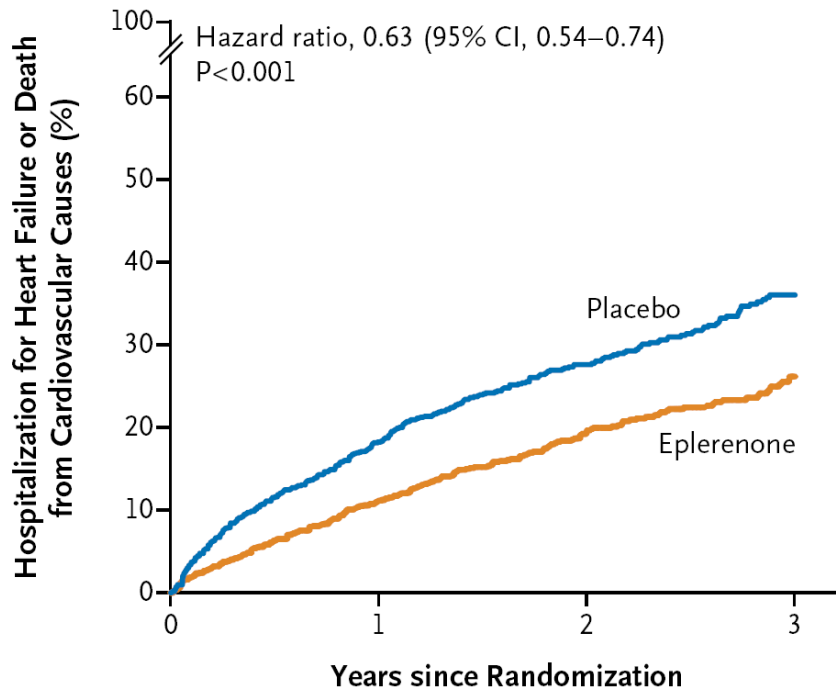
Después de que los estudios RALES y EPHEBUS demostrasen el beneficio clínico del uso de ARM en pacientes con IC crónica y síntomas avanzados, y en pacientes con IC tras un infarto agudo de miocardio, quedaba por evaluar su posible papel en pacientes con síntomas menos graves de IC. El estudio EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*), aleatorizó 2737 pacientes con IC-FEr en clase funcional NYHA II, de los cuales el 95% se encontraba a tratamiento con IECA o ARA-II, a recibir eplerenona con un objetivo de dosis de 50 mg al día o placebo (2). El estudio fue detenido prematuramente según el protocolo preestablecido debido a un evidente beneficio clínico en el grupo tratado con eplerenona. El objetivo primario compuesto muerte cardiovascular u hospitalización por IC se redujo en un 37% en el grupo asignado a eplerenona ( $p<0,001$ ) (Figura 11) con una reducción significativa en ambos componentes del objetivo primario, siendo del 24% la reducción relativa de la mortalidad por causa cardiovascular ( $p=0,01$ ) y del 42% la reducción relativa de la incidencia de hospitalización por IC ( $p<0,001$ ). Se detectó hiperpotasemia, definida por un nivel plasmático de potasio  $>5,5$

mmol/L, en el 11,8% de los pacientes en tratamiento con eplerenona frente al 7,2% de los pacientes asignados a placebo ( $p < 0,001$ ), sin diferencias en la incidencia de hiperpotasemia grave definida por un nivel plasmático de potasio  $> 6$  mmol/L.



**Figura 10.** Curvas de incidencia acumulada de muerte por cualquier causa (A) y muerte por causa cardiovascular u hospitalización por causa cardiovascular (B) en el estudio EPHEUS.

Fuente: Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309–21.

**No. at Risk**

Placebo	1373	848	512	199
Eplerenone	1364	925	562	232

**Figura 11.** Curvas de incidencia acumulada del evento primario mortalidad por causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca en el estudio EMPHASIS-HF.

Fuente: Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11–21.

En base a los resultados de los estudios RALES, EPHEBUS y EMPHASIS-HF los ARM (Tabla 2) reciben un nivel de recomendación de clase I en las guías de práctica clínica para el tratamiento

de pacientes sintomáticos con IC-FEr, siempre que no exista contraindicación para el uso de estos fármacos por enfermedad renal avanzada o hiperpotasemia.

### 1.3.3. Efectos biológicos de los antagonistas del receptor mineralocorticoide en los pacientes con insuficiencia cardiaca

Los potenciales mecanismos biológicos que se postulan para explicar el beneficio clínico observado del uso de ARM en la IC-FEr son múltiples y se detallan a continuación.

En primer lugar, se sabe que el bloqueo de la aldosterona es capaz de mejorar la función endotelial de pacientes con IC incrementando la biodisponibilidad del óxido nítrico, el cual presenta propiedades anti-ateroscleróticas (64,65). El efecto anti-aterogénico también podría estar mediado, a su vez, por una reducción de la producción de radicales libres dependientes de NADH/NADPH oxidasa, tal y como se desprende de un estudio con eplerenona en modelos animales (66).

Se ha demostrado que la aldosterona puede causar inflamación y daño tisular, no solo en tejido miocárdico sino también a nivel cerebral y renal (67). Además, se ha observado que la aldosterona afecta a los procesos de coagulación de la sangre, especialmente a través de la estimulación del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, interfiriendo de forma negativa en la fibrinólisis (68).

Uno de los principales efectos patológicos de la aldosterona en el paciente con IC es la inducción de los mecanismos que favorecen la fibrosis cardiaca. Varios estudios en modelos

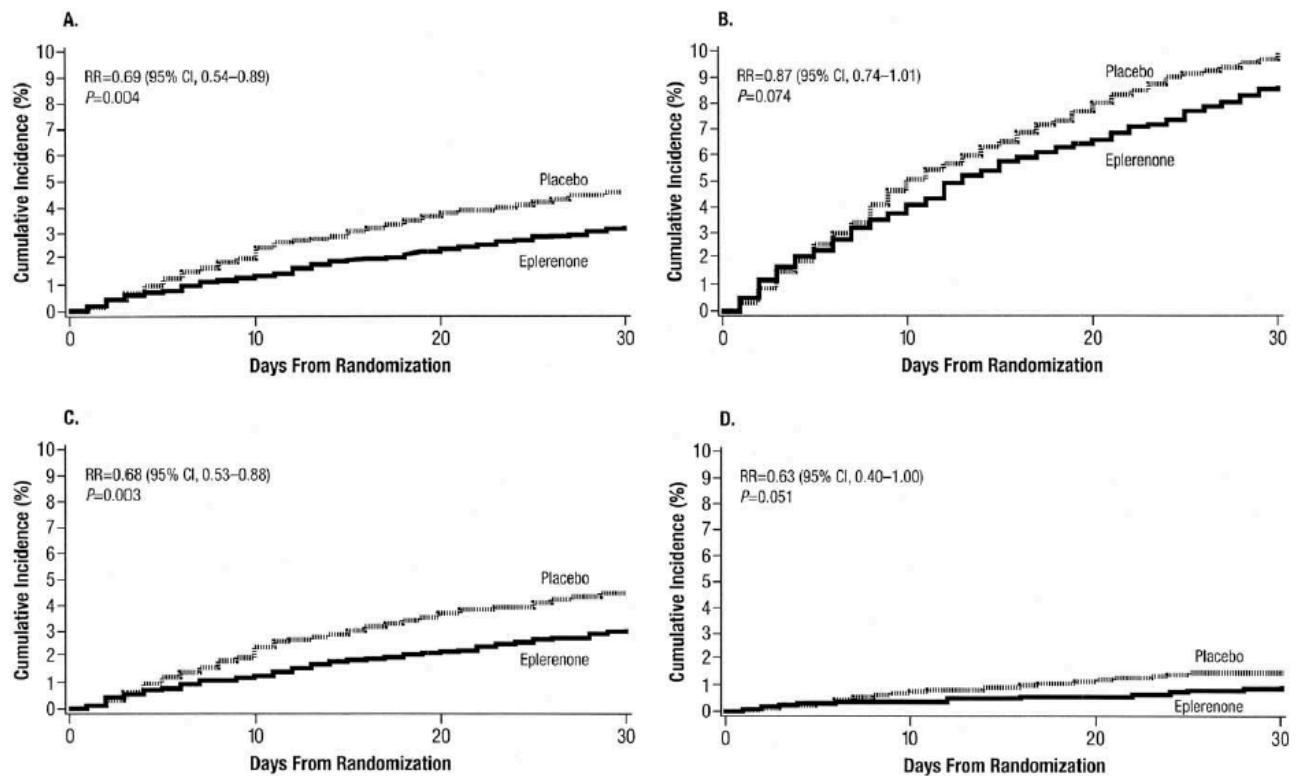


animales han mostrado que la presencia de aldosterona se asocia a un incremento de la cantidad de colágeno tisular y de la fibrosis del miocardio, mientras que su bloqueo inhibe la síntesis de colágeno y se asocia a una mejoría de parámetros de remodelado (69–72). En un subestudio basado en 151 pacientes incluidos en el ensayo clínico RALES se observó una reducción de los marcadores de renovación de matriz extracelular [procolágeno tipo I (PINP) y péptido amino-terminal del procolágeno tipo III (PIIINP)] a los 6 meses de tratamiento con espironolactona (73). Del mismo modo, en un subestudio basado en 476 pacientes incluidos en el ensayo clínico EPHEBUS se observaron niveles de PINP y de PIIINP significativamente menores en los pacientes tratados con eplerenona a los 6 y 9 meses de iniciar el seguimiento (74).

El efecto antifibrótico de los ARM parece ejercer un papel relevante en la reducción del riesgo arrítmico de los pacientes con IC (75), ya que éste se relaciona estrechamente con la heterogeneidad eléctrica del tejido miocárdico que presenta áreas extensas de fibrosis parcheada (76,77). El efecto del bloqueo de la aldosterona estabilizando los niveles plasmáticos de potasio y magnesio también podría ser importante en este sentido, aunque un subestudio del ensayo clínico EPHEBUS observó un beneficio pronóstico de eplerenona independiente de su acción como diurético ahorrador de potasio, sugiriendo que el efecto cardioprotector del ARM no se justificaría únicamente por este mecanismo (78). Además, la aldosterona presenta efectos adversos sobre la función autonómica y el equilibrio simpático-parasimpático que son contrarrestados por los ARM (79,80). Se ha observado que el tratamiento con espironolactona se asocia a mejoría de algunos parámetros electrofisiológicos como la dispersión del intervalo QT (81) y a una mejoría aguda del

control vagal del corazón (82), mecanismos que también podrían redundar en una disminución de la arritmogénesis en los pacientes con IC.

La suma de todos estos efectos biológicos positivos de los ARM podría explicar la importante reducción en el riesgo de muerte súbita cardíaca observada tanto en el estudio RALES [espironolactona: 10% vs. placebo: 13,1%; riesgo relativo (RR) 0,71; intervalo de confianza al 95% (IC 95%) 0,54-0,95;  $p=0,02$ ] como en el estudio EPHEMUS (eplerenona: 4,9 vs. placebo: 6,1%; RR 0,79; IC 95% 0,64-0,97;  $p=0,03$ ). La eplerenona se ha asociado además a una reducción significativa del riesgo de muerte súbita y de mortalidad por todas las causas en la fase inmediata tras el infarto agudo de miocardio (<30 días), que constituye un período de riesgo arrítmico significativo (63) (Figura 12). En un subanálisis del estudio EMPHASIS-HF, la incidencia de fibrilación auricular (FA) de nueva aparición fue 2,7% en el grupo tratado con eplerenona y 4,5% en el grupo asignado a placebo [*hazard ratio* (HR) 0,58; IC 95% 0,35-0,96;  $p=0,034$ ] (83). También se observaron reducciones en la incidencia de FA de nueva aparición en estudios retrospectivos y metaanálisis de pacientes a tratamiento con otros inhibidores del SRAA (84). En un metaanálisis diseñado para evaluar el papel de los ARM en la prevención del riesgo de muerte súbita cardíaca en pacientes con IC se incluyeron 7 estudios con un total de 8635 individuos (85), concluyendo que tanto eplerenona como espironolactona se asocian a una reducción del riesgo de muerte súbita cardíaca, taquicardia ventricular y complejos ventriculares prematuros. Cabe destacar que en este metaanálisis todos los datos sobre eplerenona se obtuvieron a partir del estudio EPHEMUS y la mayoría de los correspondientes a espironolactona del estudio RALES.



**Figura 12.** Curvas de incidencia acumulada de muerte por todas las causas (A), combinado de muerte de causa cardiovascular u hospitalización por eventos cardiovasculares (B), muerte de causa cardíaca (C) y muerte súbita cardíaca (D) en pacientes a tratamiento con eplerenona vs. placebo en los primeros 30 días tras un infarto agudo de miocardio.

Fuente: Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorghiade M, Aschermann M, et al. 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(3):425–31.

La evidencia que apoya el potencial beneficio del bloqueo de la aldosterona sobre el remodelado cardíaco en pacientes con IC es menos consistente. Así, en un ensayo clínico aleatorizado (86), el tratamiento con canrenoato, un ARM intravenoso, seguido de espironolactona oral durante 1 mes se asoció a un menor cambio absoluto de la FEVI y de los volúmenes del VI en comparación con placebo en 134 pacientes con infarto agudo de miocardio



reciente. El cambio absoluto de los niveles de PIIINP, un marcador de renovación de la matriz extracelular, fue significativamente menor en pacientes tratados con ARM, lo que se correlacionó con el cambio absoluto de los volúmenes de VI. Otro ensayo clínico aleatorizado que incluyó 168 pacientes con IC-FEr y clase funcional NYHA I-II demostró un incremento significativo de la FEVI a los 6 meses de iniciar tratamiento con espironolactona en comparación con placebo, así como una disminución significativa de los volúmenes ventriculares y de la masa miocárdica y una mejoría de los parámetros de función diastólica (87). Sin embargo, en un ensayo clínico aleatorizado que incluyó 226 pacientes con IC, FEVI  $\leq$  35% y clase funcional NYHA II-III, el tratamiento con eplerenona no mostró una reducción significativa de los volúmenes ventriculares con respecto al placebo (88).

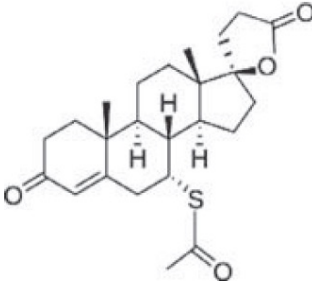
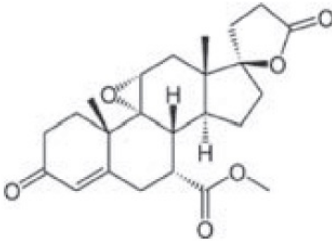
### 1.3.4. Diferencias entre los antagonistas del receptor mineralocorticoide

#### 1.3.4.1. Farmacología

La espironolactona y la eplerenona son los dos principales ARM disponibles actualmente para uso clínico. Se trata de dos agentes diferentes en cuanto a su estructura molecular, farmacocinética y farmacodinámica (89) (Tabla 3).



**Tabla 3.** Comparación de las propiedades bioquímicas y farmacológicas de espironolactona y eplerenona.

	Espironolactona	Eplerenona
Estructura química		
Fórmula química	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub> S	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>6</sub>
Modo de acción	Antagonismo competitivo	Antagonismo competitivo
Afinidad por el RM	Elevada	10-20 veces menor
Selectividad por el RM	No selectivo (también se une al receptor glucocorticoide, de progesterona y androgénico).	Elevada selectividad
Inhibición efectos no genómicos	No	Sí
Inicio/fin de acción	Lento	Rápido
Biodisponibilidad	60-90%	Biodisponibilidad absoluta desconocida
Volumen de distribución	Desconocido	43-90 L
Unión a proteínas	90% proteínas plasmáticas	50% proteínas plasmáticas
Metabolismo	Metabolismo hepático en metabolitos activos	Metabolismo hepático por CYP3A4 en metabolitos inactivos
Vida media del fármaco	1-2 h	4-6 h
Metabolitos activos	Sí	No
Vida media de eliminación de metabolitos del fármaco	10-35 h	4-6 h

Abreviaturas: RM, receptor mineralocorticoide.

Fuente: Adaptado de Iqbal J, Parviz Y, Pitt B, Newell-Price J, Al-Mohammad A, Zannad F. Selection of a mineralocorticoid receptor antagonist for patients with hypertension or heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(2):143–50.

La espironolactona, fármaco desarrollado en los años 50, es un ARM no selectivo que, debido a la similitud de su estructura con la progesterona, tiene afinidad por los receptores de progesterona, andrógenos y glucocorticoides (90). Esta propiedad favorece el desarrollo de efectos adversos como la ginecomastia y la impotencia en varones, o las irregularidades menstruales y el aumento de sensibilidad mamaria en mujeres (91,92). En el estudio RALES, la incidencia de ginecomastia o sensibilidad mamaria en varones fue del 10% (1). La eplerenona es un derivado de la espironolactona diseñado para potenciar su unión selectiva al receptor mineralocorticoide, con una afinidad entre 100 y 1000 veces menor que la espironolactona por los receptores de andrógenos y progesterona (90,93), por lo que evita la aparición de los efectos adversos sexuales típicos de la espironolactona (94–96). La incidencia de ginecomastia en los varones asignados a tratamiento con eplerenona fue del 0,5% y del 0,7% en los estudios EPHESUS y EMPHASIS-HF, respectivamente, sin diferencias significativas con respecto a placebo (2,3).

*In vitro*, la eplerenona tiene una afinidad 20 veces menor por el receptor mineralocorticoide que la espironolactona (90,97). Sin embargo, la potencia de acción de ambos fármacos *in vivo* es más parecida; se ha sugerido que la potencia de acción de eplerenona en humanos correspondería aproximadamente a entre un 50 y un 75% de la esperable con una dosis similar de espironolactona (94). Esta aparente discrepancia posiblemente se deba en parte a una mayor unión de la espironolactona a proteínas plasmáticas, que sucede *in vivo* pero no *in vitro* (98). Si bien no existe una fórmula de conversión de dosis entre ambos fármacos bien validada, en práctica clínica se asume habitualmente la regla de equipotencia  $1 \text{ mg de espironolactona} = 2$

*mg de eplerenona*. Este hecho debe ser tenido en cuenta a la hora de comparar los resultados clínicos de ambas moléculas.

Existen diferencias entre espironolactona y eplerenona en cuanto a su metabolismo y vías de eliminación. La espironolactona se transforma rápidamente en metabolitos activos con vida media prolongada (entre 10 y 35 horas); sin embargo, los metabolitos de la eplerenona son inactivos y su tiempo medio de eliminación es corto (entre 4 y 6 horas) (99–101). En caso de aparición de efectos adversos tales como hiperpotasemia o insuficiencia renal durante el tratamiento con ARM, la vida media más corta y la menor afinidad por el receptor mineralocorticoide de la eplerenona podría ofrecer una ventaja clínica, ya que, en teoría, facilitaría la resolución más rápida de los mismos tras la discontinuación del fármaco.

Además, la eplerenona produce una inhibición más potente de los efectos rápidos no genómicos de la aldosterona, incluyendo la vasoconstricción coronaria, el aumento de resistencias vasculares sistémicas y la potenciación del efecto vasoconstrictor de la angiotensina II (102–104) en comparación con la espironolactona (105,106), lo que podría suponer un beneficio adicional en pacientes con IC, especialmente en presencia de enfermedad aterosclerótica coronaria.

El perfil de interacción con otros fármacos también es diferente entre los dos ARM. La eplerenona se metaboliza en el citocromo P 450 CYP3A4 (107), por lo que su administración concomitante con inhibidores de esta enzima debería evitarse, o, en caso de ser necesaria, monitorizarse estrechamente, al incrementar de forma notable el riesgo de hiperpotasemia.

#### 1.3.4.2. Hiperpotasemia

Uno de los efectos biológicos más característicos de espironolactona y eplerenona es el incremento de los niveles plasmáticos de potasio, que resulta dosis-dependiente (94,108,109). Como consecuencia de ello, el tratamiento con ARM se asocia a un riesgo significativo de hiperpotasemia, que es más frecuente en pacientes que asocian comorbilidades como IC, diabetes mellitus o insuficiencia renal (110).

En el estudio RALES y en el estudio EPHEBUS, la espironolactona y la eplerenona se asociaron con un moderado incremento de los niveles séricos de potasio. En el estudio RALES, un año de tratamiento con espironolactona 25 mg al día se asoció con un aumento significativo en la concentración media de potasio de unos 0,3 mmol/L, sin observarse variación alguna de este parámetro en el grupo asignado a placebo. Sin embargo, no se observó una diferencia significativa entre los dos grupos a estudio en relación con la incidencia de hiperpotasemia grave, definida por un nivel sérico de potasio  $\geq 6$  mmol/L (espironolactona: 2% vs placebo: 1%;  $p=0,42$ ) (1). En el estudio EPHEBUS, el tratamiento con eplerenona se asoció a un cambio similar de los niveles séricos de potasio. Tras 1 año de tratamiento con una dosis media de eplerenona de 43 mg al día, los niveles plasmáticos medios de potasio se incrementaron en ambos grupos, tanto el asignado a placebo (0,2 mmol/L) como el tratado con eplerenona (0,3 mmol/L), siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ). La hiperpotasemia grave fue más frecuente en el grupo asignado a eplerenona que en el grupo asignado a placebo (5,5% vs 3,9%;  $p = 0,002$ ) (3).

En cuanto al estudio EMPHASIS-HF, el tratamiento con una dosis media de eplerenona de 39 mg al día se asoció, tras un seguimiento medio de 21 meses, con un aumento significativo de la concentración media de potasio de unos 0,16 mmol/L en el grupo asignado a eplerenona en comparación con el aumento de unos 0,05 mmol/L en el grupo asignado a placebo ( $p < 0,001$ ). Se detectó hiperpotasemia, definida por un nivel plasmático de potasio  $> 5,5$  mmol/L, en el 11,8% de los pacientes en tratamiento con eplerenona frente al 7,2% de los pacientes asignados a placebo ( $p < 0,001$ ), sin diferencias en la incidencia de hiperpotasemia grave definida por un nivel plasmático de potasio  $> 6$  mmol/L (2). En un subestudio del ensayo clínico EMPHASIS-HF, que incluyó aquellos subgrupos de pacientes con mayor riesgo de desarrollar hiperpotasemia o deterioro de función renal, no se observó un aumento de hiperpotasemia grave asociada al tratamiento con eplerenona, manteniéndose su eficacia en la reducción del evento primario(111).

Por otra parte, en un metaanálisis de 7 estudios aleatorizados y controlados que incluyó pacientes con infarto de miocardio o IC crónica, se observó una incidencia de hiperpotasemia del 5% en los pacientes tratados con eplerenona frente a un 2,6% en los pacientes asignados a placebo ( $p < 0,0001$ ), y una incidencia de hiperpotasemia del 17,1% en pacientes a tratamiento con espironolactona frente a un 7,5% en pacientes asignados a placebo ( $p = 0,0001$ ) (112).

Los estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de los ARM para tratar la hipertensión arterial han aportado información adicional sobre el riesgo de hiperpotasemia con espironolactona y con eplerenona. No obstante, es difícil establecer una comparación entre ambos fármacos, debido a que la información sobre los niveles de potasio no es completa en

todos los estudios y a que se emplearon definiciones de hiperpotasemia heterogéneas. Así, un estudio aleatorizado que incluyó 417 pacientes con hipertensión arterial comparó el tratamiento con eplerenona (50 a 400 mg/día), espironolactona (100 mg/día) o placebo, describiendo un incremento menor de los niveles de potasio plasmático en los pacientes tratados con eplerenona en comparación con los pacientes tratados con espironolactona, si bien ninguno de ellos experimentó signos clínicos relacionados con hiperpotasemia (94). Estos datos sugieren que, a dosis equipotentes, la eplerenona podría causar menos hiperpotasemia que la espironolactona, hecho que, según se ha postulado, podría justificarse por la vida media más prolongada de la espironolactona y sus metabolitos activos (110,113). Por este motivo, la corrección de los niveles de potasio sería también más rápida tras la suspensión de eplerenona que tras la suspensión de espironolactona. No obstante, esta hipótesis se sustenta en pequeños trabajos y en comparaciones indirectas entre ambos ARM y precisaría confirmación en estudios con un diseño específico. Por este motivo, hoy en día no es posible afirmar categóricamente que el riesgo de hiperpotasemia del tratamiento con espironolactona o eplerenona sea diferente.

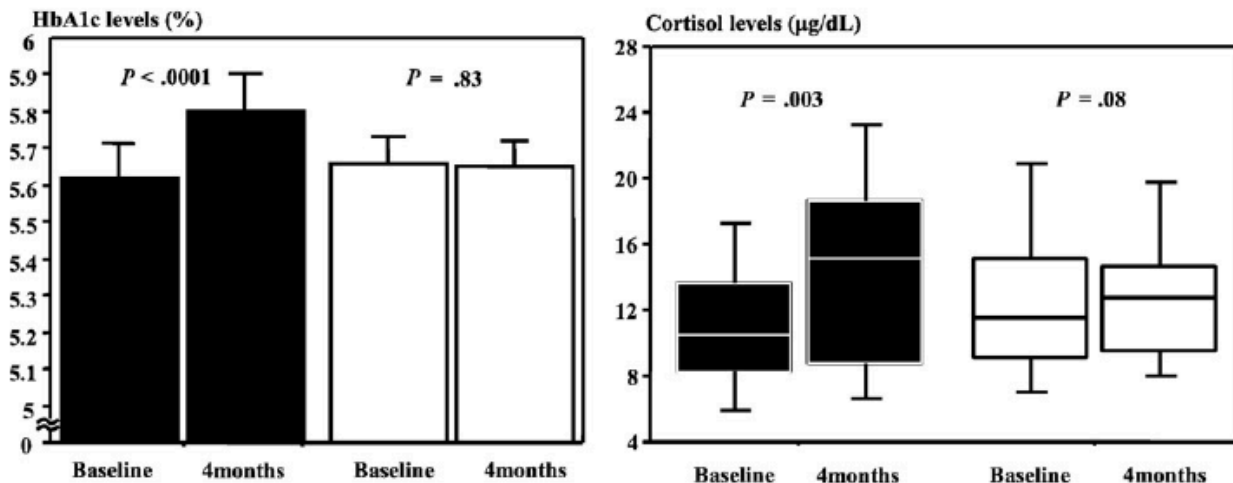
Cabe tener en cuenta, además, que el tratamiento concomitante que reciben los pacientes a los que se prescriben ARM también puede condicionar variaciones en los niveles plasmáticos de potasio e incrementar el riesgo de hiperpotasemia. De este modo, se ha postulado que el mayor empleo de betabloqueantes en el ensayo clínico EPHEsus en comparación con el ensayo clínico RALES podría ser una de las razones de la mayor incidencia de hiperpotasemia observada en el grupo de tratamiento activo con ARM en el primer estudio (114,115).



#### 1.3.4.3. HbA1c y cortisol

Existe una diferencia clínicamente significativa en cuanto los efectos metabólicos que inducen eplerenona y espironolactona. En un estudio aleatorizado en el que participaron 107 pacientes con IC crónica y síntomas leves se objetivó un aumento significativo en los niveles de HbA1c y cortisol en los pacientes que iniciaron tratamiento con espironolactona 25 mg al día, no observado, en cambio, en los pacientes tratados con eplerenona 50 mg al día (116) (Figura 13). Los niveles de cortisol y de HbA1c son un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con IC-FEr (117,118). El cortisol también se une y activa el receptor mineralocorticoide y existe evidencia de que la eplerenona bloquea la activación del receptor mineralocorticoide mediada por cortisol (119). Estos resultados van en consonancia con estudios previos en los que la espironolactona se asoció a un aumento en los niveles de cortisol y HbA1c (120). Finalmente, aunque el tratamiento con espironolactona parece mejorar la función endotelial en pacientes con IC (121), se ha descrito que podría empeorar la función endotelial y la variabilidad de la frecuencia cardiaca y aumentar los niveles de HbA1c y angiotensina II en pacientes con diabetes tipo 2 (122).





