

Resúmenes Epistemonikos de la evidencia

Medwave 2014;14(6):e5999 doi: 10.5867/medwave.2014.06.5999

¿Son efectivos los antagonistas de aldosterona en pacientes con insuficiencia cardiaca leve a moderada?

Are aldosterone antagonists effective in patients with mild to moderate heart failure?

Autores: Gabriel Rada^(1,2,3,4,5), José Peña^(1,2,5)

Filiación:

⁽¹⁾Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

⁽²⁾Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

⁽³⁾GRADE working group

⁽⁴⁾The Cochrane Collaboration

⁽⁵⁾Fundación Epistemonikos

E-mail: radagabriel@epistemonikos.org

Citación: Rada G, Peña J. Are aldosterone antagonists effective in patients with mild to moderate heart failure?. *Medwave* 2014;14(6):e5999 doi: 10.5867/medwave.2014.06.5999

Fecha de publicación: 15/7/2014

Resumen

Problema. El tratamiento con antagonistas de aldosterona en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada y fracción de eyección disminuida disminuye la mortalidad y las hospitalizaciones por lo que es ampliamente recomendado. Sin embargo, no está clara la utilidad de esta clase de fármacos en pacientes con insuficiencia cardiaca leve a moderada.

Mensajes clave

-La adición de antagonistas de aldosterona al tratamiento crónico de pacientes con insuficiencia cardiaca leve a moderada disminuye la mortalidad y las hospitalizaciones por descompensación de la insuficiencia cardiaca.

-Los antagonistas de aldosterona tienen un beneficio similar en todo el espectro de pacientes con insuficiencia cardiaca, independiente de su capacidad funcional o fracción de eyección.

Las principales guías de práctica clínica no han considerado buena parte de la evidencia existente, y por lo tanto son más restrictivas en cuanto al tipo de pacientes con insuficiencia cardiaca en que se recomiendan estos fármacos.

-Espironolactona, un fármaco de amplia disponibilidad y bajo costo, parece ser la mejor elección para la gran mayoría de los pacientes con insuficiencia cardiaca que requieren un antagonista de aldosterona.

Abstract

Problem. Aldosterone antagonist therapy in patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction is widely recommended as it decreases mortality and hospitalizations. However, it is unclear how useful this class of drugs is in patients with mild to moderate heart failure.

Key messages

-The addition of aldosterone antagonists to chronic treatment of patients with mild to moderate heart failure reduces mortality and hospitalizations for heart failure decompensation.

-Aldosterone antagonists have a similar benefit across the spectrum of patients, regardless of their functional capacity and ejection fraction.

-Major clinical practice guidelines have not considered much of the existing evidence, and therefore the recommendations of these drugs are more restrictive in the type of heart failure patients.

-Spironolactone, a widely available and low cost drug, seems to be the best choice for the vast majority of patients with heart failure requiring an aldosterone antagonist.

Problema. El tratamiento con antagonistas de aldosterona en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada y fracción de eyección disminuida disminuye la mortalidad y las hospitalizaciones por lo que es ampliamente recomendado. Sin embargo, no está clara la utilidad de esta clase de fármacos en pacientes con insuficiencia cardiaca leve a moderada.

Mensajes clave

- La adición de antagonistas de aldosterona al tratamiento crónico de pacientes con insuficiencia cardiaca leve a moderada disminuye la mortalidad y las hospitalizaciones por descompensación de la insuficiencia cardiaca.
- Los antagonistas de aldosterona tienen un beneficio similar en todo el espectro de pacientes con insuficiencia cardiaca, independiente de su capacidad funcional o fracción de eyección.
- Las principales guías de práctica clínica no han considerado buena parte de la evidencia existente, y por lo tanto son más restrictivas en cuanto al tipo de pacientes con insuficiencia cardiaca en que se recomiendan estos fármacos.