**Figura 13.** Comparación de los niveles plasmáticos de HbA1c y cortisol antes y después de 4 meses de tratamiento con espironolactona y eplerenona en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

Las columnas sombreadas representan pacientes tratados con espironolactona (n=34) y las no sombreadas pacientes tratados con eplerenona (n=73). La barra en los niveles de HbA1c indica el error estándar de la media. La columna en los niveles de cortisol define el rango intercuartílico con la media indicada con la barra horizontal.

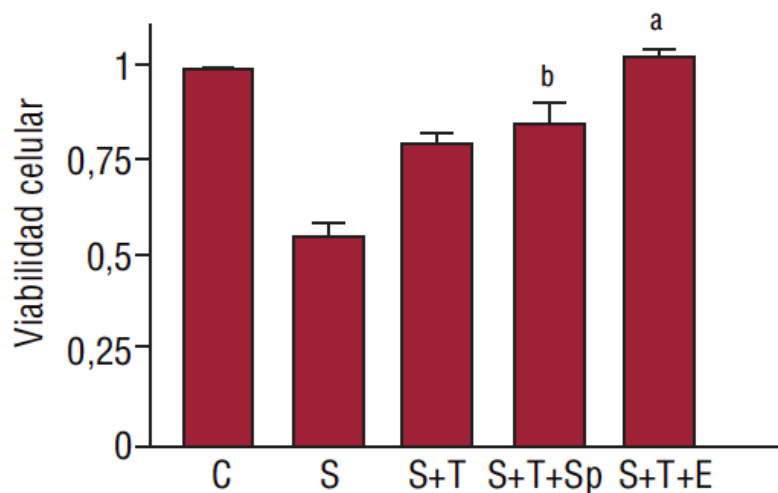
Fuente: Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, et al. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A1c levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 2010;160(5):915–21.

A pesar de los potenciales efectos metabólicos desfavorables de la espironolactona, la evidencia procedente de los estudios aleatorizados sugiere que los pacientes con diabetes e IC-FeR se benefician del tratamiento con eplerenona o espironolactona de forma similar a los pacientes sin diabetes. En un subestudio del ensayo clínico EPHEsus la reducción del objetivo primario muerte cardiovascular u hospitalización cardiovascular alcanzada con eplerenona en la cohorte global se mantuvo en pacientes con diabetes [35,8% eplerenona vs 40,9% placebo, RR 0,83 (IC 95% 0,71-0,98),  $p=0,031$ ], sin observarse cambios significativos en el control glucémico (123). En la misma línea, en el estudio RALES la reducción de mortalidad asociada al tratamiento

con espironolactona fue similar en pacientes con diabetes (HR 0,70; IC 95% 0,52-0,94; p=0,019) y en pacientes sin diabetes (HR 0,70; IC 95% 0,60-0,82; p=0,001).

#### 1.3.4.4. Deficiencia anabólica

La deficiencia anabólica, cuya expresión principal es el déficit de testosterona, es un hallazgo frecuente en pacientes varones con IC y se asocia a peor pronóstico y mayor mortalidad (124). La testosterona estimula la contractilidad cardiaca, induce vasodilatación directa y mejora la función endotelial periférica (125). La espironolactona interfiere en la actividad de la 17 $\alpha$ -hidroxilasa, causando una disminución en la síntesis de testosterona, así como en el metabolismo periférico de la testosterona, produciendo cambios en la ratio testosterona/estradiol (126). Estos efectos se minimizan con la administración de eplerenona, dada su alta selectividad por el receptor mineralocorticoide y su escasa interferencia con la síntesis de los andrógenos. Esta propiedad podría conferir una ventaja terapéutica a la eplerenona, sobre todo en pacientes varones. En modelos experimentales, la testosterona parece tener efecto protector contra la apoptosis de cardiomiocitos, efecto que se ve bloqueado por la espironolactona pero no por la eplerenona (127) (Figura 14).



**Figura 14.** Efectos de la espironolactona y la eplerenona en la viabilidad celular de cardiomiocitos.

<sup>a</sup>p < 0,001 respecto a sorbitol + testosterona. <sup>b</sup>p < 0,01 respecto a sorbitol + testosterona.

Abreviaturas: C, control; S, sorbitol; Sp, espironolactona; T, testosterona.

Fuente: Sánchez-Más J, Turpín MC, Lax A, Ruipérez JA, Valdés Chávarri M, Pascual-Figal DA. Efecto diferencial de espironolactona frente a eplerenona sobre el papel protector *in vitro* de testosterona en la apoptosis de cardiocitos. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(7):779–87.



**RESUMEN: Antagonistas del receptor mineralocorticoide**

- ◆ La **espironolactona** y la **eplerenona** son los ARM actualmente disponibles para uso clínico.
- ◆ En base a los resultados de los estudios **RALES, EPHEBUS y EMPHASIS-HF**, los ARM reciben un nivel de recomendación de clase I en las guías de práctica clínica para el tratamiento de pacientes sintomáticos con IC-FEr.
- ◆ Entre los **potenciales mecanismos beneficiosos** de los ARM en pacientes con IC se encuentran la mejoría de la función endotelial, la disminución de la fibrosis miocárdica, la reducción del potencial arritmogénico y la mejoría del remodelado ventricular.
- ◆ Existen importantes **diferencias entre espironolactona y eplerenona** en cuanto a su estructura, farmacocinética y metabolismo.
- ◆ La eplerenona es un derivado de la espironolactona que presenta una mayor selectividad por el receptor mineralocorticoide (**evitando efectos adversos sexuales**), un período de eliminación corto (lo que puede favorecer un **menor riesgo de hiperpotasemia**), un efecto neutro en los niveles de cortisol y HbA1c (lo que le confiere un **mejor perfil metabólico**) y un efecto compensador de la deficiencia anabólica presente en la IC (favoreciendo el **papel cardioprotector de la testosterona**).

# JUSTIFICACIÓN

---

---





## 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Según las actuales guías de práctica clínica (4), el tratamiento con un ARM está indicado para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte en todos los pacientes con IC-FEr sintomática sin contraindicación para recibir estos fármacos. Se le otorga una recomendación clase I indistintamente a espironolactona y a eplerenona, pese a que existen diferencias importantes entre ambas moléculas en cuanto a su farmacología y metabolismo, como ya hemos expuesto previamente (61). Es intuitivo pensar que el tratamiento con eplerenona podría ofrecer un beneficio clínico superior a espironolactona por su mayor selectividad, evitando efectos adversos sexuales que pueden influir en la adherencia terapéutica; por los datos que sugieren que a dosis equipotentes presenta un menor riesgo de hiperpotasemia (94); y por su aparente mejor perfil metabólico (116). Sin embargo, no se conoce si las diferencias farmacológicas que existen entre espironolactona y eplerenona se asocian a un efecto diferencial de ambos fármacos en cuanto a la reducción de eventos clínicos adversos en pacientes con IC-FEr. Hay que considerar también que, ante un igual nivel de recomendación entre ambos fármacos, el coste económico de la espironolactona es substancialmente menor al de la eplerenona.

El metaanálisis de Frankenstein et al. analizó conjuntamente los resultados de 14 ensayos clínicos que incluyeron 12213 pacientes con IC-FEr que fueron asignados de forma aleatoria a recibir tratamiento con diferentes tipos de ARM o placebo (128). En este trabajo, la comparación indirecta entre espironolactona y eplerenona apuntaba hacia un mayor beneficio del primer fármaco en cuanto a la magnitud de la reducción de mortalidad por todas las causas en



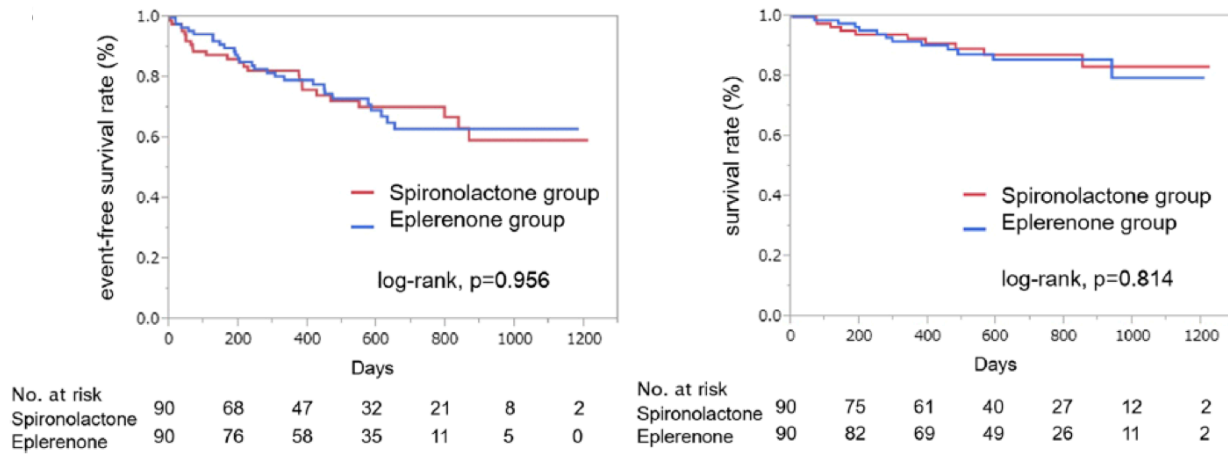
comparación con placebo, aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística, sin detectar diferencias relevantes entre los dos ARM en cuanto a la reducción de la incidencia de otros desenlaces clínicos relevantes como muerte por causa cardiovascular, hospitalización por IC o insuficiencia renal aguda; por su parte, eplerenona se asoció a una menor incidencia de ginecomastia en comparación con espironolactona. Estos resultados deben ser tomados con cautela, dada la naturaleza del trabajo, que se basó en un análisis agrupado de varios estudios heterogéneos con una amplia variabilidad en cuanto al perfil clínico de riesgo de los pacientes incluidos y en cuanto al tratamiento concomitante de base que recibían. En general, los pacientes con IC-FEr incluidos en los ensayos clínicos con espironolactona pertenecían a una era más antigua, donde el tratamiento médico era menos óptimo y el pronóstico era peor que en los estudios más recientes en los que se evaluó la eplerenona. Además, los criterios de inclusión de los estudios de espironolactona seleccionaron un perfil clínico de mayor riesgo que los estudios de eplerenona. Estas circunstancias podrían condicionar un mayor margen de beneficio pronóstico con respecto a placebo en las cohortes tratadas con espironolactona que en las cohortes tratadas con eplerenona.

En la actualidad, carecemos de ensayos clínicos aleatorizados con un diseño y un tamaño muestral apropiados que hayan comparado directamente la eficacia y la seguridad de espironolactona frente a eplerenona en pacientes con IC. De hecho, en la revisión bibliográfica realizada sobre este tema únicamente pudimos identificar un estudio observacional de vida real en el que se hubiese analizado de forma comparativa el posible efecto de espironolactona y eplerenona sobre el pronóstico de los pacientes con IC, que fue el publicado en 2019 por



Yamamoto et al. (6). Este trabajo se basó en la cohorte de pacientes asiáticos hospitalizados por descompensación aguda de IC que se incluyeron en el registro prospectivo observacional multicéntrico ICAS-HF (Ibaraki Cardiac Assessment Study - Heart Failure Registry) entre junio de 2012 y marzo de 2015. El seguimiento clínico de esta cohorte fue en todos los casos de al menos 1 año. Mediante la técnica estadística de emparejamiento por puntuación de propensión, se seleccionaron 90 pacientes a tratamiento con eplerenona y 90 pacientes a tratamiento con espironolactona. El diagnóstico de IC se realizó acorde a los criterios Framingham y se incluyeron pacientes tanto con FEVI preservada como con FEVI reducida. Los resultados no mostraron diferencias entre los dos fármacos evaluados en cuanto al desenlace principal combinado muerte cardiovascular o reingreso por IC durante el seguimiento tras el alta (Figura 15). Tampoco se observaron diferencias en cuanto a la FEVI, BNP, tensión arterial o filtrado glomerular estimado. Aunque la ginecomastia en varones fue más frecuente en el grupo de espironolactona, las tasas de discontinuación del tratamiento por efectos adversos fueron similares en ambos grupos. Se trata por tanto de un trabajo con escaso número de pacientes, con fenotipos de IC variados en cuanto a su FEVI y que incluyó específicamente pacientes hospitalizados por una descompensación reciente de IC.





**Figura 15.** Curvas de incidencia acumulada del combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca (izquierda) y mortalidad por cualquier causa (derecha) en la cohorte emparejada por puntuación de propensión en el estudio de Yamamoto et al.

Fuente: Yamamoto M, Seo Y, Ishizu T, Nishi I, Hamada-Harimura Y, Machino-Ohtsuka T, et al. Comparison of effects of aldosterone receptor antagonists spironolactone and eplerenone on cardiovascular outcomes and safety in patients with acute decompensated heart failure. *Heart Vessels*. 2019;34(2):279–89.

En vista de esta laguna de conocimiento, planteamos un estudio dirigido a comparar la efectividad y seguridad de espironolactona y eplerenona en una cohorte prospectiva de pacientes ambulatorios con IC-FEr tratados y seguidos en una unidad clínica especializada y en un contexto de vida real.

# HIPÓTESIS

---

---





### 3. HIPÓTESIS

La hipótesis del presente trabajo de investigación es que el tratamiento con eplerenona se asocia a un mayor beneficio pronóstico que el tratamiento con espironolactona en pacientes con IC-FEr.





# OBJETIVOS







## 4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El propósito general de este trabajo fue comparar la efectividad y seguridad de espironolactona frente a eplerenona en pacientes con IC-FEr en un contexto de vida real. Con esta finalidad, planteamos un estudio observacional basado en la cohorte histórica de pacientes con IC que fueron remitidos a la Unidad especializada de IC del Servicio de Cardiología del CHUAC entre enero de 2010 y diciembre de 2019.

El estudio se ha planteado con la intención de responder a los siguientes **OBJETIVOS PRINCIPALES**:

1. Comparar la efectividad terapéutica de espironolactona y eplerenona en pacientes con IC-FEr, en base a la incidencia del desenlace combinado muerte por causa cardiovascular u hospitalización por IC (*objetivo principal de efectividad*).
2. Comparar la seguridad de ambos fármacos, atendiendo a la incidencia de retirada definitiva del tratamiento con ARM motivada por efectos adversos (*objetivo principal de seguridad*).

Adicionalmente, hemos planteado los siguientes **OBJETIVOS SECUNDARIOS**:

1. Analizar el riesgo de muerte por cualquier causa en ambos grupos de tratamiento.
2. Describir las causas de muerte en ambos grupos de tratamiento.



3. Analizar la incidencia de muerte por causa cardiovascular en ambos grupos de tratamiento.
4. Analizar la incidencia de hospitalización por IC en ambos grupos de tratamiento.
5. Analizar la incidencia del desenlace combinado muerte por causa cardiovascular o trasplante cardiaco en ambos grupos de tratamiento.
6. Analizar la incidencia de suspensión del tratamiento con ARM por cualquier causa en ambos grupos de tratamiento.
7. Describir las causas de interrupción del tratamiento con ARM.

# METODOLOGÍA

---

---





## 5. METODOLOGÍA

### 5.1. Descripción del estudio

Se realizó un estudio observacional, unicéntrico, basado en la cohorte histórica de pacientes ambulatorios con IC tratados y seguidos en la Unidad especializada de IC del Servicio de Cardiología del CHUAC entre enero de 2010 y diciembre de 2019.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G) (Anexo 2). El estudio fue clasificado como estudio post-autorización-otros diseños (EPA-OD) por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Este trabajo se incluye en la línea de investigación en Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco del Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, que dirige la Dra. María G. Crespo Leiro. Dicha línea de investigación cuenta con una colección de muestras y datos dada de alta en el Registro Nacional de Biobancos, Sección de Colecciones con el código de registro C: 0000419. Se solicitó el consentimiento informado de los pacientes incluidos en dicha línea para el uso de su información clínica con fines de investigación (Anexo 3).

### 5.2. Recogida de la información

La mayor parte de la información clínica analizada en el presente estudio fue exportada desde la base de datos de la Unidad de IC del Servicio de Cardiología, que se actualiza de forma



prospectiva por personal específico de apoyo a la investigación mediante la herramienta informática *Sistema Inteligente de Monitorización de Insuficiencia Cardíaca (SiMon-IC®)*, que es un gestor de historias clínicas desarrollado por el Servicio de Informática del propio centro y por la Unidad de IC del Servicio de Cardiología del CHUAC. Esta base de datos incluye información clínica relativa a características basales y seguimiento a largo plazo de todos los pacientes con IC que son remitidos a la Unidad de IC del Servicio de Cardiología desde el momento de su primera visita. La información clínica exportada desde SiMon-IC® se completó, en caso de ser necesario, a partir de la revisión individualizada de la historia clínica electrónica de los pacientes incluidos en el estudio (Aplicación informática IANUS®, Historia clínica electrónica do Servizo Galego de Saúde). En el Anexo 1 se describen en detalle las aplicaciones informáticas IANUS® y SiMon-IC®.

Se recogieron variables relativas a antecedentes personales, situación clínica, estudios complementarios y tratamientos en la primera visita y en las sucesivas visitas de seguimiento, así como información sobre los episodios de hospitalización por IC, el estado vital y las causas de muerte de los pacientes al final del seguimiento.

### **5.3. Definición de las variables**

#### **5.3.1. Variables clínicas**

Además de la edad, el sexo y el centro de origen, se recogieron diversas variables relativas a los antecedentes personales de los pacientes incluidos en el estudio, tales como factores clásicos de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, tabaquismo y obesidad), eventos cardiovasculares previos [ingreso previo por IC, FA o flutter

auricular, implante de desfibrilador automático, cardiopatía isquémica (definida por una prueba evaluativa positiva para isquemia, al menos una estenosis coronaria  $\geq 50\%$  o el ingreso por un síndrome coronario agudo), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica] y otras comorbilidades (enfermedad pulmonar obstructiva crónica y neoplasias).

También se obtuvieron los datos referentes a la situación clínica del paciente (clase funcional NYHA), a la exploración física [tensión arterial y signos de congestión pulmonar y sistémica (definidos por la presencia de crepitantes húmedos o semiología de derrame pleural a la auscultación pulmonar, ingurgitación venosa yugular o edema de miembros inferiores)], el tratamiento médico y la FEVI.

### 5.3.2. Pruebas de laboratorio

Se recogieron los siguientes parámetros de laboratorio a partir de la analítica más reciente previa a la primera visita en la consulta de IC: urea, creatinina, sodio, potasio, hemoglobina, bilirrubina y NT-proBNP. Se calculó la tasa de filtrado glomerular mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.

### 5.3.4. Variables de desenlace

El seguimiento de los pacientes para el presente estudio se realizó desde la fecha de la primera visita en la consulta monográfica de la unidad de IC hasta la fecha de muerte o, en el caso de los pacientes vivos, hasta el 31 de julio de 2021. En el caso de los pacientes que recibieron un trasplante cardiaco, el seguimiento fue censurado en la fecha de la intervención.



El *objetivo principal de efectividad* del estudio fue la incidencia del desenlace combinado muerte por causa cardiovascular u hospitalización por IC. Como *objetivos secundarios*, se analizaron la incidencia de muerte por causa cardiovascular, la incidencia de hospitalización por IC, la incidencia de muerte por cualquier causa y la incidencia del desenlace combinado muerte por causa cardiovascular o trasplante cardíaco.

Se consideraron muertes por causa cardiovascular a las muertes causadas por arritmia, IC refractaria, síndrome coronario agudo, enfermedad cerebrovascular, tromboembolismo arterial o venoso, enfermedad arterial periférica o complicaciones de procedimientos cardiovasculares, así como las muertes súbitas de causa no aclarada.

Se recogieron además las causas de discontinuación permanente del tratamiento con espironolactona y eplerenona, según la información presente en la historia clínica electrónica. El *objetivo principal de seguridad* del estudio fue la incidencia de discontinuación permanente del tratamiento con ARM motivada por efectos adversos.

#### 5.4. Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentan como frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables continuas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar (DE). Las diferencias entre grupos se analizaron mediante las pruebas de chi-cuadrado y T-student o mediante la prueba de Mann-Whitney, según correspondiese.



Empleamos el método del emparejamiento por puntuación de propensión con la intención de seleccionar dos grupos de pacientes tratados con espironolactona o eplerenona cuyas características basales fueran similares.

En un primer paso, calculamos las puntuaciones de propensión en base a un modelo de regresión logística formado por 28 variables clínicas basales que permitió estimar la probabilidad individual de cada paciente de ser tratado con espironolactona o eplerenona, en función de su perfil clínico concreto. Las variables incluidas en el modelo de regresión logística fueron edad, sexo, centro de referencia, consumo de tabaco actual o pasado, obesidad, hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, ictus, neoplasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad arterial periférica, FA o flutter auricular, desfibrilador implantable, ingreso previo por IC, clase NYHA III o IV, FEVI (%), presión arterial sistólica (mmHg), tasa de filtrado glomerular (mL/min/m<sup>2</sup>), NT-proBNP (pg/mL), potasio (mEq/L), hemoglobina (g/dL), uso de betabloqueantes, uso de IECA o ARA-II, uso de sacubitrilo-valsartan y dosis diaria de diurético de asa (mg de furosemida o equivalente).

Se utilizó la técnica de emparejamiento del *vecino más próximo sin reemplazo* para emparejar a los pacientes tratados con espironolactona o eplerenona en base a su puntuación de propensión (129), con un ratio 1:1 y un ancho de *caliper* igual a 0,25 de la DE del logit del índice de propensión. Las variables basales se consideraron bien balanceadas entre ambos grupos de tratamiento si, tras el emparejamiento, mostraban una diferencia de medias estandarizadas (DME) < 0,10 (130).



Se empleó la regresión de riesgos competitivos de Fine-Gray (131) para evaluar la incidencia acumulada de los diferentes desenlaces del estudio en la cohorte emparejada. La muerte por causas no cardiovasculares se consideró un riesgo competitivo para el análisis del objetivo combinado principal de efectividad muerte cardiovascular u hospitalización por IC, así como para el análisis de los objetivos secundarios hospitalización por IC, muerte por causa cardiovascular y el desenlace combinado muerte por causa cardiovascular o trasplante cardiaco. El trasplante cardiaco se consideró un evento competitivo para el análisis de los objetivos secundarios muerte por cualquier causa y muerte por causa cardiovascular, mientras que se consideró como equivalente a hospitalización por IC y, por tanto, fue contabilizado como evento a la hora de analizar el objetivo primario combinado de efectividad y el objetivo secundario hospitalización por IC. Tanto el trasplante cardiaco como la muerte por cualquier causa se consideraron eventos competitivos para la evaluación de la incidencia acumulada de discontinuación del tratamiento farmacológico con ARM por efectos adversos (objetivo principal de seguridad) y por cualquier causa.

Planteamos varios análisis de sensibilidad para contrastar la consistencia de los resultados observados. En primer lugar, recalculamos los HR estimados para la mortalidad cardiovascular contabilizando todas las muertes de causa desconocida, más frecuentes en el grupo tratado con espironolactona, como muertes por causa cardiovascular. En segundo lugar, en vista del desbalance residual existente entre los dos grupos a estudio en relación con la dosis basal diaria de ARM tras el emparejamiento por puntuación de propensión, realizamos un análisis de sensibilidad en el que recalculamos el HR para el objetivo principal de efectividad y para los

objetivos secundarios empleando un modelo de regresión multivariante de riesgos competitivos en el que la dosis basal de ARM se añadió como covariable de ajuste. Por último, realizamos un tercer análisis de sensibilidad incluyendo el año de reclutamiento como covariable de ajuste en el modelo multivariante con el objetivo de descartar un efecto era significativo sobre las asociaciones estadísticas observadas, dada la conocida mejoría secular del pronóstico de los pacientes con IC a lo largo de los últimos años (132).

Adicionalmente, realizamos un análisis exploratorio tanto para el objetivo principal de efectividad como para el objetivo secundario mortalidad por cualquier causa en varios subgrupos de pacientes con IC de especial relevancia clínica, definidos en base a la edad, el sexo, la FEVI, la tasa de filtrado glomerular, la clase NYHA y la presencia o ausencia de diabetes mellitus y enfermedad coronaria. Los análisis de subgrupos se realizaron incluyendo los términos de interacción en los modelos.

Se fijó un nivel de significación  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con los software SPSS 25, R 4.03 y Stata 14.





# RESULTADOS

---

---





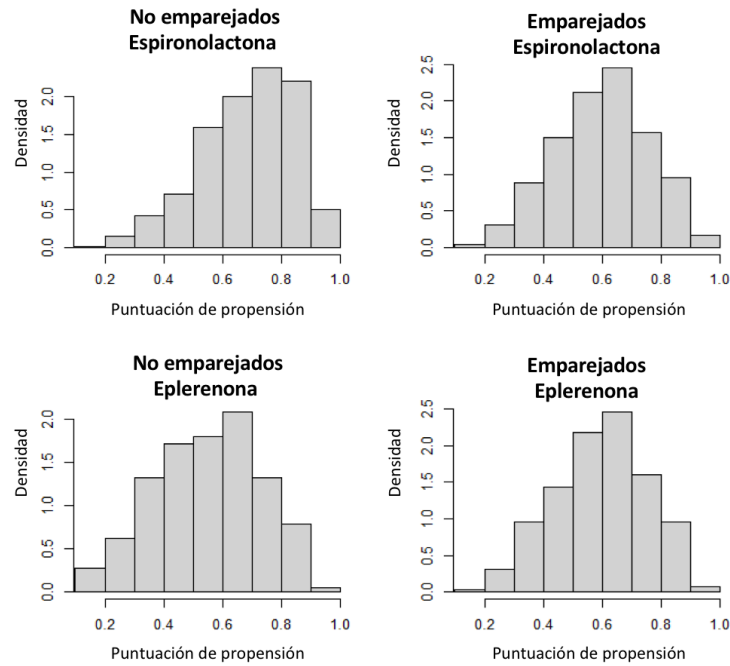
## 6. RESULTADOS

### 6.2. Pacientes

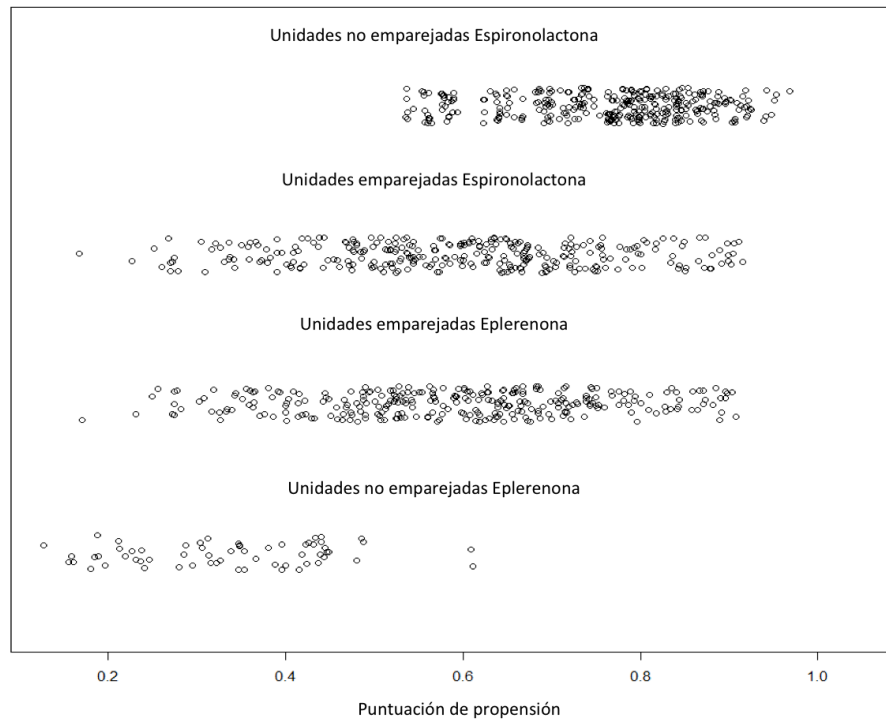
Entre enero de 2010 y diciembre de 2019 se incluyeron en nuestro registro clínico 1909 pacientes con IC, de los cuales 1404 presentaban una FEVI basal <40%. En este grupo, 992 (70,7%) pacientes recibían tratamiento con ARM y constituyeron la población del presente estudio. En total, 631 (63,6%) pacientes con IC-FEr recibían tratamiento con espironolactona y 361 (36,4%) recibían tratamiento con eplerenona.