- Espironolactona, un fármaco de amplia disponibilidad y bajo costo, parece ser la mejor elección para la gran mayoría de los pacientes con insuficiencia cardiaca que requieren un antagonista de aldosterona.

Contexto

En pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada los antagonistas de aldosterona tienen un efecto favorable sobre desenlaces clínicamente relevantes (mortalidad, hospitalizaciones, etcétera). Sin embargo, existe incertidumbre sobre si este beneficio se extiende a pacientes con insuficiencia cardiaca leve a moderada. Las principales guías de práctica clínica no recomiendan su utilización en este tipo de pacientes, o no hacen mención del tema [1],[2],[3],[4].

Dentro de esta clase de fármacos, espironolactona es un fármaco ampliamente disponible en Chile, tanto a nivel público como privado, y que tiene un bajo costo; no así otros antagonistas de aldosterona que se han utilizado en algunos estudios clínicos (como canrenona o eplerenona).

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia</p> <p>Ver matriz de evidencia en Epistemonikos</p>	<p>Encontramos cinco revisiones sistemáticas evaluando el efecto de adicionar antagonistas de aldosterona al tratamiento crónico de pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada, que incluyen en total 23 estudios[5],[6],[7],[8],[9].</p> <p>Para este resumen seleccionamos los 14 estudios randomizados que incluyen pacientes con capacidad funcional II o menor, y que reportaron mortalidad como desenlace [10],[11],[12],[13],[14],[15],[16],[17],[18],[19],[19],[20],[21],[22],[23],[24],[25]</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>La mayoría de los estudios incluyeron pacientes con etiologías variadas, y no solo incluyeron pacientes con capacidad funcional II (capacidad funcional I = 4; capacidad funcional III = 10; capacidad funcional IV = 4). La fracción de eyección promedio fluctuó entre 27% y > 50%</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Espironolactona (9 estudios), eplerenona (4), canrenona (1)</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Mortalidad, mortalidad cardiovascular, rehospitalización por insuficiencia cardíaca descompensada, efectos adversos. Otros desenlaces: capacidad funcional, niveles de péptido natriurético tipo B, mediciones ecocardiográficas (ejemplo: fracción de eyección, volumen de fin de sístole/fin de diástole, etcétera)</p>

Resumen de los resultados

La información de mortalidad está basada en 14 estudios que incluyeron 10.774 pacientes. La información sobre el efecto en hospitalizaciones proviene de cuatro estudios que incluyeron 3.448 pacientes.

- La adición de antagonistas de aldosterona al tratamiento crónico de pacientes con insuficiencia cardíaca

congestiva leve a moderada disminuye la mortalidad. La calidad de la evidencia es alta.

- La adición de antagonistas de aldosterona al tratamiento crónico de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada disminuye las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca congestiva descompensada. La calidad de la evidencia es alta.

Adición de un antagonista de aldosterona al tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada				
Pacientes Insuficiencia cardíaca crónica leve a moderada.				
Intervención Antagonistas de aldosterona				
Comparación Placebo*				
Desenlaces	Efecto absoluto**		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN antagonistas de aldosterona	CON antagonistas de aldosterona		
Mortalidad	148 por 1000	25 por 1000	RR: 0,84 (0,76 a 0,93)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	24 pacientes menos por 1000 Margen de error: 10 a 36 menos			
Hospitalizaciones por IC descompensada	166 por 1000	103 por 1000	RR: 0,62 (0,52 a 0,74)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	63 pacientes menos por 1000 Margen de error: 43 a 80 menos			
<p>Margen de error = intervalo de confianza del 95%. RR: riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE <i>working group</i>.</p> <p>* En los grupos de intervención y comparación los pacientes recibían además tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II, o ambos y beta bloqueo. **El riesgo de mortalidad y hospitalizaciones para el grupo SIN antagonistas de aldosterona está basada en el riesgo de los estudios. El riesgo CON antagonistas de aldosterona (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).</p>				

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Esta evidencia se aplica a un grupo de pacientes más amplio que el sugerido por los estudios iniciales, y por las principales guías de práctica clínica [1],[2],[3],[4]. Es decir, pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica con cualquier capacidad funcional. Una de las revisiones analiza este punto en particular, ofreciendo argumentos adicionales que refuerzan esta consideración [7].
 - Las revisiones identificaron pocos estudios y muy pequeños evaluando pacientes sin disfunción sistólica, que no solo presentan un riesgo absoluto menor, sino que podría tratarse de un subgrupo con un comportamiento diferente (riesgos relativos diferentes). De hecho, el estudio Topcat [26], recientemente publicado, y aún no incluido en ninguna revisión sistemática, no mostró un claro beneficio en este grupo.
-

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Los desenlaces resumidos en la tabla de resumen de resultados son aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen y por las guías de práctica clínica [1],[2],[3],[4].
 - La incidencia de hiperkalemia no se incluye en la tabla, ya que es un sustituto de los desenlaces que sí se incluyen (la importancia para el paciente deriva de que lleva a mayor mortalidad u hospitalizaciones).
 - El resultado sobre otros desenlaces no incluidos en este resumen (síntomas, desenlaces sustitutos como fracción de eyección o niveles de péptido natriurético tipo B) es concordante con la dirección de los desenlaces incluidos.
-

Consideraciones prácticas

- Es poco probable que la evidencia pueda informar cuál es la dosis o esquema de administración más apropiado. Parece razonable administrar dosis más bajas en aquellos con más riesgo de hiperkalemia, y más altas en aquellos con más riesgo de descompensación de insuficiencia cardíaca.
 - Si bien algunos de los estudios más publicitados han utilizado eplerenona en vez de espironolactona, la cual se encuentra más ampliamente disponible y es de menor costo, no existen estudios que las comparen directamente. La comparación indirecta realizada por una de las revisiones muestra que probablemente eplerenona no es superior en relación a los desenlaces críticos [6].
-

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

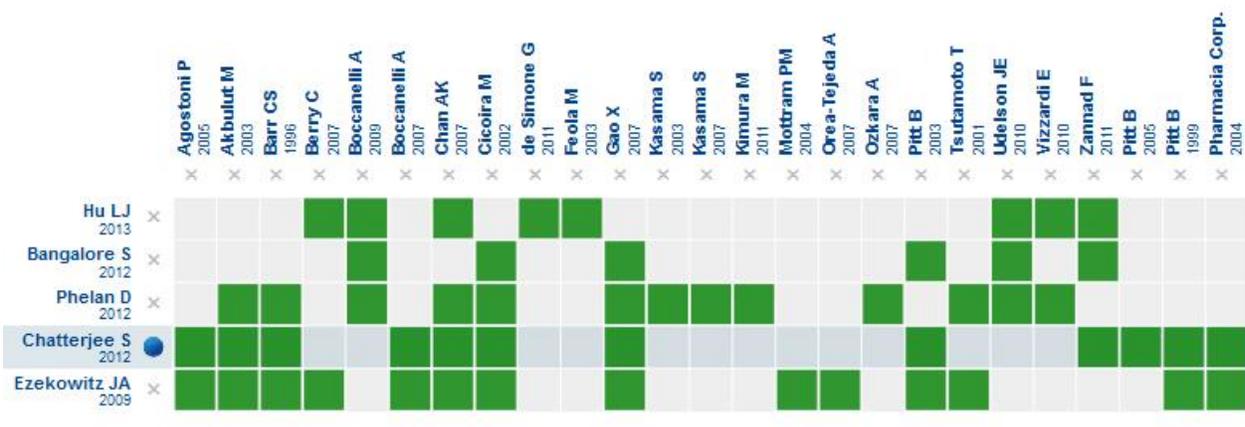
- Los mensajes clave de nuestro resumen son concordantes con las guías [1],[2],[3],[4], aunque sugieren la aplicación a una población más amplia. Las guías analizadas evalúan una proporción muy baja de la evidencia que proveen las revisiones sistemáticas.
 - Los mensajes clave de nuestro resumen son concordantes con las conclusiones de las revisiones sistemáticas individuales identificadas.
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.