Mediante la técnica de emparejamiento por puntuación de propensión, seleccionamos una muestra de 293 pacientes tratados con espironolactona y 293 pacientes tratados con eplerenona cuyas características clínicas basales resultasen comparables. En la Figura 16 se muestra la distribución de las puntuaciones de propensión en la muestra no emparejada y en la muestra emparejada. La Figura 17 muestra un diagrama de flujo que resume el proceso de selección de pacientes para el estudio.



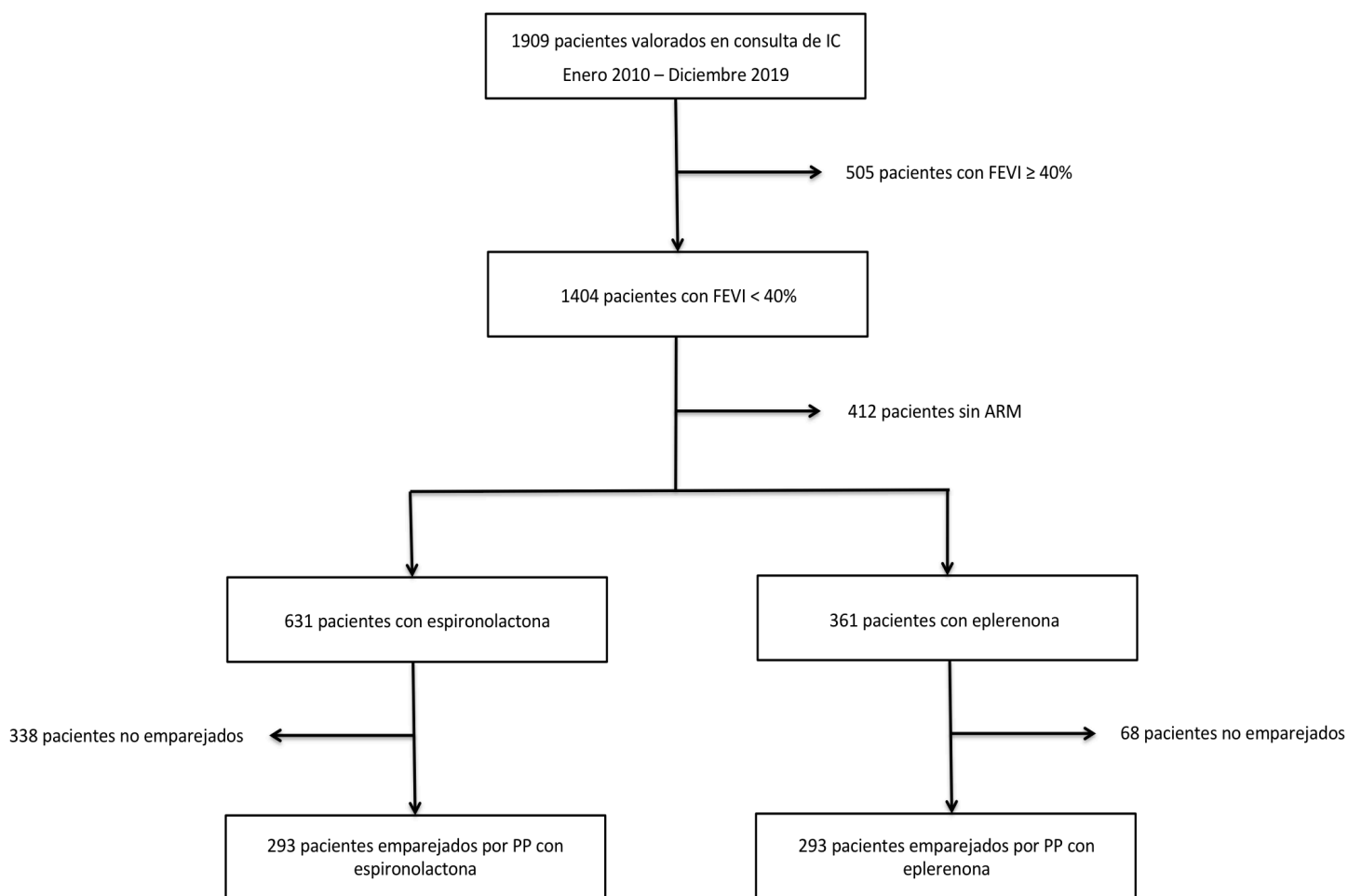


#### Distribución de las puntuaciones de propensión



**Figura 16.** Distribución de las puntuaciones de propensión en pacientes tratados con espironolactona y en pacientes tratados con eplerenona, tanto en la muestra no emparejada como en la muestra emparejada.

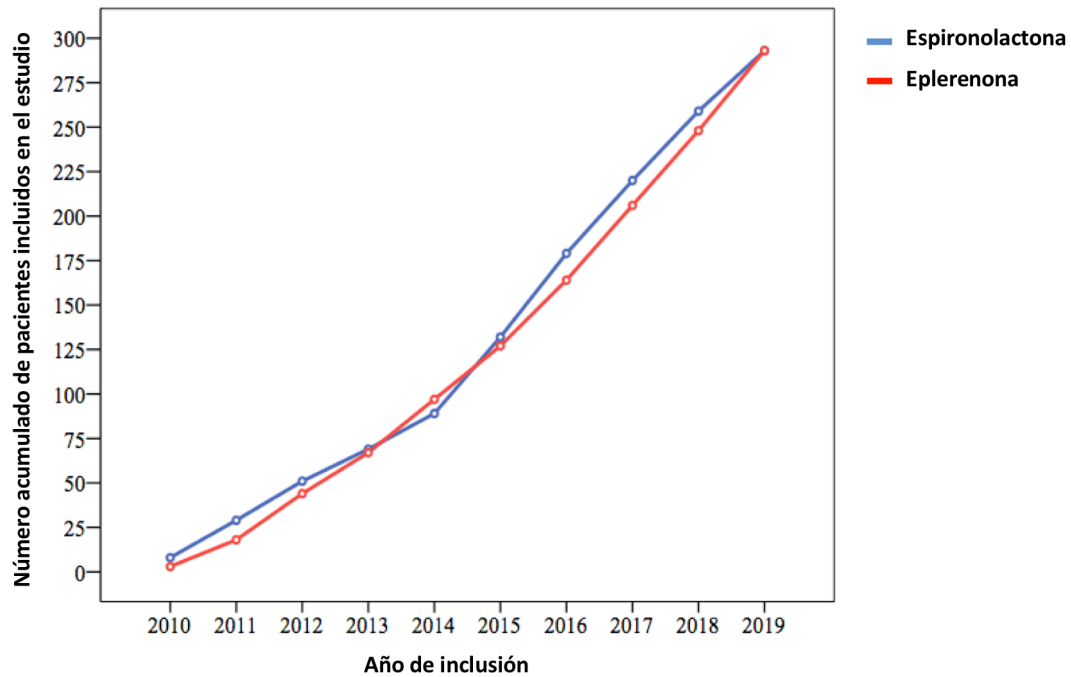




**Figura 17.** Diagrama de flujo de los pacientes del estudio.

Abreviaturas: IC, insuficiencia cardiaca; FEVI, fracción de eyección de ventrículo izquierdo; PP, puntuación de propensión.

La Figura 18 muestra la distribución de los pacientes de la cohorte emparejada con respecto al año de inicio del seguimiento, expresada mediante su frecuencia acumulada. Puede observarse como dicha distribución de los pacientes fue pareja en ambos grupos.



**Figura 18.** Distribución de los pacientes en base al año de inclusión en el estudio.

### 6.3. Características clínicas

Las características clínicas basales de los pacientes de la cohorte no emparejada se muestran en la Tabla 4, Tabla 5 y Tabla 6. Como se puede observar, varias variables clínicas basales presentaban un desbalance significativo en cuanto a su distribución en los dos grupos a estudio, definido por la presencia de una DME > 0,10.

Comparados con los pacientes que recibían tratamiento con espironolactona, los pacientes tratados con eplerenona eran más jóvenes; en una mayor proporción varones; tenían

más frecuentemente dislipemia, historia de consumo de tabaco, enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio previo, un desfibrilador automático implantable y enfermedad arterial periférica; y padecían menos frecuentemente enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ictus previo y FA o flutter auricular (Tabla 4).

Además, los pacientes tratados con eplerenona presentaban una mejor clase funcional NYHA, necesitaban una dosis diaria menor de diuréticos de asa y mostraban una FEVI más alta, así como menores niveles de potasio, mayores niveles de hemoglobina y mayor tasa de filtrado glomerular. La proporción de pacientes en tratamiento con sacubitrilo-valsartán y betabloqueantes también era significativamente mayor en el grupo de pacientes que recibían eplerenona (Tabla 5 y Tabla 6).

Mediante emparejamiento por puntuación de propensión, seleccionamos una muestra de 293 pacientes tratados con espironolactona y 293 pacientes tratados con eplerenona cuyas características basales resultasen comparables. Tal y como se muestra en la Tabla 4, en la Tabla 5 y en la Tabla 6, todas las variables clínicas basales relevantes, incluidas las relativas a tratamiento concomitante, mostraron una DME  $<0,10$  en la muestra emparejada con puntuación de propensión, lo cual sugiere una distribución equilibrada de las mismas entre ambos grupos a estudio.

En la cohorte emparejada, la dosis media diaria de eplerenona basal fue 28,4 mg, mientras que la dosis media diaria de espironolactona fue 26,9 mg (DME = 0,12).



**Tabla 4.** Características clínicas basales (I): variables demográficas y variables relativas a la historia clínica previa de los pacientes del estudio, en la muestra completa y en la muestra emparejada por puntuación de propensión, en base al tipo de antagonista del receptor mineralcorticoide prescrito.

VARIABLES	Muestra completa (n=992)			Muestra emparejada por puntuación de propensión (n=586)		
	Eplerenona (n=361)	Espironolactona (n=631)	DME***	Eplerenona (n=293)	Espironolactona (n=293)	DME***
<i>Variables demográficas e historia clínica previa</i>						
Edad (años), media ± DE	60,4 ± 10,5	63,8 ± 11,5	0,3	61,5 ± 10,2	61,2 ± 11,7	0,03
Varón, n (%)	298 (82,5%)	436 (69,1%)	0,31	234 (79,9%)	234 (79,9%)	<0,01
Paciente derivado*, n (%)	138 (39,2%)	188 (29,8%)	0,18	96 (32,8%)	95 (32,4%)	0,01
Hipertensión, n (%)	180 (49,9%)	337 (53,4%)	0,07	150 (51,2%)	145 (49,5%)	0,03
Diabetes mellitus, n (%)	113 (31,3%)	203 (32,2%)	0,02	98 (33,4%)	96 (32,8%)	0,02
Obesidad**, n (%)	117 (32,4%)	213 (33,8%)	0,03	100 (34,1%)	97 (33,1%)	0,02
Tabaquismo actual o pasado, n (%)	268 (74,2%)	358 (56,7%)	0,36	209 (71,3%)	208 (71%)	0,01
Dislipemia, n (%)	215 (59,6%)	327 (51,8%)	0,16	164 (56%)	160 (54,6%)	0,03
Cardiopatía isquémica, n (%)	206 (57,1%)	244 (38,7%)	0,37	146 (49,8%)	145 (49,5%)	0,01
Infarto de miocardio, n (%)	174 (48,2%)	167 (26,5%)	0,46	116 (39,6%)	112 (38,2%)	0,03
Fibrilación auricular o flutter, n (%)	68 (18,8%)	157 (24,9%)	0,14	60 (20,5%)	66 (22,5%)	0,05
EPOC, n (%)	31 (8,6%)	76 (12%)	0,11	29 (9,9%)	31 (10,6%)	0,02
Neoplasia, n (%)	43 (11,9%)	86 (13,6%)	0,05	38 (13%)	41 (14%)	0,03
Ictus, n (%)	23 (6,4%)	65 (10,3%)	0,14	21 (7,2%)	25 (8,5%)	0,05
Arteriopatía periférica, n (%)	40 (11,1%)	39 (6,2%)	0,18	29 (9,9%)	25 (8,5%)	0,05
Desfibrilador implantable, n (%)	91 (25,2%)	100 (15,8%)	0,24	59 (20,1%)	50 (17,1%)	0,08
Ingreso previo por IC, n (%)	191 (52,9%)	343 (54,4%)	0,03	156 (53,2%)	160 (54,6%)	0,03

\*Paciente remitido a la unidad de IC del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña desde otros centros.

\*\*Índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

\*\*\*Las variables con DME <0,10 se consideraron bien balanceadas entre los grupos de tratamiento con espironolactona y eplerenona.

Abreviaturas: DE, desviación estándar; DME, diferencia de medias estandarizada; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC, insuficiencia cardiaca.

**Tabla 5.** Características clínicas basales (II): variables relativas a la situación clínica y pruebas de laboratorio de los pacientes del estudio, en la muestra completa y en la muestra emparejada por puntuación de propensión, en base al tipo de antagonista del receptor mineralcorticoide prescrito.

VARIABLES	Muestra completa (n=992)			Muestra emparejada por puntuación de propensión (n=586)		
	Eplerenona (n=361)	Espironolactona (n=631)	DME*	Eplerenona (n=293)	Espironolactona (n=293)	DME*
<b>Situación clínica</b>						
Signos de congestión, n (%)	73 (20,2%)	134 (21,2%)	0,03	56 (19,1%)	59 (20,1%)	0,03
Clase funcional NYHA, n (%)			0,1			0,04
I	31 (8,6%)	54 (8,6%)		23 (7,8%)	29 (9,9%)	
II	208 (57,6%)	323 (51,2%)		168 (57,3%)	164 (56%)	
III	108 (29,9%)	226 (35,8%)		90 (30,7%)	88 (30%)	
IV	14 (3,9%)	28 (4,4%)		12 (4,1%)	12 (4,1%)	
PA sistólica (mm Hg)	116 ± 20	116 ± 20	<0,01	116 ± 19	116 ± 20	<0,01
FEVI (%)	27,9 ± 6,8	27,2 ± 7,1	0,11	27,5 ± 7	27,4 ±	<0,01
<b>Pruebas de laboratorio</b>						
NTproBNP (pg/ml)	3037 ± 4394	3018 ± 3851	0,01	3125 ± 4516	3020 ± 3778	0,03
Hemoglobina (g/dl)	14 ± 1,7	13,7 ± 1,7	0,13	13,9 ± 1,7	14 ± 1,7	0,03
Bilirrubina (mg/dl)	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,5	0,04	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,5	0,03
Potasio (mEq/l)	4,5 ± 0,4	4,6 ± 0,5	0,18	4,6 ± 0,5	4,5 ± 0,5	0,08
Creatinina (mg/dl)	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,4	0,09	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,3	0,01
TFG (ml/min/m2)	84 ± 32	76 ± 32	0,27	82 ± 31	82 ± 35	0,01

\*Las variables con DME < 0,10 se consideraron bien balanceadas entre los grupos de tratamiento con espironolactona y eplerenona.

Abreviaturas: DME, diferencia de medias estandarizada; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI, fracción de eyección de ventrículo izquierdo; NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide* o péptido natriurético tipo B N-terminal; NYHA, *New York Heart Association*; PA, presión arterial; TFG, tasa de filtrado glomerular.

**Tabla 6.** Características clínicas basales (III): tratamiento farmacológico concomitante que recibían los pacientes del estudio, en la muestra completa y en la muestra emparejada por puntuación de propensión, en base al tipo de antagonista del receptor mineralcorticoide prescrito.

VARIABLES	Muestra completa			Muestra emparejada por puntuación de propensión		
	Eplerenona (n=361)	Espironolactona (n=631)	DME**	Eplerenona (n=293)	Espironolactona (n=293)	DME**
<b>Tratamiento farmacológico</b>						
Diurético de asa, n (%)	313 (86,7%)	560 (88,7%)	0,06	258 (88,1%)	255 (87%)	0,03
Diurético de asa, dosis/día (mg)*	51 ± 37	56 ± 40	0,06	53 ± 37	54 ± 40	0,03
Betabloqueante, n (%)	348 (96,4%)	587 (93%)	0,15	280 (95,6%)	281 (95,9%)	0,02
IECA o ARA-II, n (%)	276 (76,5%)	497 (78,8%)	0,06	224 (76,5%)	229 (78,2%)	0,04
Sacubitrilo-valsartán, n (%)	57 (15,8%)	71 (11,3%)	0,14	43 (14,7%)	42 (14,3%)	0,01
Tiazida, n (%)	19 (5,3%)	23 (3,6%)	0,08	15 (5,1%)	14 (4,8%)	0,02
Ivabradina, n (%)	36 (10%)	51 (8,1%)	0,07	23 (7,8%)	26 (8,9%)	0,04
Digoxina, n (%)	34 (9,4%)	58 (9,2%)	0,01	29 (9,9%)	24 (8,2%)	0,06

\*Expresado como equivalentes de furosemida en mg (10 mg de torasemida = 40 mg de furosemida).

\*\*Las variables con DME <0,10 se consideraron bien balanceadas entre los grupos de tratamiento con espironolactona y eplerenona.

Abreviaturas: ARA-II, antagonista del receptor de angiotensina-II; DME, diferencia de medias estandarizada; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

## 6.4. Seguimiento, desenlaces y causas de muerte

Los pacientes de la muestra emparejada por puntuación de propensión fueron seguidos durante una mediana de tiempo de 3,95 años (rango intercuartílico 2,27 a 5,99 años). Durante este período, 52 (17,7%) pacientes fallecieron y 32 (10,9%) pacientes recibieron un trasplante cardiaco en el grupo tratado con eplerenona, mientras que 76 (25,9%) pacientes fallecieron y 20 (6,8%) pacientes recibieron un trasplante cardiaco en el grupo tratado con espironolactona. La muerte fue atribuida a una causa cardiovascular en 54 (18,4%) pacientes en el grupo de espironolactona y en 30 (10,2%) pacientes en el grupo de eplerenona. En la Tabla 7 se muestran las causas específicas de muerte en ambos grupos del estudio.

**Tabla 7.** Causas de muerte en la muestra emparejada por puntuación de propensión (n=586).

	Eplerenona (n=52)	Espironolactona (n=76)
<b><i>Muerte por causa cardiovascular</i></b>	<b>30</b>	<b>54</b>
Insuficiencia cardiaca	12	30
Muerte súbita	17	21
Ictus	1	1
Isquemia de miembros inferiores	0	1
Isquemia intestinal	0	1
<b><i>Muerte por causa no cardiovascular</i></b>	<b>19</b>	<b>21</b>
Infección	9	10
Neoplasia	8	7
Cirrosis hepática	1	0
Traumatismo craneal	0	1
Sangrado gastrointestinal	0	1
Sangrado genitourinario	0	1
Enfermedad pulmonar veno-oclusiva	1	0
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	0	1
<b><i>Causa de muerte desconocida</i></b>	<b>3</b>	<b>1</b>

## 6.5. Efectividad

La Tabla 8 muestra el análisis de los objetivos clínicos de efectividad del estudio. Durante el seguimiento, el objetivo combinado principal de efectividad muerte por causa cardiovascular u hospitalización por IC ocurrió en 108 (36,9%) pacientes en el grupo de eplerenona y en 117 (39,9%) pacientes en el grupo de espironolactona. La tasa de incidencia anualizada para el objetivo principal de efectividad fue 10,5% (IC 95% 8,6–12,7%) en pacientes tratados con eplerenona y 10,6% (IC 95% 8,8–12,7%) en pacientes tratados con espironolactona.

**Tabla 8.** Hazard ratio para los objetivos de efectividad principal y secundarios en los pacientes de la muestra emparejada por puntuación de propensión tratados con eplerenona vs. espironolactona (categoría de referencia).

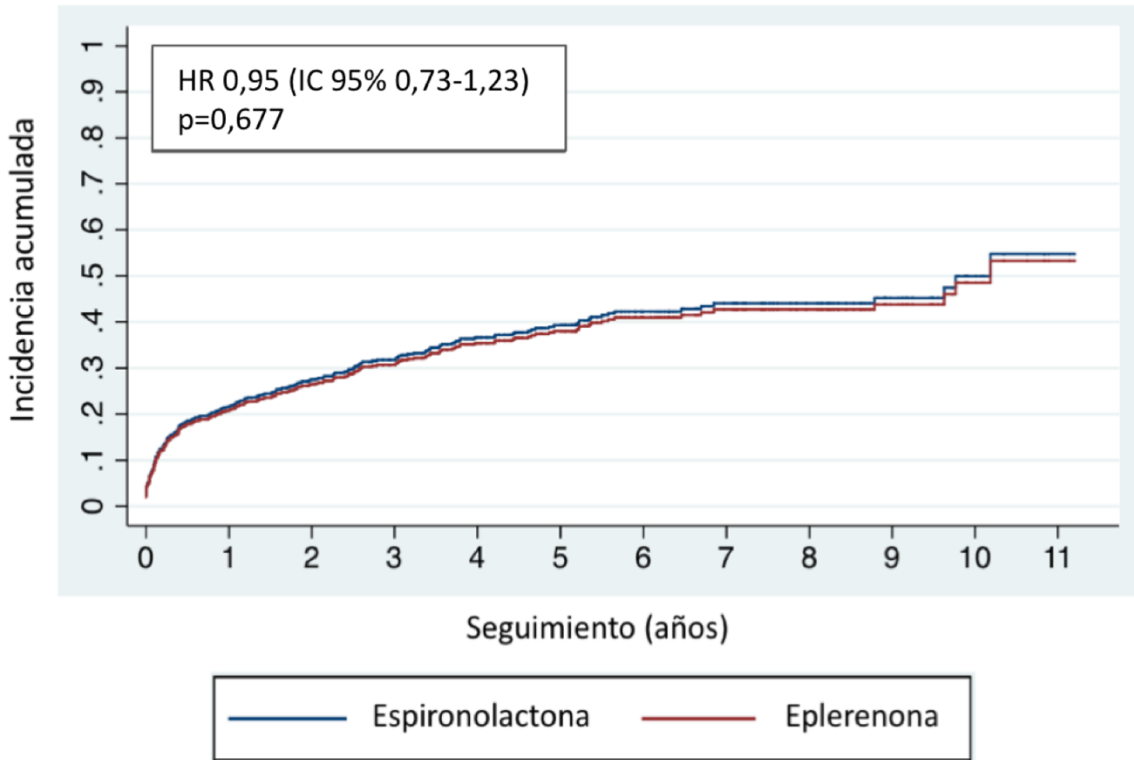
	Eplerenona (n=293)		Espironolactona (n=293)		HR (IC 95%)	p
	n (%)	Tasa anualizada del evento (%)	n (%)	Tasa anualizada del evento (%)		
<b>Objetivo principal</b>						
Muerte por causa cardiovascular u hospitalización por IC	108 (36,9%)	10,5%	117 (39,9%)	10,6%	0,95 (0,73–1,23)	0,677
<b>Objetivos secundarios</b>						
Muerte por causa cardiovascular	30 (10,2%)	2,4%	54 (18,4%)	4,2%	0,55 (0,35–0,85)	0,008
Hospitalización por IC	99 (33,8%)	9,6%	96 (32,8%)	8,7%	1,08 (0,82–1,43)	0,590
Muerte por cualquier causa	52 (17,7%)	4,1%	76 (25,9%)	6%	0,67 (0,47–0,95)	0,027
Muerte por causa cardiovascular o trasplante cardiaco	62 (21,2%)	4,9%	74 (25,2%)	5,8%	0,85 (0,60–1,18)	0,329

Abreviaturas: IC, insuficiencia cardiaca; IC 95%, intervalo de confianza al 95%; HR, hazard ratio.



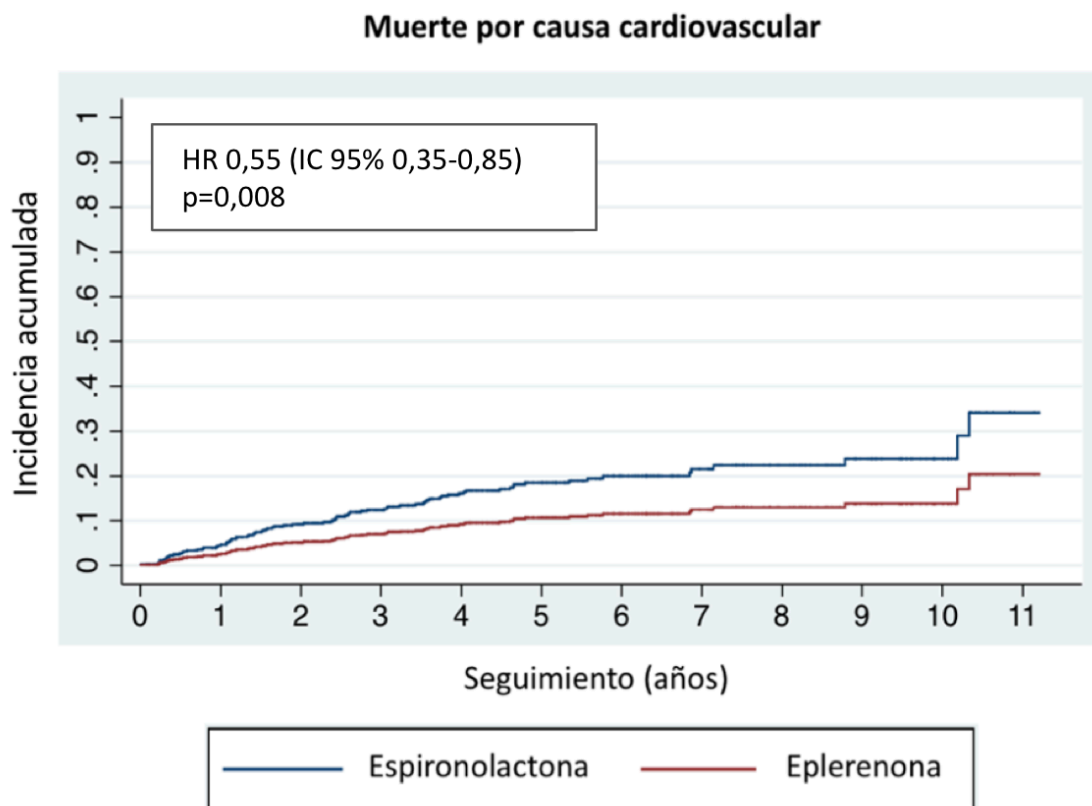
La regresión de riesgos competitivos no mostró una diferencia significativa entre los dos grupos a estudio en cuanto al riesgo del objetivo combinado principal muerte por causa cardiovascular u hospitalización por IC (HR eplerenona vs. espironolactona = 0,95; IC 95% 0,73-1,23;  $p=0,677$ ) (Figura 19). Sin embargo, los pacientes tratados con eplerenona presentaron una menor mortalidad por causa cardiovascular (HR 0,55; IC 95% 0,35-0,85;  $p=0,008$ ) (Figura 20) y una menor mortalidad por todas las causas (HR 0,67; IC 95% 0,47-0,95;  $p=0,027$ ) (Figura 21) que los pacientes en el grupo de espironolactona, alcanzando ambas diferencias la significación estadística. Incluso cuando se contabilizaron las muertes de causa desconocida como muertes de causa cardiovascular, el tratamiento con eplerenona continuó asociándose a una menor mortalidad cardiovascular en comparación con espironolactona (HR 0,59; IC 95% 0,39-0,91;  $p=0,018$ ).



**Muerte por causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca**

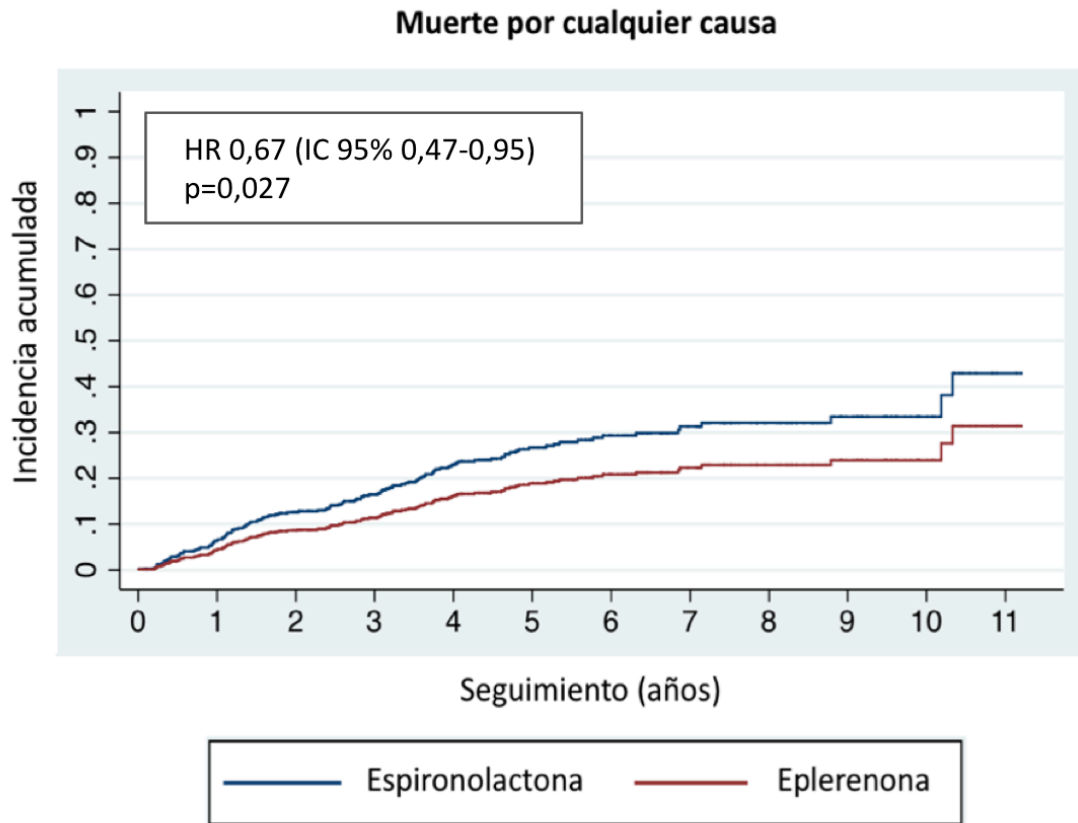
**Figura 19.** Incidencia acumulada del objetivo primario de efectividad muerte por causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes que recibían espironolactona o eplerenona al inicio del seguimiento, estimada mediante regresión de riesgos competitivos.

Abreviaturas: IC 95%, intervalo de confianza al 95%; HR, *hazard ratio*.



**Figura 20.** Incidencia acumulada de muerte por causa cardiovascular en pacientes que recibían espironolactona o eplerenona al inicio del seguimiento, estimada mediante regresión de riesgos competitivos.

Abreviaturas: IC 95%, intervalo de confianza al 95%; HR, *hazard ratio*.



**Figura 21.** Incidencia acumulada de muerte por cualquier causa en pacientes que recibían espironolactona o eplerenona al inicio del seguimiento, estimada mediante regresión de riesgos competitivos.

Abreviaturas: IC 95%, intervalo de confianza al 95%; HR, *hazard ratio*.

En vista del leve desbalance existente entre las dosis basales de espironolactona y eplerenona en ambos grupos, recalculamos el HR para el objetivo combinado principal y para los objetivos secundarios mediante un modelo multivariante de riesgos competitivos en el que la dosis basal de ARM se introdujo como covariable de ajuste. No se observó un cambio relevante en el sentido de los resultados en este análisis de sensibilidad (Tabla 9). Tampoco se observó un

cambio relevante en el sentido de los resultados cuando se introdujo el año de inclusión en el estudio como covariable de ajuste (Tabla 10).

**Tabla 9.** Hazard ratios para los objetivos de efectividad principal y secundarios del estudio, recalculados mediante un modelo de regresión multivariante de riesgos competitivos en el que la dosis basal de antagonista del receptor mineralcorticoide se incluyó como covariable de ajuste.

	HR (IC 95%) Eplerenona vs. Espironolactona	P
<b>Objetivo principal</b>		
Muerte por causa cardiovascular u hospitalización por IC	0,93 (0,72–1,22)	0,616
<b>Objetivos secundarios</b>		
Muerte por causa cardiovascular	0,56 (0,35–0,89)	0,014
Hospitalización por IC	1,05 (0,79–1,40)	0,725
Muerte por cualquier causa	0,68 (0,48–0,98)	0,039
Muerte por causa cardiovascular o trasplante cardiaco	0,82 (0,59–1,16)	0,264

Abreviaturas: IC, insuficiencia cardiaca; IC 95%, intervalo de confianza al 95%; HR, hazard ratio.

**Tabla 10.** Hazard ratios para los objetivos de efectividad principal y secundarios del estudio, recalculados mediante un modelo de regresión multivariante de riesgos competitivos en el que el año de entrada en el estudio se incluyó como covariable de ajuste.

	HR (IC 95%) Eplerenona vs. Espironolactona	p
<i>Objetivo principal</i>		
Muerte por causa cardiovascular u hospitalización por IC	0,95 (0,72–1,23)	0,680
<i>Objetivos secundarios</i>		
Muerte por causa cardiovascular	0,55 (0,35–0,86)	0,008
Hospitalización por IC	1,07 (0,81–1,43)	0,635
Muerte por cualquier causa	0,67 (0,47–0,96)	0,027
Muerte por causa cardiovascular o trasplante cardiaco	0,85 (0,61–1,19)	0,354

Abreviaturas: IC, insuficiencia cardiaca; IC 95%, intervalo de confianza al 95%; HR, hazard ratio.

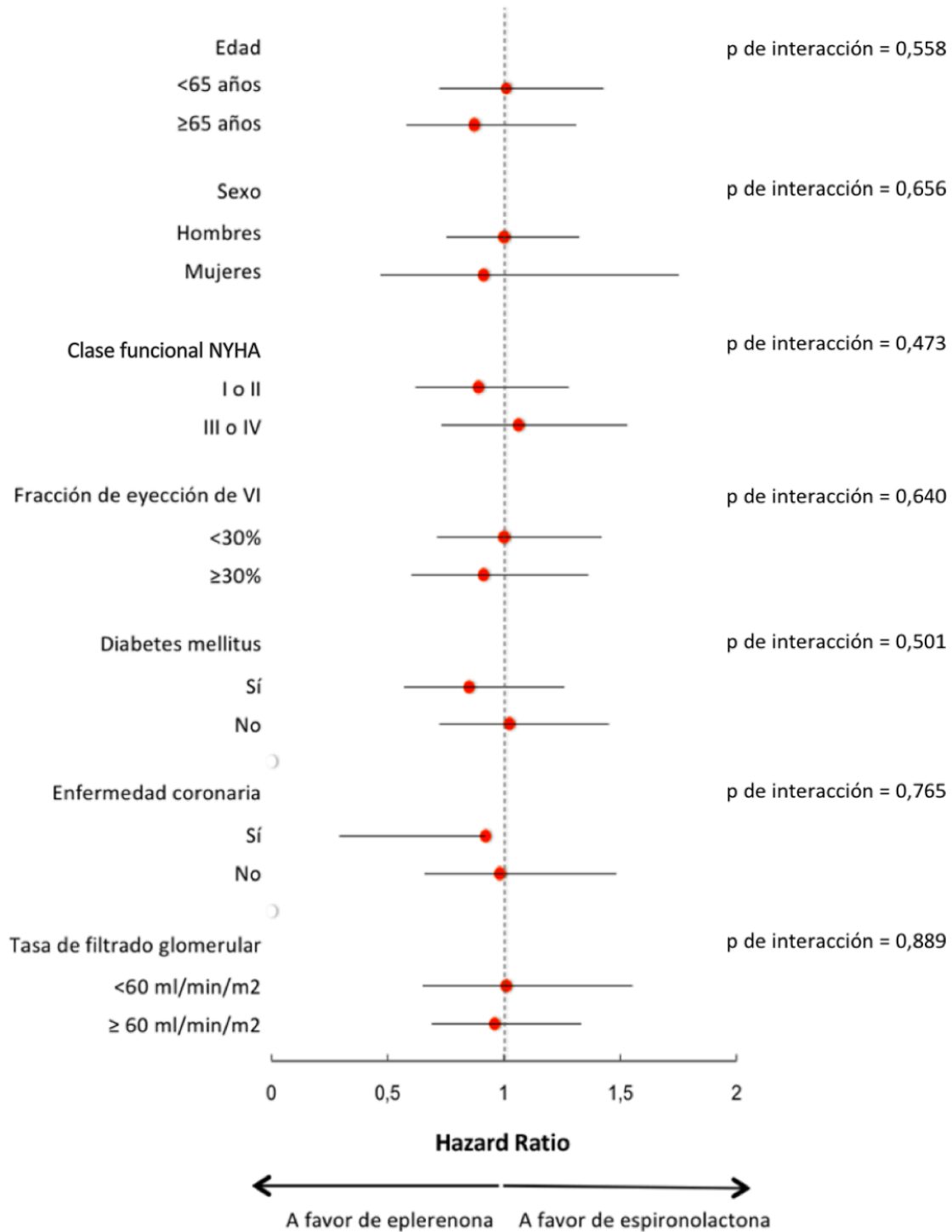
## 6.6. Análisis de subgrupos

La Figura 22 y la Figura 23 muestran, respectivamente, los HR para el objetivo combinado principal de efectividad muerte por causa cardiovascular u hospitalización por IC y los HR para el objetivo secundario muerte por cualquier causa en pacientes tratados con eplerenona vs. espironolactona en varios subgrupos de pacientes con IC de particular relevancia clínica, definidos en función de edad, sexo, FEVI, clase funcional NYHA y tasa de filtrado glomerular, así como por la presencia o ausencia de diabetes mellitus y enfermedad coronaria.

No observamos una interacción estadísticamente significativa entre el tipo de ARM y las variables clínicas exploradas en cuanto al riesgo del objetivo combinado principal de efectividad muerte por causa cardiovascular o ingreso por IC. Sin embargo, sí observamos una interacción significativa entre la presencia o ausencia de enfermedad coronaria y el impacto del tipo de ARM sobre el riesgo de muerte por cualquier causa ( $p$  de interacción = 0,037).

Concretamente, el uso de eplerenona se asoció de forma estadísticamente significativa a una menor mortalidad por cualquier causa en comparación con espironolactona en pacientes con antecedente de enfermedad coronaria (HR 0,50; IC 95% 0,32-0,77;  $p=0,032$ ), pero no en pacientes sin enfermedad coronaria (HR 1,08; IC 95% 0,59-2;  $p=0,795$ ).

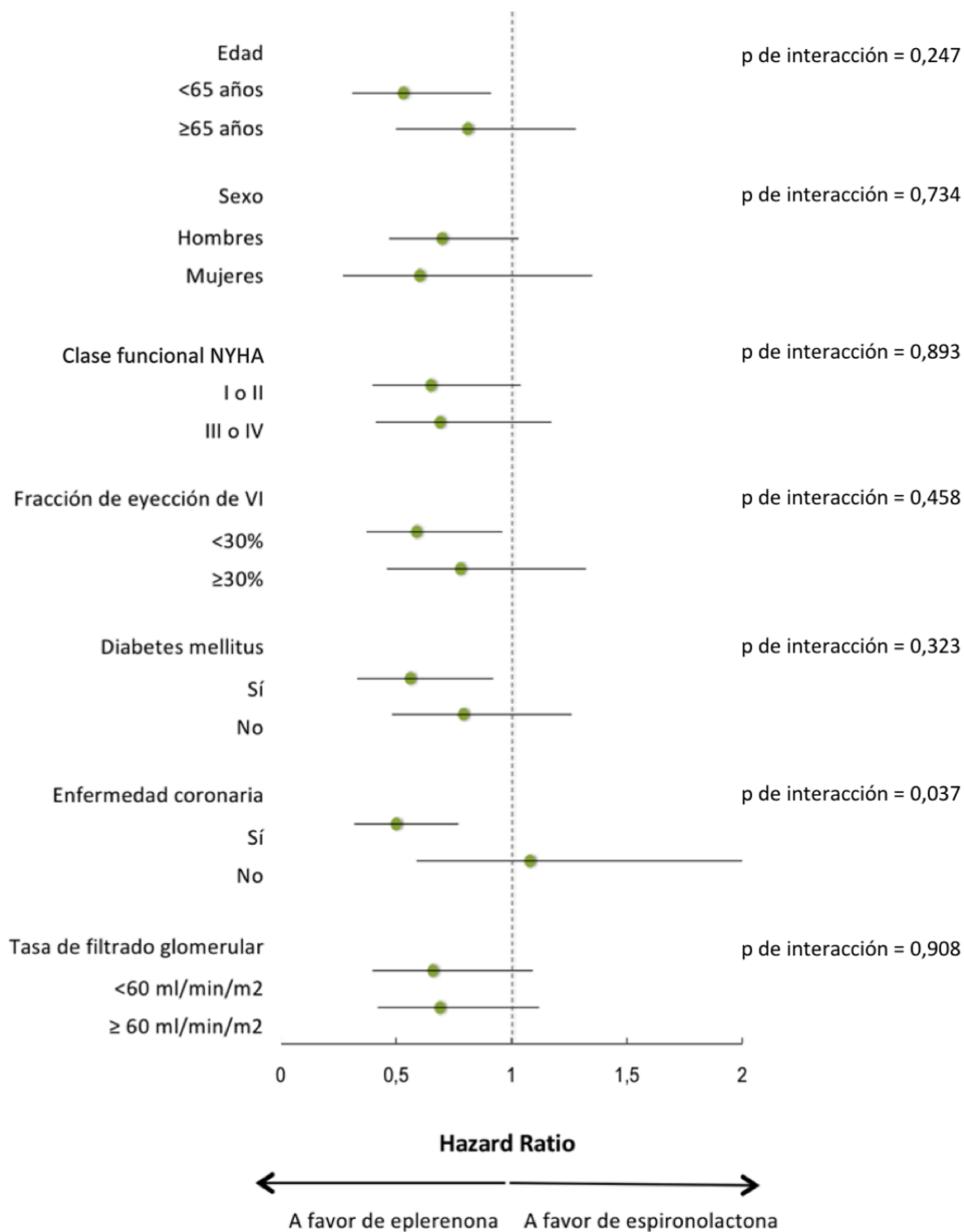




**Figura 22.** Hazard ratios para el objetivo combinado principal muerte por causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con eplerenona vs. espironolactona en varios subgrupos clínicamente relevantes, estimados mediante regresión de riesgos competitivos.

Abreviaturas: NYHA, *New York Heart Association*; VI, ventrículo izquierdo.





**Figura 23.** Hazard ratios para el objetivo secundario muerte por cualquier causa en pacientes tratados con eplerenona vs. espironolactona en varios subgrupos clínicamente relevantes, estimados mediante regresión de riesgos competitivos.

Abreviaturas: NYHA, *New York Heart Association*; VI, ventrículo izquierdo.



## 6.7. Discontinuación del tratamiento

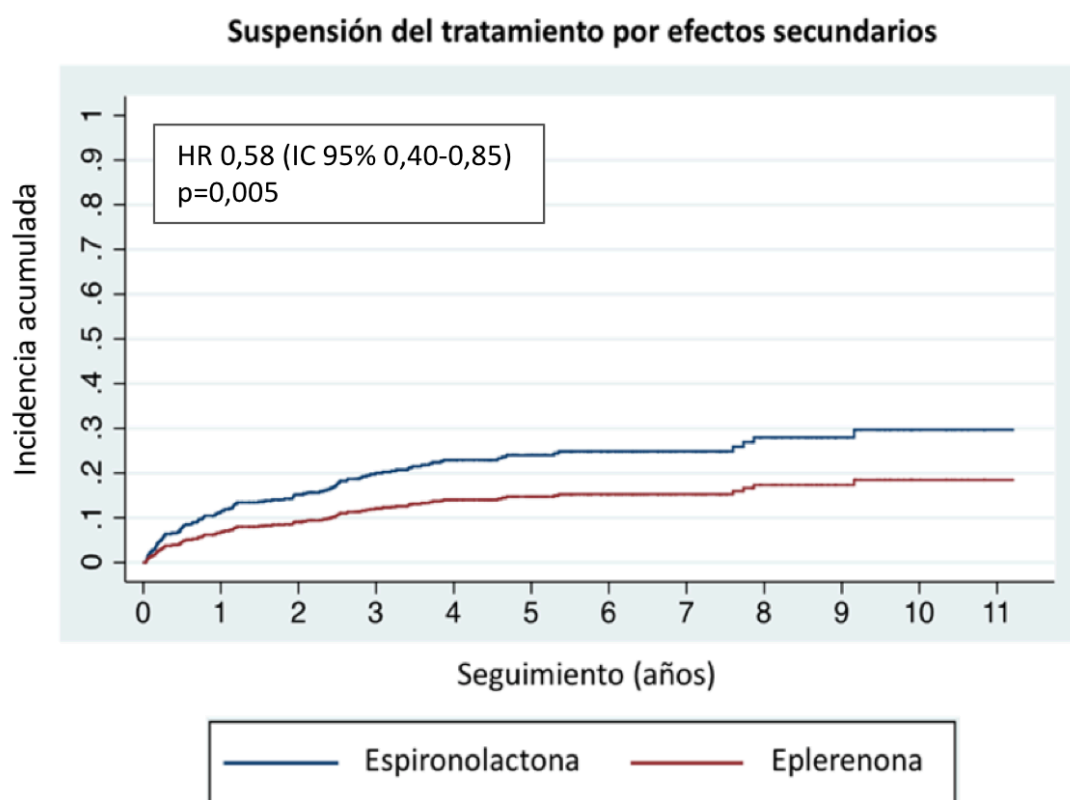
Durante el seguimiento, el ARM que recibían los pacientes al inicio del estudio se suspendió permanentemente en 86 (29,4%) pacientes en el grupo de espironolactona y en 63 (21,5%) en el grupo de eplerenona. En 35 (11,9%) pacientes se realizó un cambio de tratamiento de espironolactona a eplerenona, mientras que en 17 (5,8%) pacientes se realizó un cambio de tratamiento inverso.

La retirada permanente del tratamiento con ARM se debió a efectos secundarios en 69 (23,6%) pacientes en el grupo tratado con espironolactona y en 42 (14,4%) pacientes en el grupo tratado con eplerenona. Los efectos secundarios que llevaron a la suspensión del tratamiento se detallan en la Tabla 11.

**Tabla 11.** Motivos para la retirada del antagonista del receptor mineralocorticoide durante el seguimiento.

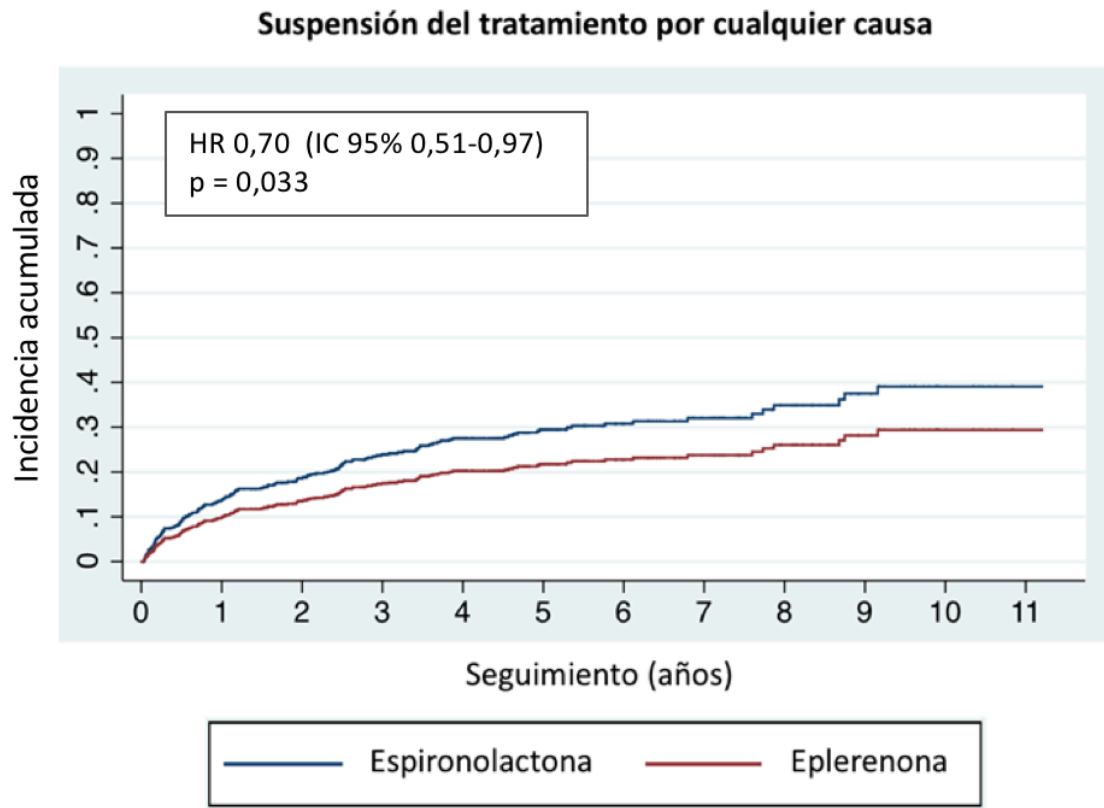
	Eplerenona (n = 63)	Espironolactona (n = 86)
<b>Efectos secundarios</b>	<b>42</b>	<b>69</b>
Ginecomastia	0	26
Hiperpotasemia	20	25
Insuficiencia renal	17	9
Hipotensión arterial	3	6
Reacción cutánea	0	3
Palpitaciones	1	0
Disfunción eréctil	1	0
<b>Otros motivos</b>	<b>21</b>	<b>17</b>
Dependientes del médico	16	15
Dependientes del paciente	5	2

Los pacientes tratados con eplerenona mostraron una menor incidencia del objetivo principal de seguridad retirada permanente del fármaco por efectos secundarios (HR 0,58; IC 95% 0,40-0,85;  $p=0,005$ ) (Figura 24), así como una menor incidencia de retirada permanente del fármaco por cualquier causa (HR 0,70; IC 95% 0,51-0,97;  $p=0,033$ ) (Figura 25) que los pacientes tratados con espironolactona. Ambas diferencias alcanzaron la significación estadística.



**Figura 24.** Incidencia acumulada de suspensión del tratamiento por efectos secundarios en pacientes que recibieron espironolactona o eplerenona al inicio del seguimiento, estimada mediante regresión de riesgos competitivos.

Abreviaturas: IC 95%, intervalo de confianza al 95%; HR, *hazard ratio*.



**Figura 25.** Incidencia acumulada de suspensión del tratamiento por cualquier causa en pacientes que recibieron espironolactona o eplerenona al inicio del seguimiento, estimada mediante regresión de riesgos competitivos.

Abreviaturas: IC 95%, intervalo de confianza al 95%; HR, *hazard ratio*.

# DISCUSIÓN

---

---





## 7. DISCUSIÓN

En este proyecto de investigación clínica hemos comparado la efectividad y seguridad de espironolactona y eplerenona en un estudio en vida real basado en una muestra de 586 pacientes ambulatorios consecutivos con IC-FEr que se seleccionaron mediante el método de emparejamiento por puntuación de propensión a partir de la cohorte histórica de pacientes tratados y seguidos en la Unidad clínica especializada de IC del CHUAC. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en cuanto al riesgo del objetivo combinado principal de efectividad muerte por causa cardiovascular u hospitalización por IC. Sin embargo, el uso de eplerenona se asoció con una reducción significativa del riesgo de muerte por cualquier causa y del riesgo de muerte por causa cardiovascular en comparación con el uso de espironolactona. La retirada permanente del ARM debido a efectos secundarios fue más frecuente entre los pacientes tratados con espironolactona que entre los pacientes tratados con eplerenona, motivado, principalmente, por un mayor número de casos de ginecomastia.

En las actuales guías de práctica clínica, el tratamiento con ARM, ya sea espironolactona o eplerenona, está indicado para la reducción del riesgo de hospitalización por IC o muerte en pacientes sintomáticos con IC-FEr con una clase de recomendación I y un nivel de evidencia A (4). Ambos fármacos han demostrado reducciones consistentes en mortalidad y morbilidad en diferentes escenarios en IC-FEr (1–3). Sin embargo, todavía carecemos de estudios bien dimensionados que hayan comparado ambos fármacos de forma directa. La comparación



indirecta de ambos fármacos en base a un análisis conjunto de 14 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo sugirió que la espironolactona podría ser superior a la eplerenona en términos de reducción de mortalidad (128,133). No obstante, esta conclusión es probablemente engañosa (5), dada la existencia de una variabilidad significativa en cuanto al riesgo basal y al tratamiento concomitante de los pacientes con IC-FEr incluidos en los diferentes estudios. En general, la espironolactona se ha estudiado en pacientes más graves y con un tratamiento menos optimizado que la eplerenona, un escenario en el que parece lógico pensar que el beneficio de la administración de un ARM con respecto a placebo podría ser mayor.

El beneficio clínico demostrado por los ARM en ensayos clínicos aleatorizados podría no ser directamente extrapolable al escenario de la práctica clínica habitual, dadas las dificultades que existen a la hora de implementar el estrecho protocolo clínico de seguimiento que se requiere para su prescripción, lo cual podría, a su vez, reducir la efectividad del fármaco en vida real. En un gran estudio multicéntrico sueco en vida real, la prescripción de espironolactona no se asoció a una mejoría significativa de la supervivencia de los pacientes con IC, resultado que, en opinión de los autores, podría explicarse por una tasa relativamente alta de efectos adversos (134). Un estudio multicéntrico italiano de vida real basado en la técnica de emparejamiento por puntuación de propensión tampoco encontró diferencias significativas en cuanto al pronóstico de pacientes con IC-FEr tratados o no tratados con ARM (135). Por último, no se observaron diferencias significativas entre espironolactona y eplerenona en cuanto al riesgo de un desenlace combinado de muerte u hospitalización por IC o en cuanto a la incidencia de efectos adversos en un estudio en vida real, unicéntrico, basado en una cohorte de 180 pacientes japoneses



hospitalizados por una descompensación aguda reciente de IC y un amplio rango de FEVI que también se emparejaron por puntuación de propensión (6).

La reducción significativa de la mortalidad cardiovascular y de la mortalidad por cualquier causa observada en el grupo de pacientes tratados con eplerenona constituye el hallazgo más importante de nuestro estudio. A pesar de que no existe una explicación evidente para este resultado, cabe discutir varias hipótesis que podrían justificarlo.

En primer lugar, la espironolactona parece tener un peor perfil metabólico que la eplerenona, lo cual podría conllevar un impacto diferencial en el riesgo cardiovascular de los pacientes con IC. En un estudio clínico que incluyó 107 pacientes con IC, el inicio del tratamiento con espironolactona se siguió de una elevación significativa de los niveles plasmáticos de cortisol y hemoglobina glicosilada, así como de un descenso significativo de los niveles de adiponectina (116); sin embargo, no se observó una variación significativa de dichos parámetros tras el inicio del tratamiento con eplerenona. Estos cambios metabólicos podrían tener, si cabe, una mayor trascendencia en pacientes con IC-FEr de etiología isquémica. De hecho, en nuestro trabajo no encontramos una interacción significativa entre la presencia o ausencia de enfermedad arterial coronaria previa y el efecto del tipo de ARM sobre la mortalidad a largo plazo, de forma que el beneficio en términos de supervivencia observado en el grupo de pacientes tratados con eplerenona se obtuvo a expensas de aquellos que presentaban antecedentes de enfermedad coronaria, sin que se observasen diferencias entre los dos fármacos a estudio en el grupo de pacientes sin antecedentes de enfermedad coronaria.



En segundo lugar, existe cierta evidencia que sugiere que el efecto antiandrogénico de la espironolactona podría ser deletéreo en pacientes con IC, especialmente en varones. La deficiencia anabólica es, de hecho, frecuente en estos individuos y se ha asociado con un peor pronóstico (124). En modelos experimentales, la testosterona parece tener un efecto protector que evita la apoptosis de cardiomiocitos, lo que podría preservar la contractilidad cardíaca. Debido a su mayor especificidad de acción, la eplerenona carece del efecto bloqueante de la testosterona que sí presenta la espironolactona (127). Sin embargo, no hemos observado en nuestro estudio una interacción significativa entre el sexo de los pacientes y los resultados de efectividad.

En tercer lugar, la eplerenona presenta un perfil de seguridad más favorable que la espironolactona, lo cual podría favorecer una mayor efectividad del tratamiento en la práctica clínica de vida real. Algunos efectos adversos sexuales como la dismenorrea en mujeres y la ginecomastia en varones son relativamente frecuentes con espironolactona pero raramente ocurren con eplerenona, lo que podría tener cierto impacto en la adherencia terapéutica. Además, algunos trabajos sugieren que la incidencia de hiperpotasemia podría ser menor en pacientes tratados con eplerenona en comparación con aquellos tratados con espironolactona (112), hecho que podría explicarse por la vida media más larga de la espironolactona y sus metabolitos activos (5). En nuestro trabajo, la incidencia acumulada de suspensión del fármaco, tanto por efectos adversos como por cualquier causa, fue significativamente mayor entre los pacientes tratados con espironolactona que entre los pacientes tratados con eplerenona,

resultado que se explica en buena medida por un mayor número de casos de ginecomastia en el primer grupo.

En nuestro estudio, seleccionamos como objetivo principal de efectividad el desenlace combinado muerte cardiovascular u hospitalización por IC, en línea con la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados recientes en el campo de la farmacoterapia de la IC-FEr. No obstante, a pesar de la reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante de la mortalidad cardiovascular y de la mortalidad por cualquier causa observada a favor del tratamiento con eplerenona, el tipo de ARM prescrito no se asoció con un efecto significativo sobre el riesgo del objetivo combinado principal de efectividad. Para interpretar esta aparente discrepancia entre ambos resultados hay que tener en cuenta que, en aproximadamente el 90% de los casos, el desenlace combinado principal se cumplió a expensas de un episodio de hospitalización por IC, limitando de forma notable el peso de la mortalidad cardiovascular sobre la incidencia de dicho desenlace combinado. Las tasas de hospitalización por IC fueron, de hecho, similares en ambos grupos de tratamiento. Es posible que el hecho de haber considerado únicamente el tiempo hasta la primera hospitalización por IC en lugar del número total de hospitalizaciones durante el seguimiento haya limitado la capacidad de nuestro análisis para detectar una diferencia en este sentido entre los dos grupos analizados.

En nuestra cohorte, la dosis basal de ARM fue, en términos absolutos, significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con espironolactona que en el grupo de pacientes tratados con eplerenona. Teniendo en cuenta que la afinidad de la espironolactona por el receptor mineralocorticoide es más elevada que la de la eplerenona y que se requiere



aproximadamente el doble de dosis de eplerenona que de espironolactona para obtener un mismo efecto farmacológico (5), se podría esperar una mayor intensidad de modulación neurohormonal en el grupo de pacientes que recibieron espironolactona. Por esto, la ventaja en cuanto a supervivencia de la eplerenona sobre la espironolactona observada en nuestro estudio no parece justificarse por diferencias en la dosis basal de ambos fármacos. En todo caso, realizamos un análisis de sensibilidad incluyendo la dosis basal del ARM como covariable de ajuste en un modelo multivariante, sin observar cambios relevantes en los resultados. Un segundo análisis de sensibilidad empleando el año de inclusión como covariable de ajuste descartó, asimismo, que los resultados del estudio pudiesen haber sido influenciados por un efecto era significativo.

Este trabajo tiene algunas limitaciones. Se trata de un estudio en vida real y observacional, por lo que puede estar sujeto a sesgos de selección, información y confusión. Pese a que el emparejamiento por puntuación de propensión es un método útil para equilibrar la distribución de múltiples características clínicas basales entre los diferentes grupos de exposición en estudios observacionales (129), no puede descartarse la presencia de confusión residual al no haberse realizado una asignación aleatoria de los pacientes. Además, el nuestro es un estudio unicéntrico llevado a cabo en una unidad especializada de IC, por lo que su validez externa no está garantizada y sus conclusiones no son necesariamente extrapolables a otros ámbitos clínicos diferentes. El objetivo principal de efectividad del estudio evaluó el tiempo hasta la muerte por causa cardiovascular o la primera hospitalización por IC, pero no se tuvieron en cuenta las hospitalizaciones repetidas, lo cual puede haber limitado la capacidad de nuestro análisis para

detectar diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. Por otra parte, solo se disponía de información fiable sobre las dosis de ARM prescritas en el momento del inicio del seguimiento, pero no se recogieron las sucesivas modificaciones de dosis a lo largo del mismo. Por último, cabe señalar que la mayor parte de la información analizada en este trabajo se obtuvo a partir de los datos ya almacenados previamente en un registro general de pacientes con IC tratados y seguidos en una unidad clínica especializada, que no se diseñó de forma específica para cumplir con los objetivos de la investigación. Así, el manejo clínico de los pacientes, incluyendo la titulación de dosis y la suspensión del tratamiento, se realizó de acuerdo con los protocolos de la Unidad de IC y atendiendo al criterio clínico individual de cada uno de los médicos tratantes, sin seguir un protocolo estructurado específico para el estudio.





# CONCLUSIONES

---

---







## 8. CONCLUSIONES

1. En este estudio en vida real, unicéntrico, observacional, basado en la técnica de emparejamiento por puntuación de propensión, no hemos observado una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con IC-FEr tratados con espironolactona o eplerenona con respecto a la incidencia acumulada del objetivo combinado principal de efectividad muerte por causa cardiovascular u hospitalización por IC.
2. No obstante, los pacientes tratados con eplerenona mostraron una menor incidencia acumulada de los objetivos secundarios mortalidad por cualquier causa y mortalidad por causa cardiovascular en comparación con los pacientes tratados con espironolactona, siendo ambas diferencias estadísticamente significativas.
3. La reducción del riesgo de muerte por cualquier causa y del riesgo de muerte por causa cardiovascular observada en los pacientes tratados con eplerenona en comparación con los pacientes tratados con espironolactona se obtuvo principalmente a expensas del subgrupo de pacientes con IC-FEr e historia previa de enfermedad arterial coronaria, sin diferencias significativas entre ambos fármacos en el subgrupo de pacientes sin antecedente de enfermedad coronaria.
4. La incidencia acumulada del objetivo principal de seguridad suspensión permanente del tratamiento por efectos adversos fue significativamente mayor entre los pacientes tratados



con espironolactona que entre los pacientes tratados con eplerenona, fundamentalmente a expensas de un mayor número de casos de ginecomastia. Una asociación similar se observó para el objetivo secundario de seguridad suspensión permanente del tratamiento por cualquier causa.

5. Nuestros resultados sugieren que en un contexto de práctica clínica real el tratamiento con eplerenona podría asociarse a un mayor beneficio pronóstico que el tratamiento con espironolactona en pacientes con IC-FEr, pero deben ser confirmados en otros estudios con un diseño más apropiado.

# ÍNDICE TABLAS Y FIGURAS

---

---





## 9. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

### 9.1. Tablas

<b>Tabla 1.</b> Definición de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICFER), ligeramente reducida (ICFEI <sub>r</sub> ) y preservada (ICFE <sub>p</sub> ). .....	24
<b>Tabla 2.</b> Principales características de los ensayos clínicos con antagonistas del receptor de la aldosterona en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. ....	45
<b>Tabla 3.</b> Comparación de las propiedades bioquímicas y farmacológicas de espironolactona y eplerenona.....	54
<b>Tabla 4.</b> Características clínicas basales (I): variables demográficas y variables relativas a la historia clínica previa de los pacientes del estudio, en la muestra completa y en la muestra emparejada por puntuación de propensión, en base al tipo de antagonista del receptor mineralcorticoide prescrito.....	96
<b>Tabla 5.</b> Características clínicas basales (II): variables relativas a la situación clínica y pruebas de laboratorio de los pacientes del estudio, en la muestra completa y en la muestra emparejada por puntuación de propensión, en base al tipo de antagonista del receptor mineralcorticoide prescrito.....	97
<b>Tabla 6.</b> Características clínicas basales (III): tratamiento farmacológico concomitante que recibían los pacientes del estudio, en la muestra completa y en la muestra emparejada por puntuación de propensión, en base al tipo de antagonista del receptor mineralcorticoide prescrito.....	98



<b>Tabla 7.</b> Causas de muerte en la muestra emparejada por puntuación de propensión (n=586). 99	
<b>Tabla 8.</b> <i>Hazard ratio</i> para los objetivos de efectividad principal y secundarios en los pacientes de la muestra emparejada por puntuación de propensión tratados con eplerenona vs. espironolactona (categoría de referencia).....	100
<b>Tabla 9.</b> <i>Hazard ratios</i> para los objetivos de efectividad principal y secundarios del estudio, recalculados mediante un modelo de regresión multivariante de riesgos competitivos en el que la dosis basal de antagonista del receptor mineralcorticoide se incluyó como covariable de ajuste. ....	105
<b>Tabla 10.</b> <i>Hazard ratios</i> para los objetivos de efectividad principal y secundarios del estudio, recalculados mediante un modelo de regresión multivariante de riesgos competitivos en el que el año de entrada en el estudio se incluyó como covariable de ajuste. ....	106
<b>Tabla 11.</b> Motivos para la retirada del antagonista del receptor mineralocorticoide durante el seguimiento. ....	110

## 9.2. Figuras

<b>Figura 1.</b> Definición universal de insuficiencia cardiaca. ....	22
<b>Figura 2.</b> Solapamiento de mecanismos, etiología y fenotipos por todo el espectro de la fracción de eyección en la insuficiencia cardiaca. ....	25
<b>Figura 3.</b> Activación neurohormonal y tratamiento neuromodulador en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.....	30
<b>Figura 4.</b> Interacciones neurohormonales y su papel en los mecanismos deletéreos de progresión de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.....	32
<b>Figura 5.</b> Mecanismos de acción de los iSGLT-2. ....	34
<b>Figura 6.</b> Algoritmo terapéutico de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.	36
<b>Figura 7.</b> Activación del receptor mineralocorticoide.....	40
<b>Figura 8.</b> Aldosterona en el remodelado patológico del sistema cardiovascular. ....	42
<b>Figura 9.</b> Curvas de supervivencia en pacientes tratados con espironolactona o placebo en el estudio RALES. ....	44
<b>Figura 10.</b> Curvas de incidencia acumulada de muerte por cualquier causa (A) y muerte por causa cardiovascular u hospitalización por causa cardiovascular (B) en el estudio EPHEBUS. ....	47
<b>Figura 11.</b> Curvas de incidencia acumulada del evento primario mortalidad por causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca en el estudio EMPHASIS-HF.....	48
<b>Figura 12.</b> Curvas de incidencia acumulada de muerte por todas las causas (A), combinado de muerte de causa cardiovascular u hospitalización por eventos cardiovasculares (B), muerte de causa cardiaca (C) y muerte súbita cardiaca (D) en pacientes a tratamiento con eplerenona vs. placebo en los primeros 30 días tras un infarto agudo de miocardio.....	52

<b>Figura 13.</b> Comparación de los niveles plasmáticos de HbA1c y cortisol antes y después de 4 meses de tratamiento con espironolactona y eplerenona en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. .....	61
<b>Figura 14.</b> Efectos de la espironolactona y la eplerenona en la viabilidad celular de cardiomiocitos. .....	63
<b>Figura 15.</b> Curvas de incidencia acumulada del combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca (izquierda) y mortalidad por cualquier causa (derecha) en la cohorte emparejada por puntuación de propensión en el estudio de Yamamoto et al. ....	70
<b>Figura 16.</b> Distribución de las puntuaciones de propensión en pacientes tratados con espironolactona y en pacientes tratados con eplerenona, tanto en la muestra no emparejada como en la muestra emparejada. ....	92
<b>Figura 17.</b> Diagrama de flujo de los pacientes del estudio. ....	93
<b>Figura 18.</b> Distribución de los pacientes en base al año de inclusión en el estudio. ....	94
<b>Figura 19.</b> Incidencia acumulada del objetivo primario de efectividad muerte por causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes que recibían espironolactona o eplerenona al inicio del seguimiento, estimada mediante regresión de riesgos competitivos. ....	102
<b>Figura 20.</b> Incidencia acumulada de muerte por causa cardiovascular en pacientes que recibían espironolactona o eplerenona al inicio del seguimiento, estimada mediante regresión de riesgos competitivos. ....	103



<b>Figura 21.</b> Incidencia acumulada de muerte por cualquier causa en pacientes que recibían espironolactona o eplerenona al inicio del seguimiento, estimada mediante regresión de riesgos competitivos. ....	104
<b>Figura 22.</b> <i>Hazard ratios</i> para el objetivo combinado principal muerte por causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con eplerenona vs. espironolactona en varios subgrupos clínicamente relevantes, estimados mediante regresión de riesgos competitivos. ....	108
<b>Figura 23.</b> <i>Hazard ratios</i> para el objetivo secundario muerte por cualquier causa en pacientes tratados con eplerenona vs. espironolactona en varios subgrupos clínicamente relevantes, estimados mediante regresión de riesgos competitivos. ....	109
<b>Figura 24.</b> Incidencia acumulada de suspensión del tratamiento por efectos secundarios en pacientes que recibieron espironolactona o eplerenona al inicio del seguimiento, estimada mediante regresión de riesgos competitivos. ....	111
<b>Figura 25.</b> Incidencia acumulada de suspensión del tratamiento por cualquier causa en pacientes que recibieron espironolactona o eplerenona al inicio del seguimiento, estimada mediante regresión de riesgos competitivos. ....	112
<b>Figura 26.</b> Aplicación informática SIMon-IC®: menú de acceso. ....	158
<b>Figura 27.</b> Aplicación informática SIMon-IC®: registro principal del paciente. ....	158
<b>Figura 28.</b> Aplicación informática IANUS: menú de acceso. ....	160
<b>Figura 29.</b> Aplicación informática IANUS: menú principal del paciente. ....	160





# BIBLIOGRAFÍA

---

---





## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709–17.
2. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11–21.
3. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309–21.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–726.
5. Iqbal J, Parviz Y, Pitt B, Newell-Price J, Al-Mohammad A, Zannad F. Selection of a mineralocorticoid receptor antagonist for patients with hypertension or heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(2):143–50.
6. Yamamoto M, Seo Y, Ishizu T, Nishi I, Hamada-Harimura Y, Machino-Ohtsuka T, et al. Comparison of effects of aldosterone receptor antagonists spironolactone and eplerenone on cardiovascular outcomes and safety in patients with acute decompensated heart failure. *Heart Vessels.* 2019;34(2):279–89.
7. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021;27(4):387–413.



8. Barge-Caballero E, Montero-Fole B, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Paniagua-Martín MJ, Pardo-Martínez P, et al. Perfil clínico y causas de muerte de los pacientes con insuficiencia cardíaca atendidos en una unidad especializada de Cardiología según su fracción de eyección. *Rev Clin Esp.* 2022;222(3):152–160.
9. Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and Systolic Heart Failure Are Distinct Phenotypes Within the Heart Failure Spectrum. *Circulation.* 2011;123(18):2006–14.
10. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, et al. Developing Therapies for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):97–112.
11. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451–61.
12. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089–98.
13. Lam CSP, Voors AA, Piotr P, McMurray JJV, Solomon SD. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. *Eur Heart J.* 2020;41(25):2353–5.
14. Marwick TH. Ejection Fraction Pros and Cons. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(19):2360–79.
15. Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, López-Ayerbe J, et al. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(6):591–601.
16. Krum H. New and emerging pharmacological strategies in the management of chronic heart failure. *Curr Opin Pharmacol.* 2001;1(2):126–33.

17. von Lueder TG, Kotecha D, Atar D, Hopper I. Neurohormonal Blockade in Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):19–24.
18. Sutton MStJ, Pfeffer MA, Moye L, Plappert T, Rouleau JL, Lamas G, et al. Cardiovascular Death and Left Ventricular Remodeling Two Years After Myocardial Infarction: Baseline Predictors and Impact of Long-term Use of Captopril: Information From the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Trial. *Circulation.* 1997;96(10):3294–9.
19. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992;327(10):685–91.
20. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293–302.
21. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362(9386):772–6.
22. Yandrapalli S, Jolly G, Biswas M, Rochlani Y, Harikrishnan P, Aronow WS, et al. Newer hormonal pharmacotherapies for heart failure. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2018;13(1):35–49.
23. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993–1004.
24. Pitt B. “Escape” of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor: implications for therapy. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1995;9(1):145-9.

25. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106(17):2194–9.
26. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349–55.
27. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001–7.
28. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9–13.
29. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413–24.
30. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008.
31. Valle-Munoz A, Morillas-Climent H, Vicedo-López Á. Sacubitrilo-valsartán e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en insuficiencia cardiaca: ¿separación de poderes o bienes gananciales? *Rev Esp Cardiol Supl*. 2019;18(B):24–30.
32. Masson W, Lavallo-Cobo A, Nogueira JP. Effect of SGLT2-Inhibitors on Epicardial Adipose Tissue: A Meta-Analysis. *Cells*. 2021;10(8):2150.
33. Cassis P, Locatelli M, Cerullo D, Corna D, Buelli S, Zanchi C, et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin



- limits podocyte damage in proteinuric nondiabetic nephropathy. *JCI Insight*. 2018;3(15):e98720.
34. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol*. 2018;71(5):471–6.
  35. Verma S, Rawat S, Ho KL, Wagg CS, Zhang L, Teoh H, et al. Empagliflozin Increases Cardiac Energy Production in Diabetes: Novel Translational Insights Into the Heart Failure Benefits of SGLT2 Inhibitors. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3(5):575–87.
  36. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61(10):2108–17.
  37. McMurray JJV. CONSENSUS to EMPHASIS: the overwhelming evidence which makes blockade of the renin–angiotensin–aldosterone system the cornerstone of therapy for systolic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(9):929–36.
  38. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D’Ascenzo F, Castagno D, Tassell BV, et al. Benefits of  $\beta$  blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f55.
  39. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Diuretics in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(2):137–55.
  40. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667–75.
  41. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and

- outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875–85.
42. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(22):1938–45.
  43. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D’Agostino R, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2049–57.
  44. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314(24):1547–52.
  45. Digitalis Investigation Group. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525–33.
  46. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883–93.
  47. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):105–16.
  48. Takeda Y, Miyamori I, Yoneda T, Iki K, Hatakeyama H, Blair IA, et al. Production of Aldosterone in Isolated Rat Blood Vessels. *Hypertension*. 1995;25(2):170–3.

49. Hatakeyama H, Miyamori I, Fujita T, Takeda Y, Takeda R, Yamamoto H. Vascular aldosterone. Biosynthesis and a link to angiotensin II-induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*. 1994;269(39):24316–20.
50. Gomez-Sanchez CE, Zhou MY, Cozza EN, Morita H, Foecking MF, Gomez-Sanchez EP. Aldosterone biosynthesis in the rat brain. *Endocrinology*. 1997;138(8):3369–73.
51. Silvestre JS, Robert V, Heymes C, Aupetit-Faisant B, Mouas C, Moalic JM, et al. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat. Physiological regulation. *J Biol Chem*. 1998;273(9):4883–91.
52. Briones Ana M., Nguyen Dinh Cat Aurelie, Callera Glauca E., Yogi Alvaro, Burger Dylan, He Ying, et al. Adipocytes Produce Aldosterone Through Calcineurin-Dependent Signaling Pathways. *Hypertension*. 2012;59(5):1069–78.
53. Bollag WB. Regulation of Aldosterone Synthesis and Secretion. *Compr Physiol*. 2014;4(3):1017–55.
54. Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschueren LJ, Amery A. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol*. 1981;91(3):457–65.
55. Patel PD, Sherman TG, Goldman DJ, Watson SJ. Molecular cloning of a mineralocorticoid (type I) receptor complementary DNA from rat hippocampus. *Mol Endocrinol*. 1989;3(11):1877–85.
56. Pearce P, Funder JW. High affinity aldosterone binding sites (type I receptors) in rat heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1987;14(11–12):859–66.
57. Lombès M, Alfaidy N, Eugene E, Lessana A, Farman N, Bonvalet JP. Prerequisite for cardiac aldosterone action. Mineralocorticoid receptor and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart. *Circulation*. 1995;92(2):175–82.



58. Takeda Y, Miyamori I, Inaba S, Furukawa K, Hatakeyama H, Yoneda T, et al. Vascular aldosterone in genetically hypertensive rats. *Hypertension*. 1997;29(1 Pt 1):45–8.
59. Guichard JL, Clark D, Calhoun DA, Ahmed MI. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:321–31.
60. Wehling M, Spes CH, Win N, Janson CP, Schmidt BM, Theisen K, et al. Rapid cardiovascular action of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(10):3517–22.
61. Struthers A, Krum H, Williams GH. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin Cardiol*. 2008;31(4):153–8.
62. MacKenzie SM, Connell JMC, Davies E. Non-adrenal synthesis of aldosterone: a reality check. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;350(2):163–7.
63. Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorghide M, Aschermann M, et al. 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(3):425–31.
64. Farquharson CA, Struthers AD. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101(6):594–7.
65. Bauersachs J, Heck M, Fraccarollo D, Hildemann SK, Ertl G, Wehling M, 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(2):351–8.
66. Rajagopalan S, Duquaine D, King S, Pitt B, Patel P. Mineralocorticoid Receptor Antagonism in Experimental Atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(18):2212–6.

67. Rocha R, Stier CT. Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues. *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12(7):308–14.
68. Brown NJ, Kim KS, Chen YQ, Blevins LS, Nadeau JH, Meranze SG, et al. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):336–44.
69. Brilla CG. Aldosterone and myocardial fibrosis in heart failure. *Herz.* 2000;25(3):299–306.
70. Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, Weber KT. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. *J Mol Cell Cardiol.* 1994;26(7):809–20.
71. López-Andrés N, Martín-Fernández B, Rossignol P, Zannad F, Lahera V, Fortuno MA, et al. A role for cardiotrophin-1 in myocardial remodeling induced by aldosterone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301(6):H2372–82.
72. Suzuki G, Morita H, Mishima T, Sharov VG, Todor A, Tanhehco EJ, et al. Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation.* 2002;106(23):2967–72.
73. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. *Circulation.* 2000;102(22):2700–6.
74. Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, Fay R, Nuée J, Ketelslegers JM, et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Circulation.*



- 2009;119(18):2471–9.
75. Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P, Bauersachs J, McMurray JJV, Swedberg K, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2782–95.
  76. Lipponen JA, Kurl S, Laukkanen JA. Global electrical heterogeneity as a predictor of cardiovascular mortality in men and women. *Europace*. 2018;20(11):1841–8.
  77. Tomaselli GF, Zipes DP. What Causes Sudden Death in Heart Failure? *Circ Res*. 2004;95(8):754–63.
  78. Rossignol P, Ménard J, Fay R, Gustafsson F, Pitt B, Zannad F. Eplerenone survival benefits in heart failure patients post-myocardial infarction are independent from its diuretic and potassium-sparing effects. Insights from an EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(19):1958–66.
  79. MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res*. 1997;35(1):30–4.
  80. Wang W, McClain JM, Zucker IH. Aldosterone reduces baroreceptor discharge in the dog. *Hypertension*. 1992;19(3):270–7.
  81. 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(7):1800–7.
  82. Fletcher J, Buch AN, Routledge HC, Chowdhary S, Coote JH, Townend JN. Acute aldosterone antagonism improves cardiac vagal control in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(7):1270–

- 5.
83. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(18):1598–603.
84. Schneider MP, Hua TA, Böhm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(21):2299–307.
85. Wei J, Ni J, Huang D, Chen M, Yan S, Peng Y. The effect of aldosterone antagonists for ventricular arrhythmia: a meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2010;33(9):572–7.
86. Hayashi M, Tsutomoto T, Wada A, Tsutsui T, Ishii C, Ohno K, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;107(20):2559–65.
87. Vizzardi E, D'Aloia A, Giubbini R, Bordonali T, Bugatti S, Pezzali N, et al. Effect of spironolactone on left ventricular ejection fraction and volumes in patients with class I or II heart failure. *Am J Cardiol.* 2010;106(9):1292–6.
88. Udelson JE, Feldman AM, Greenberg B, Pitt B, Mukherjee R, Solomon HA, et al. Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study evaluating the effect of aldosterone antagonism with eplerenone on ventricular remodeling in patients with mild-to-moderate heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Circ Heart Fail.* 2010;3(3):347–53.
89. Lainscak M, Pelliccia F, Rosano G, Vitale C, Schiariti M, Greco C, et al. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone. *Int J Cardiol.*

- 2015;200:25–9.
90. de Gasparo M, Joss U, Ramjoué 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(2):650–6.
  91. Rose LI, Underwood RH, Newmark SR, Kisch ES, Williams GH. Pathophysiology of spironolactone-induced gynecomastia. *Ann Intern Med*. 1977;87(4):398–403.
  92. de Gasparo M, Whitebread SE, Preiswerk G, Jeunemaître X, Corvol P, Ménard J. Antialdosterones: incidence and prevention of sexual side effects. *J Steroid Biochem*. 1989;32(1B):223–7.
  93. Brown NJ. Eplerenone. *Circulation*. 2003;107(19):2512–8.
  94. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15(8):709–16.
  95. Karagiannis A, Tziomalos K, Papageorgiou A, Kakafika AI, Pagourelias ED, Anagnostis P, et al. Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(4):509–15.
  96. Parthasarathy HK, Ménard J, White WB, Young WF, Williams GH, Williams B, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism: *J Hypertens*. 2011;29(5):980–90.
  97. Rudolph AE, Rocha R, McMahon EG. Aldosterone target organ protection by eplerenone. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;217(1):229–38.
  98. Delyani JA, Rocha R, Cook CS, Tolbert DS, Levin S, Roniker B, et al. Eplerenone: A Selective



- Aldosterone Receptor Antagonist (SARA). *Cardiovasc Drug Rev.* 2001;19(3):185–200.
99. Sadée W, Dagcioglu M, Schröder R. Pharmacokinetics of spironolactone, canrenone and canrenoate-K in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 1973;185(3):686–95.
  100. Gardiner P, Schrode K, Quinlan D, Martin BK, Boreham DR, Rogers MS, et al. Spironolactone metabolism: steady-state serum levels of the sulfur-containing metabolites. *J Clin Pharmacol.* 1989;29(4):342–7.
  101. Struthers AD, Unger T. Physiology of aldosterone and pharmacology of aldosterone blockers. *Eur Heart J Suppl.* 2011;13(suppl\_B):B27–30.
  102. Chai W, Garrelds IM, de Vries R, Batenburg WW, van Kats JP, Danser AHJ. Nongenomic effects of aldosterone in the human heart: interaction with angiotensin II. *Hypertension.* 2005;46(4):701–6.
  103. Miyata Y, Muto S, Kusano E. Mechanisms for nongenomic and genomic effects of aldosterone on Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange in vascular smooth muscle cells. *J Hypertens.* 2005;23(12):2237–50.
  104. Michea L, Delpiano AM, Hitschfeld C, Lobos L, Lavandero S, Marusic ET. Eplerenone blocks nongenomic effects of aldosterone on the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger, intracellular Ca<sup>2+</sup> levels, and vasoconstriction in mesenteric resistance vessels. *Endocrinology.* 2005;146(3):973–80.
  105. Alzamora R, Michea L, Marusic ET. Role of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in nongenomic aldosterone effects in human arteries. *Hypertension.* 2000;35(5):1099–104.
  106. Losel RM, Falkenstein E, Feuring M, Schultz A, Tillmann HC, Rossol-Haseroth K, et al. Nongenomic steroid action: controversies, questions, and answers. *Physiol Rev.* 2003;83(3):965–1016.



107. Cook CS, Berry LM, Kim DH, Burton EG, Hribar JD, Zhang L. Involvement of CYP3A in the metabolism of eplerenone in humans and dogs: differential metabolism by CYP3A4 and CYP3A5. *Drug Metab Dispos.* 2002;30(12):1344–51.
108. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, Charru A, DeVries C, Plouin PF, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1987;60(10):820–5.
109. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2004;351(6):543–51.
110. Sica DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. *Heart Fail Rev.* 2005;10(1):23–9.
111. Eschalier R, McMurray JJV, Swedberg K, van Veldhuisen DJ, Krum H, Pocock SJ, et al. Safety and Efficacy of Eplerenone in Patients at High Risk for Hyperkalemia and/or Worsening Renal Function. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(17):1585–93.
112. Vukadinović D, Lavall D, Vukadinović AN, Pitt B, Wagenpfeil S, Böhm M. True rate of mineralocorticoid receptor antagonists-related hyperkalemia in placebo-controlled trials: A meta-analysis. *Am Heart J.* 2017;188:99–108.
113. Pitt B. Aldosterone Blockade in Patients With Systolic Left Ventricular Dysfunction. *Circulation.* 2003;108(15):1790–4.
114. Tamirisa KP, Aaronson KD, Koelling TM. Spironolactone-induced renal insufficiency and hyperkalemia in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2004;148(6):971–8.
115. McMurray JJV, O'Meara E. Treatment of heart failure with spironolactone--trial and tribulations. *N Engl J Med.* 2004;351(6):526–8.

116. Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, et al. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A1c levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 2010;160(5):915–21.
117. Güder G, Bauersachs J, Frantz S, Weismann D, Allolio B, Ertl G, et al. Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure. *Circulation.* 2007;115(13):1754–61.
118. Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson B, et al. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1699–704.
119. Weir RAP, Tsorlalis IK, Steedman T, Dargie HJ, Fraser R, McMurray JJV, et al. Aldosterone and cortisol predict medium-term left ventricular remodelling following myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(12):1305–13.
120. Swaminathan K, Davies J, George J, Rajendra NS, Morris AD, Struthers AD. Spironolactone for poorly controlled hypertension in type 2 diabetes: conflicting effects on blood pressure, endothelial function, glycaemic control and hormonal profiles. *Diabetologia.* 2008;51(5):762–8.
121. Macdonald JE, Kennedy N, Struthers AD. Effects of spironolactone on endothelial function, vascular angiotensin converting enzyme activity, and other prognostic markers in patients with mild heart failure already taking optimal treatment. *Heart.* 2004;90(7):765–70.
122. Davies JI, Band M, Morris A, Struthers AD. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with Type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2004;47(10):1687–94.
123. O’Keefe JH, Abuissa H, Pitt B. Eplerenone improves prognosis in postmyocardial infarction

- diabetic patients with heart failure: results from EPHEUS. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(6):492–7.
124. Jankowska EA, Biel B, Majda J, Szklarska A, Lopuszanska M, Medras M, et al. Anabolic Deficiency in Men With Chronic Heart Failure. *Circulation.* 2006;114(17):1829–37.
  125. Pugh PJ, English KM, Jones TH, Channer KS. Testosterone: a natural tonic for the failing heart? *QJM.* 2000;93(10):689–94.
  126. Corvol P, Mahoudeau JA, Valcke JC, Ménard J, Bricaire H. [Sexual side-effects of spironolactones. Possible mechanisms of their anti-androgen action]. *Nouv Presse Med.* 1976;5(11):691–4.
  127. Sánchez-Más J, Turpín MC, Lax A, Ruipérez JA, Valdés Chávarri M, Pascual-Figal DA. Efecto diferencial de espironolactona frente a eplerenona sobre el papel protector in vitro de testosterona en la apoptosis de cardiocitos. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(7):779–87.
  128. Frankenstein L, Seide S, Täger T, Jensen K, Fröhlich H, Clark AL, et al. Relative Efficacy of Spironolactone, Eplerenone, and cAnRenone in patients with Chronic Heart failure (RESEARCH): a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2020;25(2):161–71.
  129. Elze MC, Gregson J, Baber U, Williamson E, Sartori S, Mehran R, et al. Comparison of Propensity Score Methods and Covariate Adjustment. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(3):345–57.
  130. Rubin DB. Using Propensity Scores to Help Design Observational Studies: Application to the Tobacco Litigation. *Health Serv Outcomes Res Methodol.* 2001;2(3):169–88.
  131. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc.* 1999;94(446):496–509.

132. Paolillo S, Veglia F, Salvioni E, Corrà U, Piepoli M, Lagioia R, et al. Heart failure prognosis over time: how the prognostic role of oxygen consumption and ventilatory efficiency during exercise has changed in the last 20 years:  $VO_2$  and  $VE/VCO_2$  values in HF prognosis over time. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):208–17.
133. Chatterjee S, Moeller C, Shah N, Bolorunduro O, Lichstein E, Moskovits N, et al. Eplerenone Is Not Superior to Older and Less Expensive Aldosterone Antagonists. *Am J Med.* 2012;125(8):817–25.
134. Lund LH, Svennblad B, Melhus H, Hallberg P, Dahlström U, Edner M. Association of Spironolactone Use With All-Cause Mortality in Heart Failure: A Propensity Scored Cohort Study. *Circ Heart Fail.* 2013;6(2):174–83.
135. Bruno N, Sinagra G, Paolillo S, Bonomi A, Corrà U, Piepoli M, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure: a real-life observational study. *ESC Heart Fail.* 2018;5(3):267–74.





# ANEXO 1

---

---







## ANEXO 1

### APLICACIÓN INFORMÁTICA SIMON-IC®

La herramienta informática *Sistema Inteligente de Monitorización de Insuficiencia Cardíaca* (SIMon-IC®) es un gestor de historias clínicas desarrollado por el Servicio de Informática del CHUAC y por la Unidad de IC del Servicio de Cardiología del CHUAC. Esta base de datos incluye información clínica de todos los pacientes consecutivos con IC remitidos para valoración en la consulta especializada de IC desde su primera visita.

La aplicación informática SIMon-IC® ha servido de base para la obtención de la mayoría de los datos analizados y presentados en la presente Tesis Doctoral.

A continuación se muestran, a modo de ejemplo, algunas de las pantallas de la aplicación informática SIMon-IC®.



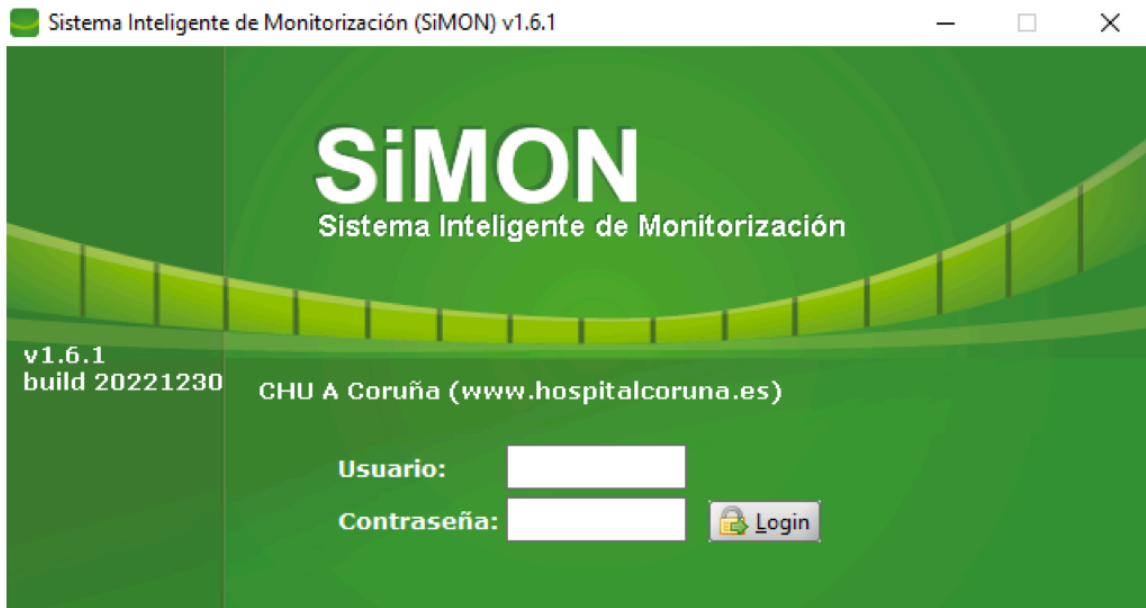


Figura 26. Aplicación informática SIMon-IC®: menú de acceso.

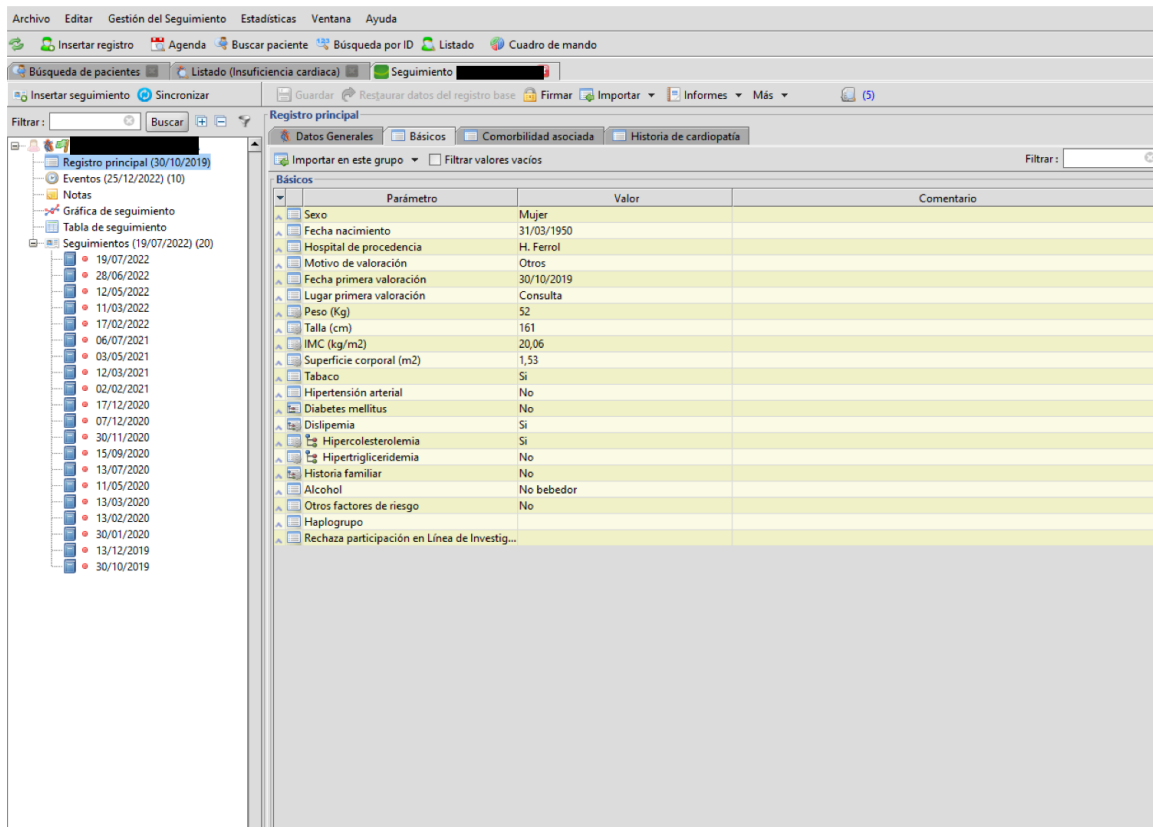


Figura 27. Aplicación informática SIMon-IC®: registro principal del paciente.

## APLICACIÓN INFORMÁTICA IANUS

Plataforma de integración de sistemas y registro de información clínica diseñado y desarrollado por Indra con el objetivo de dotar al Servicio Galego de Saúde (SERGAS) de una historia clínica electrónica única que incluya todos los niveles asistenciales, desde Atención Primaria hasta los hospitales de tercer nivel.

Parte de la información clínica analizada y presentada en la presente Tesis Doctoral se ha obtenido mediante esta herramienta informática. Ha resultado de especial utilidad en el caso de aquellos pacientes correspondientes a otras áreas sanitarias diferentes a la del CHUAC. En la página siguiente se presentan algunas de las pantallas de la aplicación IANUS.





Figura 28. Aplicación informática IANUS: menú de acceso.

**Paciente:** Eduardo Barja Caballero (C.H. UNIVERSITARIO A CORUÑA)

**Episodios:** Visualizar

**Personal Data:** Peso: 0.000 Kg, Talla: 0.000 cm, S.C.: 0.000 m<sup>2</sup>, P.Sistólica: 0

**Solicitada por:** CARDIOLOGIA CONSULTAS HUAC **Fecha Realización:** 08/09/2008

**Diagnóstico Clínico:** IAM ANT, DAI

**ECOCARDIOGRAMA**

<b>VENTRÍCULO IZQUIERDO</b>	DD: 4.580 cm	DS: 3.160 cm	FE: 58.800 %	ACTO: 31.004 %
	TIVD: 1.060 cm	TIVSIS: cm		
	PPD: 0.810 cm	PPS: cm		
	V.A.C.: c/s			
	MVI (masa VI): 180.877 (Normal: V menor 294 grms; H menor 198 grms)			
	IMVI (Índice masa VI): (Normal: V menor 150 grms/m <sup>2</sup> ; H menor 120 mgrms/m <sup>2</sup> )			
	EMT (Estrés M. teletstóico): (Normal: 64.9 +/- 19.5)			
	ECT (Estrés car. teletstóico): (Normal 116 +/- 19.5)			
<b>AURICULA IZQUIERDA:</b> 4.520 cm	<b>VENTRÍCULO DERECHO:</b> 3.360 cm			
<b>RAIZ AÓRTICA:</b> 3.900 cm	<b>DTSVI (Diámetro Tracto Salida VI):</b> cm			
<b>PERICARDIO:</b>	<b>ATSVI (Área Tracto Salida VI):</b> cm			

**DOPPLER**

<b>MITRAL</b>	GIMM (Grd. inst. máx): mmHg	GMM (Gradiente medio): mmHg
	AM (Área mitral): cm <sup>2</sup>	IRM (Ind. regurg.): %
<b>AÓRTICO</b>	GIMA (Grd. inst. máx): 5.290 mmHg	GMM (Gradiente medio): mmHg
	AVA (Área valvular): cm <sup>2</sup>	IRA (Ind. regurg.): %
<b>PULMONAR</b>	GIMP (Grd. inst. máx): mmHg	GMM (Gradiente medio): mmHg
<b>TRICÚSPIDE</b>	GIMT (Grd. inst. máx): mmHg	IRT (Ind. regurg.): %
	AT (Área tric.): cm <sup>2</sup>	
	PSAP (pr. si. A. pulm): mmHg	

**COMENTARIOS**  
VI NO DILATADO CON HIPOCINESIA ANTEROAPICAL, SEPTOAPICAL E INFEROAPI-CAL Y FUNCION SISTOLICA CONSERVADA. AI LIGERAMENTE DILATADA VD DE TA-MAÑO Y FUNCION SISTOLICA NORMALES. VALVULAS DE ASPECTO Y FUNCION NORMALES NO DERRAME

**CONCLUSIONES**  
SE VISUALIZA CABLE DE DAI EN CAVIDADES DERECHAS.

BOUZAS MOSQUERA, ALBERTO

Figura 29. Aplicación informática IANUS: menú principal del paciente.

## ANEXO 2

---

---





## ANEXO 2

En el presente anexo se adjunta el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G).





XUNTA DE GALICIA  
CONSELLERÍA DE SANIDADE



SERVIZO  
GALEGO  
de SAÚDE

Xerencia do Servizo  
Galego de Saúde

galicia

### DICTAMEN DEL Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G)

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G)

#### CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 19/12/19:

**Título:** Efectividad y seguridad de los inhibidores del receptor mineralcorticoide en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: estudio comparativo en vida real  
**Promotor:** Eduardo Barge Caballero  
**Tipo de estudio:** EPA-OD  
**Version:**  
**Código del Promotor:** EBC-ESP-2019-01  
**Código de Registro:** 2019/628

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIm-G de Galicia

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio por el/la investigador/a del centro:

Centros	Investigadores Principales
C.H. Universitario A Coruña	Eduardo Barge Caballero

Documento asinado dixitalmente por:  
Paula López Vázquez (20/12/2019 14:14)  
<https://sedes.xunta.gal/cve/indexe=SAOC-X4C4-BOAH-OF40-TM1C-H157-6847-6625-42>



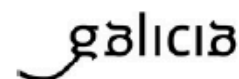
Xacobeo 2021

Edificio Administrativo San Lázaro  
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA  
Teléfono: 881546425  
oai@sergas.es





Xerencia do Servizo  
Galego de Saúde



#### Y HACE CONSTAR QUE:

1. El comité cumple los requisitos legales vigentes aplicables a los Comités de ética de investigación.
2. El comité tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
3. La composición actual del comité es:

Susana María Romero Yuste (Presidenta). Médico Especialista en Reumatología.  
 Irene Zarra Ferro. (Vicepresidenta). Farmacéutica de Atención Especializada.  
 Paula M<sup>a</sup> López Vázquez, (Secretaria). Médico Especialista en Farmacología Clínica.  
 Belen Pérez Marcos (Vicesecretaria). Farmacéutica de Atención Especializada  
 Rosendo Bugarín González. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.  
 Juan Casariego Rosón. Médico Especialista en Cardiología.  
 Nuria Carballeda Feijóo. Miembro lego. Representante de los intereses de los pacientes.  
 Juana M<sup>a</sup> Cruz del Río. Trabajadora Social.  
 Rafael Álvaro Millán Calenti. Licenciado en Derecho. Asesor jurídico.  
 Juan Fernando Cueva Bañuelos. Médico Especialista en Oncología Médica.  
 José Álvaro Fernández Rial. Médico Especialista en Medicina Interna.  
 José Luis Fernández Trisac. Médico Especialista en Pediatría.  
 M<sup>a</sup> José Ferreira Díaz. Diplomada Universitaria de Enfermería.  
 Agustín Pía Morandeira. Farmacéutico de Atención Primaria  
 Jorge Prado Casal. Licenciado en CC. Físicas. Experto en Protección de Datos.  
 Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez. Licenciada en Farmacia.  
 Diego Santos García. Médico Especialista en Neurología.  
 Juan Vázquez Lago. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.  
 M<sup>a</sup> Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica..

En Santiago de Compostela,

Documento asinado dixitalmente por:  
 Paula López Vázquez (20/12/2019 14:14)  
<https://sedc.xunta.gal/cve?dcve=sACC-X4C4-BOAH-OF4O-TM1C-H1S7-6647-6625-42>



Edificio Administrativo San Lázaro  
 15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA  
 Teléfono: 881546425  
 ceic@sergas.es



## ANEXO 3

---

---





## ANEXO 3

En el presente anexo se adjunta el consentimiento informado de la línea de investigación en Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco del Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, que dirige la Dra, María G. Crespo Leiro. Dicha línea de investigación cuenta con una colección de muestras y datos dada de alta en el Registro Nacional de Biobancos, Sección de Colecciones con el código de registro C: 0000419. Se solicitó el consentimiento informado de los pacientes incluidos en dicha línea para el uso de su información clínica con fines de investigación.





SERVIZO  
GALEGO  
de SAÚDE | Xerencia Xestión Integrada  
A Coruña



## DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARTICIPANTE EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

**TÍTULO:** COLECCIÓN DE MUESTRAS Y DATOS PARA EL DESARROLLO DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EN INSUFICIENCIA CARDIACA AVANZADA Y TRASPLANTE CARDIACO

**IDENTIDAD RESPONSABLE:** DRA. MARIA GENEROSA CRESPO LEIRO

**SERVICIO MÉDICO:** UNIDAD DE INSUFICIENCIA CARDIACA AVANZADA Y TRASPLANTE CARDIACO. SERVICIO DE CARDIOLOGÍA.

**CENTRO:** XERENCIA XESTION INTEGRADA A CORUÑA (XXIAC). INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMEDICA A CORUÑA (INIBIC). SERVICIO GALEGO DE SAUDE (SERGAS).

### **FINALIDAD DE LA PARTICIPACIÓN.-**

Le invitamos a colaborar en la Línea de Investigación en Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco (ICA y TC).

Las muestras e información clínica obtenidas para el diagnóstico o control de las enfermedades una vez empleadas con esta finalidad, resultan también útiles y necesarias para ser utilizadas en investigación. De hecho, muchos de los avances científicos obtenidos en los últimos años en medicina son fruto de este tipo de estudios.

Toda investigación biomédica requiere recoger datos y muestras biológicas de personas afectadas por la patología a estudiar y de personas no afectadas por dicha enfermedad, para analizarlas y obtener conclusiones para conocer mejor y avanzar en el diagnóstico y/o tratamiento de las enfermedades que se van a investigar.

El objetivo principal de esta **Línea de investigación** es poder utilizar estas muestras en los distintos proyectos de investigación en los que participe el responsable de la misma, el **Dra. María Generosa Crespo Leiro** y cualquier otro personal adscrito o colaborador del Grupo de Investigación del Servicio de Cardiología del CHUAC - XXIAC y/o del INIBIC; siempre y cuando, dichos estudios se enmarquen en el análisis de las patologías cardíacas en general, y particularmente en la insuficiencia cardíaca y el trasplante cardíaco.

La finalidad principal de esta línea de investigación es progresar en el conocimiento de la patología a estudiar y en su prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

**Debe saber que la realización de los proyectos de investigación en los que se utilicen las muestras y los datos, será previamente autorizada por el Comité de Ética competente.**

Toda la información que le facilitamos en este documento y la actividad del Grupo de investigación y el Biobanco están reguladas por el Reglamento General de Protección de datos (Reg. UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016) y la normativa española en materia de protección de datos, sanidad e investigación biomédica vigente.

**Su participación es totalmente voluntaria.** Si firma el consentimiento informado, confirmará que desea participar. Puede negarse a participar o retirar su consentimiento en cualquier momento posterior a la firma sin tener que explicar los motivos. **Su no-participación o retirada posterior del consentimiento no afectará en modo alguno a su atención sanitaria presente o futura. Antes de firmar el consentimiento puede preguntarnos cualquier duda que le surja o consultar con terceras personas.**

### **MUESTRAS BIOLÓGICAS E INFORMACIÓN ASOCIADA. RIESGOS.-**

MUESTRAS BIOLÓGICAS (Sangre, Líquidos Biológicos, Tejidos) que se le han obtenido durante su atención sanitaria en este centro hospitalario y que ya no es necesario utilizarlas para la finalidad por la que se obtuvieron.

El responsable guardará y dispondrá de estas muestras sobrantes para realizar los estudios de investigación biomédica. Las muestras y la información asociada a las mismas se almacenarán en las áreas establecidas para tal fin, dentro de las instalaciones de la Xerencia Xestión Integrada A Coruña, bajo la responsabilidad de la **Dra. María Generosa Crespo Leiro**.

**Es muy importante subrayar que, para la obtención de las muestras, no se le someterá a ninguna prueba ni riesgo adicional a los que se deriven de su adecuada atención médica.**

**La donación de estas muestras no impedirá que usted o su familia puedan usarlas, cuando sea necesario por motivos de salud, siempre que estén disponibles y no hayan sido anonimizadas.**



**INFORMACIÓN CLÍNICA** que, junto con los resultados de los estudios realizados en las muestras, nos permita extraer conclusiones útiles para el manejo de las enfermedades. Para el buen desarrollo de los estudios de investigación, es necesario obtener datos clínicos relativos al donante de las muestras, por lo que necesitaremos acceder a su historia clínica para recabar la información que será utilizada junto a la muestra. *(Más información en el apartado de Confidencialidad)*

**En caso de ser necesaria alguna información o muestra adicional, y siempre que usted nos lo autorice en la hoja de consentimiento, la institución sanitaria se podría poner en contacto con usted para solicitarle nuevamente su colaboración.**

#### **CONDICIONES DE LA PARTICIPACIÓN.-**

La donación y utilización de muestras biológicas humanas será gratuita, por lo que usted no obtendrá ni ahora ni en el futuro ningún beneficio económico por la misma. Usted renuncia a cualquier derecho de naturaleza económica, patrimonial o potestativa sobre los resultados o potenciales beneficios económicos que puedan derivarse de las investigaciones que se realicen con la muestra y datos que cede.

Tampoco obtendrá ningún otro beneficio directo para su salud como resultado de su donación. Sin embargo, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de su muestra y de muchas otras pueden ayudar al avance médico y, por ello, a otras personas.

La titularidad de los resultados de la investigación corresponderá al investigador y a la Institución donde se realice.

#### **CONFIDENCIALIDAD.-**

Toda la información referida a usted será considerada confidencial y tratada en base a las indicaciones establecidas en la normativa indicada al inicio de este documento. Tal información sólo estará disponible para el personal autorizado, el cual tiene el **deber legal de guardar secreto**. Sus muestras y sus datos clínicos asociados a las mismas, pasarán a formar parte del registro de actividades del Servizo Galego de Saúde - SERGAS.

**Para garantizar la confidencialidad de su identidad (asegurar que la información de su muestra no se relaciona con su identidad), su muestra sólo irá identificada, desde su entrada en la investigación, con un código, lo que se denomina seudonimización.** Sólo este código, y nunca su identidad aparecerá en el material con el que se trabaje. La relación entre su código y su identidad, quedará custodiada por el personal autorizado, en una base de datos que cumple todos los requisitos legales exigidos. De esta manera podemos asegurar que cualquier información que se obtenga a partir de las investigaciones con sus muestras y datos, permanezca confidencial pero pueda ser asociada a su identidad, por si fuera información de interés clínico. La cesión de las muestras y los datos asociados a las mismas, a los investigadores colaboradores con nuestras investigaciones, se realizará de manera codificada (seudonimizada: se mantendrá por el investigador responsable en este centro el vínculo que relaciona su identidad con la muestra cedida). A todos ellos se les exigirá que nos garanticen que trabajarán con el mismo nivel de protección de datos exigido por la normativa española.

Por otro lado, es posible que los resultados de las investigaciones sean publicados en la literatura científica, pero entendiendo estos resultados como los obtenidos de la totalidad de las muestras, no los resultados individuales. Si este fuera el caso, su identidad permanecerá completamente confidencial y nunca formará parte de ninguna publicación.

Con su aceptación a participar con la **Línea de Investigación en Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco**, usted accede a que esta información pueda ser transferida en las mencionadas condiciones. Usted puede no autorizar a realizar las cesiones aquí indicadas, indicando su decisión en el apartado correspondiente de la hoja del consentimiento informado.

La normativa que regula el tratamiento de datos de personas, le otorga el **derecho a acceder a sus datos, oponerse, corregirlos, cancelarlos, limitar su tratamiento, restringir o solicitar la supresión** de los mismos. También puede solicitar una copia de éstos o que ésta sea remitida a un tercero (**derecho de portabilidad**).

Para ejercer estos derechos puede ud. dirigirse al **Delegado de Protección de Datos** del centro a través del correo electrónico: [Delegado.proteccion.datos@sergas.es](mailto:Delegado.proteccion.datos@sergas.es) o al investigador principal responsable de la línea de investigación de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, D<sup>a</sup>. María Generosa Crespo Leiro dirigiendo su solicitud por escrito junto a una copia de su DNI (con el fin de garantizar que el ejercicio de estos derechos es realizado por la persona autorizada para ello) a:





SERVIZO  
GALEGO  
de SAÚDE | Xerencia Xestión Integrada  
A Coruña



- **ENTREGA EN PERSONA**, en la Unidad de ICA y TC, del Servicio de Cardiología de la XXIAC, a la atención de la D<sup>a</sup>. María Generosa Crespo Leiro.
- **CORREO POSTAL**: D<sup>a</sup>. María Generosa Crespo Leiro. Unidad de ICA y TC. Servicio de Cardiología. Planta Baja Hospital Universitario A Coruña. Xerencia Xestión Integrada A Coruña.
- **CORREO ELECTRÓNICO**: [marisa.crespo.leiro@sergas.es](mailto:marisa.crespo.leiro@sergas.es)

Si usted decide **REVOCAR SU CONSENTIMIENTO**, deberá hacernos llegar, de cualquiera de las maneras descritas anteriormente, a la atención de la responsable de esta investigación D<sup>a</sup>. María Generosa Crespo Leiro, la hoja de revocación totalmente cubierta y firmada que aparece al final de este documento. Usted debe saber que la revocación tendrá efectos a partir del momento en que se formalice y no afectará a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo hasta ese momento.

Así mismo, Ud. tiene derecho a interponer una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos, cuando considere que alguno de sus derechos no haya sido respetado.

Usted puede contactar con la **responsable de la Línea de investigación en Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, D<sup>a</sup>. María Generosa Crespo Leiro**, si le surge cualquier duda sobre su participación en esta investigación, en el **Teléfono: 981 17 83 04**. En todo momento se pondrán los medios necesarios para facilitarle la información más adecuada.

#### **RESTRICCIONES DE USO DE LA MUESTRA Y DATOS.-**

Usted puede indicarnos si quiere establecer algún tipo de restricción sobre sus muestras y datos, en relación a su posible uso en determinados proyectos de investigación o en cuanto a determinadas cesiones. Para ello dispone de un apartado específico en la hoja de firma del consentimiento informado.

#### **INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN.-**

La evaluación de los resultados se hará sólo por grupos (por ejemplo, hombres / mujeres, grupos de edad, diagnósticos, etc.) y no de forma individual. Debe comprender que los resultados de valor que se pudieran obtener provendrían del estudio de múltiples muestras, y en ningún caso de la suya exclusivamente.

Las implicaciones médicas de los resultados de las distintas pruebas, si es que los hay, sólo serán conocidas cuando se haya completado la investigación.

El responsable de la investigación tendrá a disposición de los participantes la información sobre los proyectos de investigación en los que se utilicen las muestras y datos.

En determinadas circunstancias el Comité de Ética competente podrá decidir si es necesario contactar con el participante para facilitarle información de manera individualizada.

Las diferentes investigaciones en las que se utilicen sus muestras y datos pueden requerir la realización de **estudios de biología celular y genéticos**, y a partir de ellos se puede obtener información que puede ser relevante para su salud o la de su familia. En los **estudios genéticos** se puede descubrir información no buscada, lo que se denominan hallazgos inesperados. Cuando esto se produzca, los resultados obtenidos serán validados y analizados por profesionales para determinar si son fiables en un porcentaje óptimo que aconseje su comunicación a las personas afectadas.

**Usted debe saber que tiene derecho a conocer, o no, la información obtenida con el análisis de sus muestras.**

**En el caso de que usted decida no ser informado, la ley establece que cuando la información obtenida sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de sus familiares, un Comité de expertos estudiará el caso y deberá decidir entre la conveniencia o no de informar a los afectados o a sus representantes legales.**

#### **DESTINO FINAL DE LA MUESTRA**

Cuando así lo determine la persona responsable de la Línea de investigación con la que usted accedió a colaborar con sus muestras y datos, y siempre que no nos indique lo contrario en la hoja de firma del consentimiento informado, las muestras sobrantes junto a los datos asociados serán depositadas en el Biobanco A Coruña.

Los Biobancos son bancos de almacenamiento de muestras de origen humano para su utilización en investigaciones nacionales o internacionales dentro del campo de la biomedicina. Su funcionamiento se centra en gestionar, bajo criterios de seguridad, calidad y eficiencia; la recepción, procesamiento, almacenamiento y posterior cesión de muestras a los investigadores solicitantes, para que utilicen las mismas en sus proyectos de investigación; siempre y cuando, éstos cumplan todos los requisitos éticos y legales exigibles para este tipo de prácticas.





El Biobanco guardará y dispondrá de estas muestras sobrantes para realizar los estudios de investigación biomédica. Las muestras y la información asociada a las mismas se almacenarán en las áreas establecidas para tal fin, dentro de las instalaciones de la Xerencia Xestión Integrada A Coruña, bajo la responsabilidad de la Dirección del Biobanco A Coruña.

La cesión de las muestras y los datos asociados a las mismas, a los investigadores solicitantes de las muestras, comunitarios (países miembros de la Unión Europea) o extracomunitarios (no miembros), se efectuará con carácter general de manera anónima o disociada, es decir, sólo se cederá la muestra asociada a datos genéricos, sin que se pueda identificar por medios razonables su identidad. En las investigaciones en las que se considere necesario para el desarrollo de las mismas, a propuesta del investigador responsable y previa autorización del comité de ética competente, podrán enviarse sus muestras seudonimizadas, es decir, codificadas (se mantendrá por el biobanco el vínculo que relaciona su identidad con la muestra cedida). A todos ellos se les exigirá que nos garanticen que trabajarán con el mismo nivel de protección de datos exigido por la normativa española.

El Biobanco A Coruña asume como propio todo lo descrito en los apartados previos de este documento en relación a la confidencialidad, los posibles hallazgos, etc.

El biobanco podrá repercutir únicamente los costes de obtención, procesado y envío de las muestras a los investigadores/instituciones que las soliciten.

#### **BIOBANCO A CORUÑA.**

**TITULAR DIRECCIÓN CIENTÍFICA:** Angel Concha López

**TELÉFONO DE CONTACTO:** 981 17 64 36 **CORREO ELECTRÓNICO:** [BioBanco.CHUAC@sergas.es](mailto:BioBanco.CHUAC@sergas.es)

#### **CIERRE DEL BIOBANCO.-**

De producirse un eventual cierre del biobanco o revocación de la autorización para su constitución y funcionamiento, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición en la página web del Biobanco y/o Centro Hospitalario <http://www.inibic.es> y en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica del Instituto de Salud Carlos III (ISC III), con página web [www.iscii.es](http://www.iscii.es), con el fin de que pueda manifestar su conformidad o disconformidad con el destino previsto para las muestras.

*Muchas gracias por su colaboración.*



SERVIZO GALEGO de SAÚDE  
Xerencia Xestión Integrada A Coruña



### CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PARTICIPANTE MAYOR DE EDAD

(Espacio para colocar la etiqueta con los datos del donante muestra)

Yo, ..... (Nombre y apellidos del participante manuscritos) he leído la hoja de información y he podido hacer todas las preguntas que he considerado necesarias, y, **con la firma de este documento, acepto participar en la Línea de Investigación en Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco con mis muestras y datos para que se utilicen en las condiciones que me han informado y que se concretan en:**

- Autorizo a que consulten y obtengan información de mi historia clínica.
- Autorizo el uso y cesión de mis muestras y datos en las condiciones indicadas en la hoja de información.
- Autorizo la cesión de mis muestras y datos fuera de la Unión Europea.
- Autorizo el depósito en el **Biobanco A Coruña** de mis muestras y datos en las condiciones indicadas en la hoja de información.
- Quiero ser informado de los resultados de las investigaciones que sean de interés para mi salud.
- Acepto que se contacte conmigo cuando sea necesario, a través del siguiente Teléfono / E-mail de contacto:  
.....

**RESTRICCIONES DE USO** (usted puede establecer las restricciones de uso que considere oportunas a continuación).

- NO** autorizo a utilizar mis muestras y datos en investigaciones que .....  
.....
- NO** autorizo la cesión de mis muestras y datos fuera de la Unión Europea.
- NO** autorizo el depósito en el **Biobanco A Coruña** de mis muestras y datos en las condiciones indicadas en la hoja de información
- NO** acepto que contacten conmigo cuando sea necesario.
- NO** quiero ser informado de los resultados de las investigaciones que sean de interés para mi salud.

**Firma del participante**

Identidad del participante: .....

**Firma de la persona que informa**

Identidad de la persona que informa: .....

**Firma del testigo**

Con mi firma, confirmo el consentimiento verbal del participante a participar en lo aquí indicado.

Identidad del testigo: ..... DNI: .....

*Solo se firmará en aquellos casos en los que el participante no pueda leer y/o escribir y delegue la firma en el testigo.*

**Firma del representante legal**

Identidad representante legal: ..... DNI: .....

*Solo se firmará en aquellos casos en los que el participante esté incapacitado legalmente.*

En ....., a ..... de ..... de .....

**Le agradecemos su desinteresada colaboración con el avance de la ciencia y la medicina.**



## REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D./Dña: ..... con DNI .....

Revoco / anulo el consentimiento prestado en fecha: .....

Y no deseo proseguir la donación voluntaria realizada al ..... (*nombre del Centro Sanitario*), que doy con esta fecha por finalizada.

SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE LAS MUESTRAS.

SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE MIS DATOS PERSONALES.

La muestra quedará anonimizada irreversiblemente y podrá ser utilizada en proyectos de investigación.

SOLICITO ELIMINACIÓN TOTAL DE MIS DATOS Y MUESTRAS.

**Firma del participante**

Identidad del participante: .....

**Firma de la persona que informa**

Identidad de la persona que informa: .....

**Firma del testigo**

Con mi firma, confirmo el consentimiento verbal del participante a participar en lo aquí indicado.

Identidad del testigo: ..... DNI: .....

*Solo se firmará en aquellos casos en los que el participante no pueda leer y/o escribir y delegue la firma en el testigo.*

**Firma del representante legal**

Identidad representante legal: ..... DNI: .....

*Solo se firmará en aquellos casos en los que el participante esté incapacitado legalmente.*

En ....., a ..... de ..... de .....



# ANEXO 4

---

---





## ANEXO 4

Algunos resultados recogidos en esta Tesis Doctoral han sido presentados en forma de Comunicación Oral en el *Congreso Galaico Astur de Cardiología*, celebrado en Sanxenxo (Pontevedra) en noviembre de 2021. La presentación fue galardonada con el *3er Premio a mejor comunicación oral* del Congreso, cuyo certificado se muestra a continuación.





[www.sogacar.com](http://www.sogacar.com)



[www.sacardiologia.es](http://www.sacardiologia.es)

# CERTIFICADO

La comunicación titulada:

**COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD EN VIDA REAL DE EPLERENONA Y  
ESPIRONOLACTONA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y  
FEVI REDUCIDA. ESTUDIO UNICÉNTRICO CON EMPAREJAMIENTO POR  
SCORE DE PROPENSIÓN.**

de la que son autores:

**PARDO MARTÍNEZ, PATRICIA; BARGUE CABALLERO, EDUARDO; BOUZAS  
MOSQUERA, ALBERTO; BARGUE CABALLERO, GONZALO; PANIAGUA  
MARTÍN, MARÍA JESÚS; COUTO MALLÓN, DAVID; SAGASTAGOITIA FORNIE;  
MARTA; MUÑIZ, JAVIER; VÁZQUEZ-RODRÍGUEZ, JOSÉ MANUEL; CRESPO  
LEIRA MARÍA G.**

Se le ha concedido el 3º premio mejor Comunicación oral presentada en el Congreso  
Galaico Astur de Cardiología celebrado los días 5 y 6 de noviembre de 2021 en  
Sanxenxo. Pontevedra

Dr. Óscar Díaz Castro  
Presidente SOGACAR



## ANEXO 5

---

---





## ANEXO 5

En este anexo se adjunta el artículo científico publicado en la revista **European Journal of Internal Medicine** en enero de 2022, en el que se presentan los principales resultados de la investigación que ha dado lugar a esta Tesis Doctoral. Dicha revista cuenta con un factor de impacto de 7,749 según el *SCI Journal Citation Reports* en el año 2021, situándose en el primer cuartil de la Categoría JCR "Medicine, General and Internal".

**Pardo-Martínez P, Barge-Caballero E, Bouzas-Mosquera A, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Paniagua-Martín MJ, et al. Real world comparison of spironolactone and eplerenone in patients with heart failure. Eur J Intern Med. 2022;97:86–94.**





Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ejim](http://www.elsevier.com/locate/ejim)

Original article

## Real world comparison of spironolactone and eplerenone in patients with heart failure



Patricia Pardo-Martínez<sup>a</sup>, Eduardo Barge-Caballero<sup>b,c,d,\*</sup>, Alberto Bouzas-Mosquera<sup>b,d</sup>, Gonzalo Barge-Caballero<sup>b,c,d</sup>, David Couto-Mallón<sup>b,d</sup>, María J. Paniagua-Martín<sup>b,c,d</sup>, Marta Sagastagoitia-Fomie<sup>b,c</sup>, Óscar Prada-Delgado<sup>a</sup>, Javier Muñoz<sup>c,d</sup>, Luis Almenar-Bonet<sup>d,e</sup>, José M. Vázquez-Rodríguez<sup>b,d</sup>, María G. Crespo-Leiro<sup>b,c,d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Arquitecto Marqués, Ferrol (A Coruña), Spain

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, Spain

<sup>c</sup> Grupo de Investigación Cardiovascular (GRINCAR), Universidad de A Coruña (UDC), A Coruña, Spain

<sup>d</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

<sup>e</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Heart failure  
Reduced ejection fraction  
Spironolactone  
Eplerenone  
Survival  
Outcomes

### ABSTRACT

**Aims:** In the absence of previous direct comparative studies, we aimed to evaluate the effectiveness of spironolactone and eplerenone in patients with heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF) in a real-world clinical setting.

**Methods:** Using Fine-Grays competing risk regression, we compared the clinical outcomes of 293 patients with chronic HF and left ventricular ejection fraction <40% treated with eplerenone and 293 propensity-score matched individuals treated with spironolactone. Study subjects were selected from a prospective cohort of 1404 ambulatory patients with HFrEF seen since 2010 to 2019 in a single specialized HF clinic, among which 992 received a mineralocorticoid receptor antagonist at baseline. Median follow-up was 3.95 years.

**Results:** No statistically significant differences between patients treated with eplerenone versus spironolactone were observed with regard to the risk of the primary composite end-point cardiovascular death or HF hospitalization (HR 0.95; 95% CI 0.73–1.23;  $p=0.677$ ). However, eplerenone use was associated to lower cardiovascular mortality (HR 0.55; 95% CI 0.35–0.85;  $p=0.008$ ) and lower all-cause mortality (HR 0.67; 95% CI 0.47–0.95;  $p=0.027$ ). The incidence of drug suspension due to side effects (HR 0.58, 95% CI 0.40–0.85;  $p=0.005$ ) and drug suspension due to any reason (HR 0.70, 95% CI 0.51–0.97;  $p=0.033$ ) were lower among patients treated with eplerenone.

**Conclusions:** In this observational, real-world, propensity-score matched study of patients with HFrEF, eplerenone was associated to lower cardiovascular mortality and lower all-cause mortality than spironolactone.

### Abbreviations

HF	Heart Failure.
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction.
HR	Hazard Ratio.
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction.
MRA	Mineralocorticoid Receptor Antagonist.
SD	Standard Deviation.
SMD	Standardized Mean Difference

### 1. Introduction

Mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) play a central role in the therapeutic scheme recommended for patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF). Three randomized clinical trials support the clinical benefit of MRA in these individuals; spironolactone was associated with increased survival as compared to placebo in patients with HFrEF and severe symptoms [1], while eplerenone showed improved outcomes in patients with HFrEF and mild

\* Corresponding author: Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC). As Xubias, 84, CP 15006, A Coruña, Spain.

E-mail address: [Eduardo.barge.caballero@sergas.es](mailto:Eduardo.barge.caballero@sergas.es) (E. Barge-Caballero).

<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.12.027>

Received 8 November 2021; Received in revised form 19 December 2021; Accepted 28 December 2021

Available online 6 January 2022

0953-6205/© 2022 European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

symptoms [2], and also in patients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) following an acute myocardial infarction and either symptomatic heart failure (HF) or diabetes mellitus [3].

According to current guidelines [4], the prescription of a MRA is recommended to reduce the risk of HF hospitalization and death in all patients with symptomatic HF<sub>r</sub>EF and no contraindications for this therapy. A class I recommendation is given indistinctly to spironolactone and eplerenone; however, there are substantial differences between these two drugs with regard to their pharmacokinetics and metabolism [5]. Spironolactone is structurally similar to progesterone and binds to progesterone, androgen and mineralocorticoid receptors [6]. Eplerenone is a selective mineralocorticoid receptor antagonist, so it lacks the anti-androgenic side effects of spironolactone. Previous studies suggested that, at equipotent doses, eplerenone might cause less hyperkalemia than spironolactone in patients with hypertension [7]. Also, eplerenone appears to have a better metabolic profile compared to spironolactone [8]. On the other hand, the cost of spironolactone is substantially lower than the one of eplerenone.

Until now, it is not known whether the pharmacological differences that exist between spironolactone and eplerenone are associated with a different impact of both drugs on the clinical outcomes of patients with HF<sub>r</sub>EF. Indeed, a well powered, randomized, head-to-head comparison of the efficacy and safety of spironolactone versus eplerenone in the setting of HF has never been conducted. One real world, observational study [9] explored this hypothesis in a small, propensity score matched cohort of Asian patients with acutely decompensated HF, either with reduced or preserved LVEF, showing no difference between spironolactone and eplerenone with regard to the risk of subsequent readmissions or mortality.

In view of this gap of knowledge, our aim was to compare the effectiveness and safety of spironolactone and eplerenone in a prospective cohort of ambulatory patients with chronic HF<sub>r</sub>EF treated and observed in a real-world clinical setting.

## 2. Methods

### 2.1. Study description

We conducted an observational, single-center study based on the historical cohort of ambulatory patients with HF seen at the HF clinic of the Cardiology Department of the Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, Spain) from January 2010 to December 2019. Data for this investigation were collected from a prospectively maintained database, which is managed by means of an electronic clinical records system developed in our institution, the so-called *Sistema Inteligente de Monitorización* (SIMon®). This database includes clinical information of all consecutive patients with HF who are referred to our clinic since the first encounter; variables collected include those related to past medical history, clinical status, complementary tests and treatments at baseline and at subsequent follow-up visits, as well as vital status and hospital admissions.

The study protocol was approved by the Committee for Ethics in Clinical Research of the Autonomous Community of Galicia, Spain. Informed consent was obtained from studied subjects.

### 2.2. Outcome variables

Patients were followed since the date of the first visit in the HF clinic until the date of death or until July 31st, 2021, whatever occurred first. In the case of patients who underwent heart transplantation, follow-up was censored at the date of transplant surgery.

The composite outcome cardiovascular death or hospitalization due to HF was selected as the primary end-point of the study. Secondary end-points were cardiovascular death, hospitalization due to HF, all-cause death and the combined outcome cardiovascular death or heart transplantation.

Cardiovascular deaths were those caused by arrhythmia, refractory HF, acute coronary syndrome, cerebrovascular disease, arterial or venous thromboembolism, peripheral artery disease or complications of a cardiovascular procedure, as well as unexplained sudden deaths.

Reasons for permanent discontinuation of spironolactone and eplerenone were collected from clinical records.

### 2.3. Statistical analysis

In this study, data are presented as absolute and relative frequencies for categorical variables and as mean  $\pm$  standard deviation (SD) for continuous variables. Between-group differences were analysed using the chi-squared test and the T-student test or the Mann-Whitney test, as appropriate.

Logistic regression was used to construct a propensity score model formed by 28 baseline clinical variables that allowed us to estimate the individual probability of each patient of being treated with spironolactone or eplerenone, according to his/her specific clinical profile. Namely, the baseline variables included in the propensity score model were age, gender, referred patient, current or former smoker, obesity, hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, coronary heart disease, myocardial infarction, stroke, malignancy, chronic obstructive pulmonary disease, peripheral artery disease, atrial fibrillation or flutter, implantable defibrillator, previous admission due to HF, NYHA class III or IV, LVEF (%), systolic blood pressure (mm Hg), glomerular filtration rate (ml/min/m<sup>2</sup>), NTproBNP (pg/ml), potassium (mEq/l), hemoglobin (g/dl), use of beta-blockers, use of angiotensin converter enzyme inhibitors or angiotensin-2 receptor blockers, use of sacubitril-valsartan, loop diuretic daily dose (mg of furosemide equivalents).

A nearest-neighbor-matching technique without replacement was used to match patients treated with spironolactone or eplerenone on the basis of their propensity score [10], with a 1:1 ratio and a caliper of width equal to 0.25 of the standard deviation of the logit of the propensity score. Baseline clinical variables were considered as well balanced between both treatment groups if their standardized mean difference (SMD) was <0.10 [11]. *Supplemental Figure 1* shows the distribution of propensity scores both in the unmatched and matched samples.

Fine-Grays competing risks regression was used to assess the cumulative incidence of study end-points in the propensity-matched cohort. Non-cardiovascular death was considered a competing event for the assessment of the primary composite end-point, as well as for the analysis of the secondary end-points hospitalization due to HF, cardiovascular mortality, and the composite of cardiovascular death or heart transplantation. Heart transplantation was considered as a competitive event for the assessment of the secondary end-points all-cause mortality and cardiovascular mortality; while it was considered as equivalent for HF hospitalization and so, counted as an event, for the assessment of the primary end-point, as well as for the assessment of the secondary end-point HF hospitalization.

Both heart transplantation and death from any cause were considered competitive events for the assessment of the cumulative incidence of drug discontinuation.

In view of a slight residual imbalance between the two study groups with regard to the baseline daily doses of MRA after propensity score matching, we conducted a sensitivity analysis in which we recalculated the HR for primary and secondary end-points by means of a multivariable competing-risk model in which the baseline dose of MRA was entered as an adjusting covariable.

A second sensitivity analysis was conducted by including the year of enrollment as an adjusting covariable in the multivariable model. This analysis was intended to rule out a significant era effect on the observed statistical associations, given the known secular improvement of HF prognosis over time [12].

Exploratory analyses of both the primary end-point and the secondary end-point all-cause mortality were performed in several relevant



clinical subgroups, according to age, gender, LVEF, glomerular filtration rate, New York Heart Association class, and the presence or absence of diabetes mellitus and coronary artery disease. Subgroup analyses were performed by including interaction terms in the models.

Statistical significance was set as a p-value < 0.05. Statistical analyses were performed by means of SPSS 25, R 4.03, and Stata 14.

### 3. Results

#### 3.1. Study population

Since January 2010 to December 2019, 1404 patients with HF and baseline LVEF < 40% were included in our prospective registry, among which 992 (70.7%) were prescribed a MRA, and constituted the population of the present study. Namely, 631 (63.6%) patients with HFREF received spironolactone and 361 (36.4%) received eplerenone. Fig. 1 shows a flowchart of patients included in this study. A graphical representation of the distribution of study patients according to the year of enrollment is shown in the Supplemental Figure 2.

#### 3.2. Baseline clinical characteristics

Baseline clinical characteristics of the unmatched study population are detailed in the Table 1. As shown, there were several baseline clinical variables disbalanced between the two study groups (i.e., those with SMD > 0.10).

Compared with patients who were treated with spironolactone, patients who received eplerenone were younger; more frequently male; more likely to have dyslipidemia, smoking history, coronary artery disease, prior myocardial infarction, an implantable cardioverter-defibrillator, and peripheral artery disease; and less likely to have chronic obstructive pulmonary disease, prior stroke and atrial

fibrillation or atrial flutter history.

Patients treated with eplerenone were also less symptomatic, needed lower daily loop diuretic equivalent doses, had higher LVEF, lower serum levels of potassium, higher serum levels of hemoglobin and higher glomerular filtration rate. A higher proportion of patients treated with eplerenone received sacubitril-valsartan and beta-blockers.

By means of propensity-score matching, we selected a sample of 293 patients treated with spironolactone and 293 patients treated with eplerenone. As shown in the Table 1, all relevant baseline clinical variables showed a SMD < 0.10 in the propensity-score matched sample, so as suggesting a good balance of them between the two study groups.

Mean daily dose of eplerenone at baseline was 28.4 mg, while mean daily dose of spironolactone was 26.9 mg (SMD = 0.12).

#### 3.3. Follow-up

Patients of the propensity-matched sample were followed over a median period of 3.95 years (interquartile rank = 2.27 to 5.99 years). In the eplerenone group, 52 (17.7%) patients died and 32 (10.9%) underwent heart transplantation; meanwhile, in the spironolactone group, 76 (25.9%) patients died and 20 (6.8%) underwent heart transplantation. Death was due to a cardiovascular cause in 54 (18.4%) patients of the spironolactone group and in 30 (10.2%) patients of the eplerenone group. Specific causes of death in both study groups are shown in the Supplemental Table 1.

During follow-up, at least one hospitalization due to HF was registered in 99 (33.8%) patients of the eplerenone group and in 96 (32.8%) patients of the spironolactone group.

#### 3.4. Effectiveness

The Table 2 shows an evaluation of major clinical end-points of the

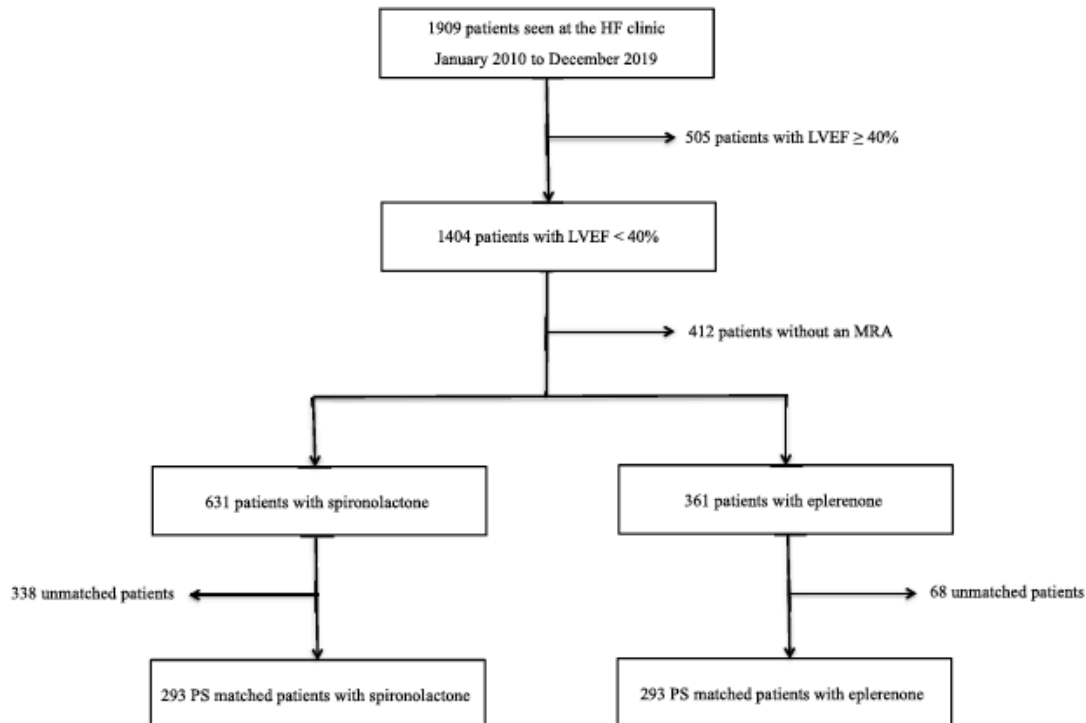


Fig. 1. Flowchart of study patients. HF, Heart Failure. LVEF, Left Ventricular Ejection Fraction. PS, Propensity Score.

Table 1

Baseline clinical characteristics of patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction treated with spironolactone or eplerenone, both in the entire cohort and in the propensity score matched sample. ACE-I, Angiotensin converter enzyme inhibitor. ARB, Angiotensin 2 receptor blocker. BP, Blood Pressure. COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease. HF, Heart Failure. GFR, Glomerular filtration rate. LVEF, Left ventricular ejection fraction. NYHA, New York Heart Association Class. SD, Standard Deviation. SMD, Standardized Mean Difference.

Variables	Entire cohort			Propensity score matched sample		
	Spirolactone (N= 631)	Eplerenone (N= 361)	SMD	Spirolactone (n = 293)	Eplerenone (n = 293)	SMD
<b>Medical history</b>						
Age (years), mean $\pm$ SD	63.8 $\pm$ 11.5	60.4 $\pm$ 10.5	0.30	61.2 $\pm$ 11.7	61.5 $\pm$ 10.2	0.03
Male, n (%)	436 (69.1%)	298 (82.5%)	0.31	234 (79.9%)	234 (79.9%)	<0.01
Referred patient*, n (%)	188 (29.8%)	138 (39.2%)	0.18	95 (32.4%)	96 (32.8%)	0.01
Hypertension, n (%)	337 (53.4%)	180 (49.9%)	0.07	145 (49.5%)	150 (51.2%)	0.03
Diabetes mellitus, n (%)	203 (32.2%)	113 (31.3%)	0.02	96 (32.8%)	98 (33.4%)	0.02
Obesity** , n (%)	213 (33.8%)	117 (32.4%)	0.03	97 (33.1%)	100 (34.1%)	0.02
Current or former smoker, n (%)	358 (56.7%)	268 (74.2%)	0.36	208 (71%)	209 (71.3%)	0.01
Dyslipidemia, n (%)	327 (51.8%)	215 (59.6%)	0.16	160 (54.6%)	164 (56%)	0.03
Coronary artery disease, n (%)	244 (38.7%)	206 (57.1%)	0.37	145 (49.5%)	146 (49.8%)	0.01
Myocardial infarction, n (%)	167 (26.5%)	174 (48.2%)	0.46	112 (38.2%)	116 (39.6%)	0.03
Atrial fibrillation or flutter, n (%)	157 (24.9%)	68 (18.8%)	0.14	66 (22.5%)	60 (20.5%)	0.05
COPD, n (%)	76 (12%)	31 (8.6%)	0.11	31 (10.6%)	29 (9.9%)	0.02
Malignancy, n (%)	86 (13.6%)	43 (11.9%)	0.05	41 (14%)	38 (13%)	0.03
Stroke, n (%)	65 (10.3%)	23 (6.4%)	0.14	25 (8.5%)	21 (7.2%)	0.05
Peripheral artery disease, n (%)	39 (6.2%)	40 (11.1%)	0.18	25 (8.5%)	29 (9.9%)	0.05
Implantable defibrillator, n (%)	100 (15.8%)	91 (25.2%)	0.24	50 (17.1%)	59 (20.1%)	0.08
Prior admission due to HF, n (%)	343 (54.4%)	191 (52.9%)	0.03	160 (54.6%)	156 (53.2%)	0.03
<b>Clinical status</b>						
Physical signs of congestion, n (%)	134 (21.2%)	73 (20.2%)	0.03	59 (20.1%)	56 (19.1%)	0.03
NYHA class, n (%)			0.10			0.04
I	54 (8.6%)	31 (8.6%)		29 (9.9%)	23 (7.8%)	
II	323 (51.2%)	208 (57.6%)		164 (56%)	168 (57.3%)	
III	226 (35.8%)	108 (29.9%)		88 (30%)	90 (30.7%)	
IV	28 (4.4%)	14 (3.9%)		12 (4.1%)	12 (4.1%)	
Systolic BP (mm Hg)	116 $\pm$ 20	116 $\pm$ 20	<0.01	116 $\pm$ 20	116 $\pm$ 19	<0.01
LVEF (%)	27.2 $\pm$ 7.1	27.9 $\pm$ 6.8	0.11	27.4 $\pm$	27.5 $\pm$ 7	<0.01
<b>Laboratory tests</b>						
NTproBNP (pg/ml)	3018 $\pm$ 3851	3037 $\pm$ 4394	0.01	3020 $\pm$ 3778	3125 $\pm$ 4516	0.03
Hemoglobin (g/dl)	13.7 $\pm$ 1.7	14 $\pm$ 1.7	0.13	14 $\pm$ 1.7	13.9 $\pm$ 1.7	0.03
Bilirubin (mg/dl)	0.8 $\pm$ 0.5	0.8 $\pm$ 0.4	0.04	0.8 $\pm$ 0.5	0.8 $\pm$ 0.4	0.03
Potassium (mEq/l)	4.6 $\pm$ 0.5	4.5 $\pm$ 0.4	0.18	4.5 $\pm$ 0.5	4.6 $\pm$ 0.5	0.08
Creatinin (mg/dl)	1.1 $\pm$ 0.4	1.1 $\pm$ 0.3	0.09	1.2 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 0.4	0.01
GFR (ml/min/m2)	76 $\pm$ 32	84 $\pm$ 32	0.27	82 $\pm$ 35	82 $\pm$ 31	0.01
<b>Medical therapy</b>						
Loop diuretic, n (%)	560 (88.7%)	313 (86.7%)	0.06	255 (87%)	258 (88.1%)	0.03
Loop diuretic daily dose (mg)***	56 $\pm$ 40	51 $\pm$ 37	0.06	54 $\pm$ 40	53 $\pm$ 37	0.03
Beta-blocker, n (%)	587 (93%)	348 (96.4%)	0.15	281 (95.9%)	280 (95.6%)	0.02
ACE-I or ARB, n (%)	497 (78.8%)	276 (76.5%)	0.06	229 (78.2%)	224 (76.5%)	0.04
Sacubitril-valsartan, n (%)	71 (11.3%)	57 (15.8%)	0.14	42 (14.3%)	43 (14.7%)	0.01
Thiazide, n (%)	23 (3.6%)	19 (5.3%)	0.08	14 (4.8%)	15 (5.1%)	0.02
Ivabradine, n (%)	51 (8.1%)	36 (10%)	0.07	26 (8.9%)	23 (7.8%)	0.04
Digoxin, n (%)	58 (9.2%)	34 (9.4%)	0.01	24 (8.2%)	29 (9.9%)	0.06

Baseline variables with SMD < 0.10 were considered well balanced between the two study groups.

\*Patient referred to the HF unit of the Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña from other institutions.

\*\*Body mass index  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>.

\*\*\*Expressed as mg of furosemide equivalents. 10 mg of tosemide = 40 mg of furosemide.

study. Over follow-up, the primary composite end-point cardiovascular death or hospitalization due to HF occurred in 108 (36.9%) patients of the eplerenone group and 117 (39.9%) patients of the patients of the spironolactone group. The annualized incidence rate of the primary outcome was 10.5% (95% CI 8.6–12.7%) in patients treated with eplerenone and 10.6% (95% CI 8.8%–12.7%) in patients treated with spironolactone.

Competing-risks regression did not show a statistically significant difference between both study groups with regard to the risk of the primary composite outcome (Hazard Ratio (HR) eplerenone vs. spironolactone = 0.95; 95% Confidence Interval (CI) 0.73–1.23;  $p=0.677$ ; Fig. 2). However, patients of the eplerenone group showed statistically significant lower cardiovascular mortality (HR 0.55; 95% CI 0.35–0.85;  $p=0.008$ ) and all-cause mortality (HR 0.67; 95% CI 0.47–0.95;  $p=0.027$ ) than patients of the spironolactone group (Fig. 3). Even when

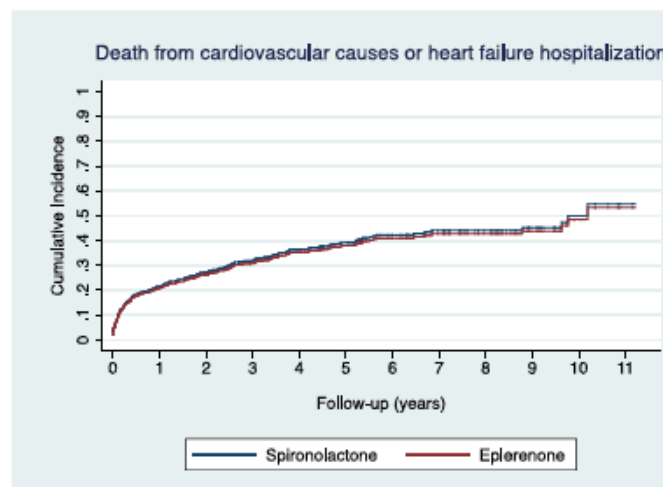
deaths of an unknown cause were counted as cardiovascular deaths, eplerenone was still associated to lower cardiovascular mortality in comparison to spironolactone (HR 0.59; 95% CI 0.39–0.91;  $p=0.018$ ).

In view of the slight disbalance of baseline doses of spironolactone and eplerenone in both study groups, we recalculated the HR for primary and secondary end-points in a multivariable competing-risk model in which the baseline dose of MRA was entered as an adjusting covariable. No relevant change in the sense of the results was observed in this sensitivity analysis (Supplemental Table 2). Neither a relevant change in the sense of the results was observed when the year of study enrollment was entered in the multivariable model as an adjusting covariable (Supplemental Table 3).

**Table 2**  
Hazard-ratio for primary and secondary effectiveness study end-points in patients of the propensity-score matched sample that were treated with spironolactone.

	Eplerenone (N <sub>i</sub> = 293)		Spironolactone (N= 293)		HR (95% CI)	P value
	N (%)	Annualized event rate (%)	N (%)	Annualized event rate (%)		
<b>Primary end-point</b>						
Death from cardiovascular causes or heart failure hospitalization	108 (36.9%)	10.9%	117 (39.9%)	10.6%	0.95 (0.73–1.23)	0.677
<b>Secondary end-points</b>						
Death from cardiovascular causes	30 (10.2%)	2.4%	54 (18.4%)	4.2%	0.55 (0.35–0.85)	0.008
Heart failure hospitalization	99 (33.8%)	9.6%	96 (32.8%)	8.7%	1.08 (0.82–1.43)	0.590
Death from any cause	52 (17.7%)	4.1%	76 (25.9%)	6%	0.67 (0.47–0.95)	0.027
Death from cardiovascular causes or heart transplantation	62 (21.2%)	4.9%	74 (25.2%)	5.8%	0.85 (0.60–1.18)	0.329

vs. eplerenone. CI, Confidence Interval.



**Fig. 2.** Cumulative estimates of the primary end-point death from cardiovascular causes or hospitalization due to heart failure in patients who received spironolactone or eplerenone at baseline, as assessed by means of competing risks regression.

### 3.5. Subgroup analyses

Fig. 4 shows the hazards ratios for the primary composite end-point cardiovascular death or hospitalization due to HF (panel A) and the secondary end-point all-cause mortality (panel B) in patients treated with eplerenone vs. spironolactone across several relevant clinical subgroups.

No statistically significant interaction between the type of MRA and the clinical variables explored with regard to the risk of the primary end-point. However, a significant interaction was found between the presence or absence of coronary heart disease and the impact of the type of AMR on all-cause mortality ( $p$  for interaction = 0.037). Eplerenone use was associated to statistically significant lower all-cause mortality in patients with coronary heart disease (HR 0.50, 95% CI 0.32–0.77;  $p=0.032$ ), but not in patients without coronary heart disease (HR 1.08, 95% CI 0.59–2;  $p=0.795$ ).

### 3.6. Drug discontinuation

During follow-up, the baseline MRA was permanently discontinued for any reason in 86 (29.4%) patients of the spironolactone group and in 63 (21.5%) patients of the eplerenone group. Switching from spironolactone to eplerenone was done in 35 (11.9%) patients, while the

opposite was done in 17 (5.8%).

Drug withdrawal was due to side effects in 69 (23.6%) patients of the spironolactone group and in 42 (14.4%) patients of the eplerenone group. Specific side effects that led to treatment withdrawal are presented in Table 3.

Patients of the eplerenone group showed statistically significant lower incidence of permanent drug discontinuation due to side effects (HR 0.58, 95% CI 0.40–0.85;  $p=0.005$ ) and lower incidence of permanent drug discontinuation for any reason (HR 0.70, 95% CI 0.51–0.97;  $p=0.033$ ) than patients of the spironolactone group (Fig. 5).

## 4. Discussion

We compared the effectiveness and safety of spironolactone and eplerenone in a real world, propensity score matched sample of 586 consecutive ambulatory patients with HFREF seen at a specialized HF clinic in A Coruña, Spain. We did not find any statistically significant difference between both drugs with regard to the risk of the primary composite end-point death from cardiovascular causes or hospitalization due to HF; however, eplerenone use was associated with a significant reduction of the risk of the secondary end-points all-cause mortality and cardiovascular mortality, as compared to spironolactone use. Permanent drug discontinuation due to side effects was more frequent among



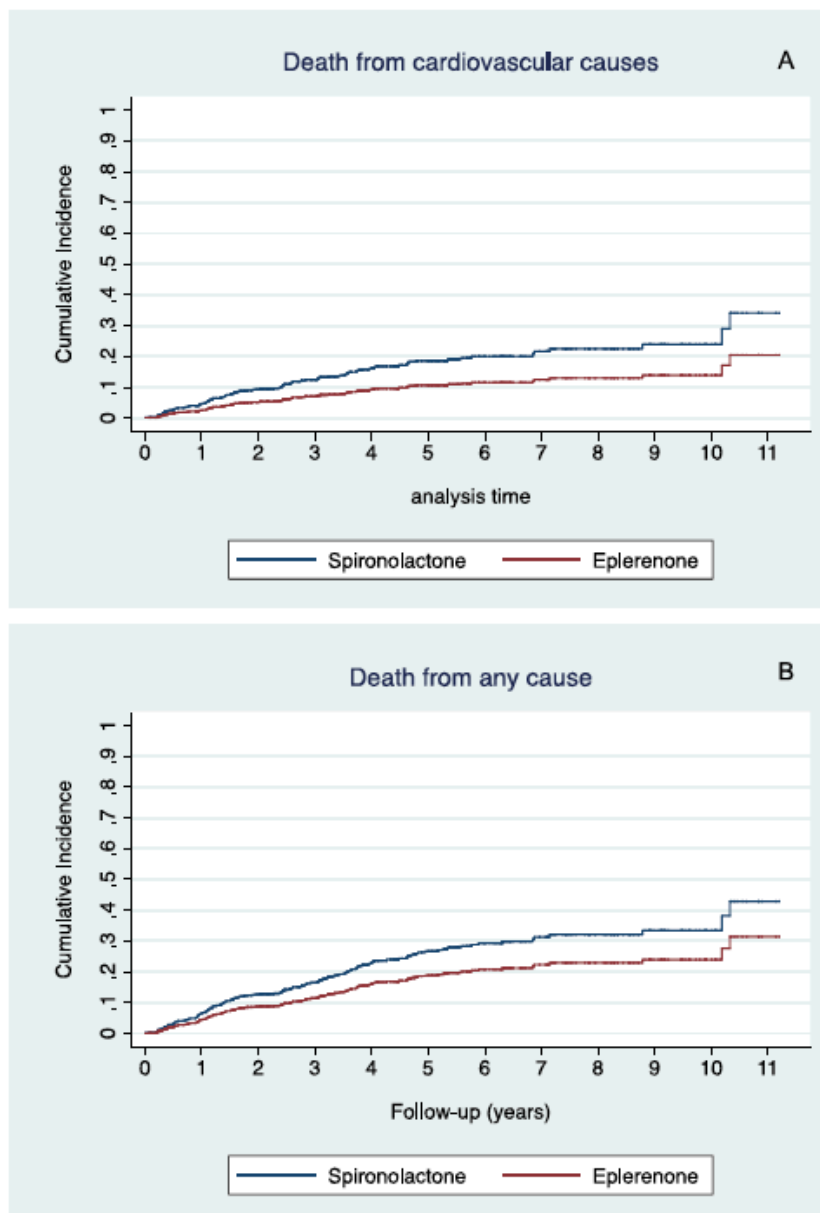


Fig. 3. Cumulative estimates of cardiovascular mortality (panel 3A) and all-cause mortality (panel 3B) in patients who received spironolactone or eplerenone at baseline, as assessed by means of competing risks regression.

patients treated with spironolactone at baseline than among patients treated with eplerenone at baseline, being this observation largely driven by the development of gynaecomastia.

In current practice guidelines, treatment with a MRA, either spironolactone or eplerenone, is indicated to reduce the risk of HF hospitalization or death in symptomatic patients with HFrEF with a class I, level of evidence A, recommendation [4]. Both drugs have demonstrated consistent reductions of mortality and morbidity [1–3] in different subsets of patients with HFrEF; however, a well-powered, head-to-head randomized comparison between them is still lacking. Indirect pooled analyses of placebo-controlled randomized clinical trials suggested that

spironolactone might outperform eplerenone in terms of mortality reduction [13,14]. However, this conclusion may be misleading [5], given the existence of significant variations regarding the baseline risk and background therapy of patients with HFrEF included in different studies. Globally, spironolactone was studied in sicker, less optimally treated patients than eplerenone; it is intuitive that the benefit of MRA in this setting might be greater.

The clinical benefit demonstrated by MRA in randomized controlled trials might not be directly extrapolated to the real-world setting, given the barriers that exist to implement the tight follow-up protocol required to minimize the risk of drug side effects in daily clinical practice, which

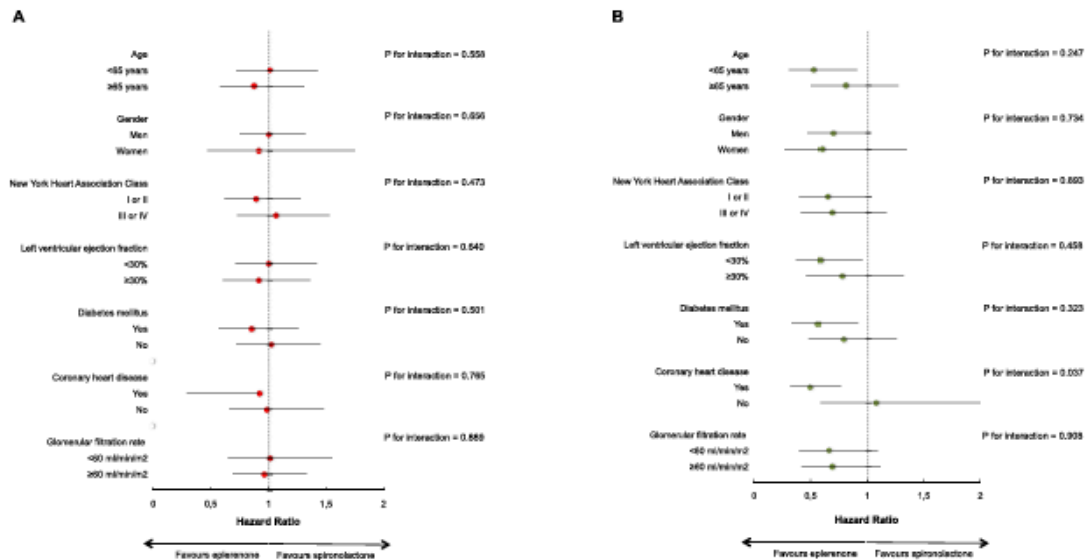


Fig. 4. Hazard ratio of the primary end-point death cardiovascular death or heart failure hospitalization (panel A) and the secondary end-point all-cause death (panel B) for patients treated with eplerenone vs. spironolactone in several relevant clinical subgroups, as assessed by means of competing risks regression.

Table 3

Reasons for mineralocorticoid antagonist receptor discontinuation during long-term follow-up.

	Spironolactone (N= 86)	Eplerenone (N= 63)
<i>Side effects</i>	69	42
Gynaecomastia	26	0
Hyperkalemia	25	20
Renal dysfunction	9	17
Hypotension	6	3
Cutaneous reaction	3	0
Palpitations	0	1
Erectile dysfunction	0	1
<i>Other reasons</i>	17	21
Physician-related	15	16
Patient-related	2	5

might reduce the real-world effectiveness of the therapy. A large multicentre cohort-based study failed to demonstrate a significant survival benefit of spironolactone in real-world Swedish patients with HF, being side effects the most probable reason for this result [15]. Another multicentre, real-life, propensity-score matched, Italian study showed no significant differences between MRA-treated and MRA-untreated patients with HFrEF [16]. No significant difference between spironolactone and eplerenone was found with regard to the risk of the composite end-point cardiovascular death or HF hospitalization or the incidence of side effects in a real world, single-center study based on a propensity-score matched cohort of 180 Japanese patients with acutely decompensated HF, regardless of LVEF [9].

The significant reduction of cardiovascular mortality and all-cause mortality observed in the eplerenone group was the most relevant finding of our study. Despite there is not an evident explanation for this result, a few hypothetical reasons might be discussed. First, spironolactone seems to have a worse metabolic profile than eplerenone, which might carry a differential impact on the cardiovascular risk of treated patients. In a small clinical trial of 107 patients with HF, spironolactone was associated to a significant raise of cortisol levels and glycated hemoglobin, as well as to a significant decrease of adiponectin [7]; however, no significant change was seen in patients receiving eplerenone. This could be of a greater importance in subjects with HFrEF

of an ischemic etiology; indeed, we found a significant interaction between the presence or absence of prior coronary artery disease and the effect of the type of MRA on long-term mortality, resulting that the survival benefit of eplerenone over spironolactone was only observed in the subgroup of patients who suffered from this condition. Second, some evidence allows us to hypothesize that the antiandrogenic effect of spironolactone might be deleterious in the setting of HF, especially in men. Anabolic deficiency is frequent in these subjects, and it has been associated with worse outcomes [17]. In experimental models, testosterone appears to have a protective effect against cardiomyocyte apoptosis, which is antagonized by spironolactone, but not by eplerenone [18]. Third, the safety profile of eplerenone appears to have some advantages over spironolactone that may increase the effectiveness of treatment in daily clinical practice. Sexual side effects like dysmenorrhea in women and gynaecomastia in men are relatively frequent with spironolactone but rarely seen with eplerenone, and may constitute a barrier for treatment adherence in a real world setting. Moreover, the incidence of hyperkalaemia appears to be lower in patients treated with eplerenone than in patients treated with spironolactone [19], a fact that might be explained by the longer half-life of the first drug [5]. In our study, the cumulative rate of drug suspension for any cause and drug suspension due to side effects were higher in patients treated with spironolactone than in patients treated with eplerenone; being this result mostly driven by a higher incidence of gynaecomastia in the first group.

We selected the composite outcome cardiovascular death or hospitalization due to HF as the primary end-point of this study, in the line of most recent randomized clinical trials of pharmacotherapy in HFrEF. Despite the statistically significant, clinically relevant, reduction in both cardiovascular and all-cause mortality observed in the eplerenone group, no significant effect of the type of MRA was observed with regard to the primary end-point. To interpret this apparent discrepancy, it must be acknowledged that HF hospitalization accounted for near 90% of these combined events, so limiting the weight of cardiovascular mortality in the primary end-point. Rates of HF hospitalization, indeed, were similar in both study groups.

In our cohort, the baseline dose of MRA was, in absolute terms, slightly higher in the spironolactone group than in the eplerenone group. Given that the affinity of spironolactone for the mineralocorticoid receptor is higher than the one of eplerenone [5], one can expect a

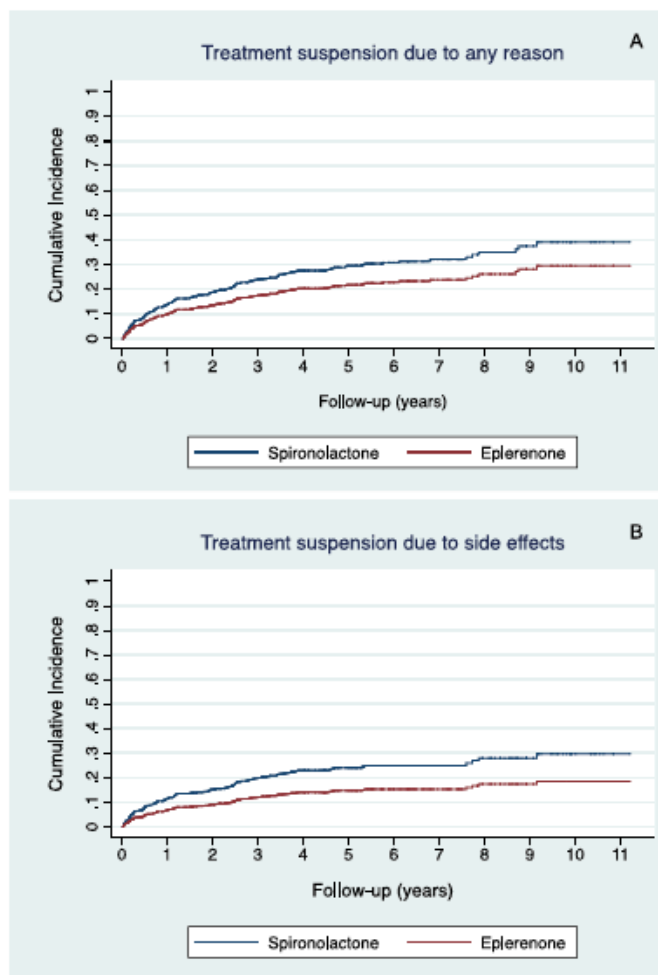


Fig. 5. Cumulative estimates of the incidence of treatment suspension due to any reason (panel 5A) and treatment suspension due to side effects (panel 5B) in patients who received spironolactone or eplerenone at baseline, as assessed by means of competing risks regression.

higher intensity of neurohormonal modulation in the group of patients treated with the first agent. Thus, the observed survival advantage of eplerenone over spironolactone observed in our study does not seem to be justified by differences in the baseline doses of drug used. Moreover, no relevant change in the survival advantage of eplerenone over spironolactone was observed in a sensitivity analysis in which the baseline dose of AMR was included in the multivariable statistical model as an adjusting covariate. A second sensitivity analysis that used the year of enrollment as an adjusting covariate ruled out a significant era effect on the major results of the study.

This study has a few limitations. It is a real-world, observational investigation, so it may be affected by selection, information, and confusion bias. Even though propensity score matching is a useful method to balance multiple baseline variables among study groups in observational studies [10], unmeasured residual confounding may still exist outside randomized controlled trials. Also, this was a single-center study conducted in a specialized HF unit, so its external validity in other clinical settings cannot be assured. The primary end-point of the study assessed the time to the first hospitalization due to HF or death for cardiovascular causes, but repeated hospitalizations were not considered; this might have jeopardized the capacity of the study to detect

significant differences between study groups. Reliable information regarding the doses of AMR prescribed were only available at baseline, but follow-up modifications were not assessed. Finally, data were extracted from a general prospective registry of patients followed in a single institution, but it was not designed specifically for the primary intention of the present study; so, drug dose titration and drug discontinuation were made according to local protocols and clinical judgment of attending physicians.

In conclusion, in this real-world, single-center, observational, propensity-score matched study, the cumulative incidence of the primary composite end-point death from cardiovascular causes or HF hospitalization was not statistically significant different between patients with HFrEF treated with spironolactone or eplerenone. However, patients treated with eplerenone showed statistically significant lower cardiovascular mortality and all-cause mortality than patients treated with spironolactone, being the survival benefit of the first drug mainly achieved at the expense of the subgroup of patients with HFrEF and a prior history of coronary artery disease. The cumulative incidence of drug suspension due to side effects was significantly higher among patients treated with spironolactone. Larger multi-institutional studies are warranted to confirm these findings, which may be of relevance for

P. Pardo-Martínez et al.

clinical practice.

#### Acknowledgements

The research group responsible for this manuscript receives regular financial support from the Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

#### Disclosures

None.

#### Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.ejim.2021.12.027.

#### References

- [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] Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
- [3] Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
- [4] Mc Donagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021 Aug 27; ehab368. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
- [5] Iqbal J, Parviz Y, Pitt B, et al. Selection of a mineralocorticoid receptor antagonist for patients with hypertension or heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014;16:143-50.
- [6] Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:709-16.
- [7] Yamaji M, Tsutomoto T, Kawahara C, et al. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A1c levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2010;160:915-21.
- [8] Struthers A, Krum H, Williams G, et al. A comparison of the aldosterone blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin Cardiol* 2008;31:153-8.
- [9] Yamamoto M, Seo Y, Ishizu T, et al. Comparison of effects of aldosterone receptor antagonists spironolactone and eplerenone on cardiovascular outcomes and safety in patients with acute decompensated heart failure. *Heart Vessels* 2019;34:279-89.
- [10] Elze MC, Gregson J, Baber U, et al. Comparison of propensity score methods and covariate adjustment: evaluation in 4 cardiovascular studies. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:345-7.
- [11] Rubin DB. Using propensity scores to help design observational studies: application to the tobacco litigation. *Health Serv Outcomes Res Meth* 2001;2: 169e88.
- [12] Paolillo S, Veglia F, Sabioni E, et al. Heart failure prognosis over time: how the prognostic role of oxygen consumption and ventilatory efficiency during exercise has changed in the last 20 years. *Eur J Heart Fail* 2019;21:208-17.
- [13] Chatterjee S, Moeller C, Shah N, et al. Eplerenone is not superior to older and less expensive aldosterone antagonists. *Am J Med* 2012;125:617-25.
- [14] Frankenstein L, Seide S, Tager T, et al. Relative efficacy of spironolactone, eplerenone, and canrenone in patients with chronic heart failure (RESEARCH): a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev* 2020;25:161-71.
- [15] Lund LH, Svennlid B, Melhus H, et al. Association of spironolactone use with all-cause mortality in heart failure: a propensity scored cohort study. *Circ Heart Fail* 2013;6:174-83.
- [16] Bruno N, Sinagra G, Paolillo S, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure: real-life observational study. *ESC Heart Fail* 2018;5:267-74.
- [17] Jankowska EA, Biel B, Majda J, et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation* 2006; 114:1829-37.
- [18] Sanchez-Mas J, Turpin MC, Lax A, et al. Differential actions of eplerenone and spironolactone on the protective effect of testosterone against cardiomyocyte apoptosis in vitro. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:779-87.
- [19] Vukadinović D, Lavall D, Vukadinović AN, et al. True rate of mineralocorticoid receptor antagonists-related hyperkalemia in placebo-controlled trials: a meta-analysis. *Am Heart J* 2017;188:99-108.