Matriz de evidencia

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva. [Antagonistas de aldosterona en pacientes con ICC leve a moderada](#)



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cual se construyó la matriz aparece resaltada). El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta. Las filas representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las columnas muestran los estudios. Los recuadros en verde corresponden a estudio incluidos en las respectivas revisiones.

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en Medwave o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí (doi: [10.5867/medwave.2014.06.5997](https://doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997))

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*



Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.



Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.



Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.



Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.
† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Notas

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Referencias

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Arnold JM, Liu P, Demers C, Dorian P, Giannetti N, Haddad H, et al. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Can J Cardiol*. 2006;22(1):23-45. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2010;16(6):e1-194. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2009;30(4):469-77. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- 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. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Phelan D, Thavendiranathan P, Collier P, Marwick TH. Aldosterone antagonists improve ejection fraction and functional capacity independently of functional class: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2012;98(23):1693-700. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Hu LJ, Chen YQ, Deng SB, Du JL, She Q. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(5):1202-12. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Bangalore S, Kumar S, Messerli FH. When conventional heart failure therapy is not enough: angiotensin receptor blocker, direct renin inhibitor, or aldosterone antagonist? *Congest Heart Fail*. 2013;19(3):107-15. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Agostoni P1, Magini A, Andreini D, Contini M, Apostolo A, Bussotti M, et al. Spironolactone improves lung diffusion in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(2):159-64. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Akbulut M, Ozbay Y, Ilkay E, Karaca I, Arslan N. Effects of spironolactone and metoprolol on QT dispersion in heart failure. *Jpn Heart J*. 2003;44(5):681-92. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Boccanelli A, Mureddu GF, Cacciatore G, Clemenza F, Di Lenarda A, Gavazzi A, et al. Anti-remodelling effect of canrenone in patients with mild chronic heart failure (AREA IN-CHF study): final results. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(1):68-76. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Boccanelli A, Cacciatore G, Mureddu GF, de Simone G, Clemenza F, De Maria R, et al. Baseline characteristics of patients recruited in the AREA IN-CHF study (Antiremodelling Effect of Aldosterone Receptors Blockade with Canrenone in Mild Chronic Heart Failure). *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007;8(9):683-91. | [PubMed](#) |
- Chan AK, Sanderson JE, Wang T, Lam W, Yip G, Wang M, et al. Aldosterone receptor antagonism induces reverse remodeling when added to angiotensin receptor blockade in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):591-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Cicoira M, Zanolla L, Rossi A, Golia G, Franceschini L, Brighetti G, et al. Long-term, dose-dependent effects of spironolactone on left ventricular function and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(2):304-10. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Feola M, Menardi E, Ribichini F, Vado A, Deorsola A, Ferrero V, et al. Effects of the addition of a low dose of spironolactone on brain natriuretic peptide plasma level and cardiopulmonary function in patients with moderate congestive heart failure. *Med Sci Monit*. 2003;9(8):CR341-5. | [PubMed](#) |
- Gao X, Peng L, Adhikari CM, Lin J, Zuo Z. Spironolactone reduced arrhythmia and maintained magnesium homeostasis in patients with congestive heart failure. *J Card Fail*. 2007;13(3):170-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Mottram PM, Haluska B, Leano R, Cowley D, Stowasser M, Marwick TH. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation*. 2004;110(5):558-65. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Orea-Tejeda A, Colín-Ramírez E, Castillo-Martínez L, Asensio-Lafuente E, Corzo-León D, González-Toledo R, et al. Aldosterone receptor antagonists induce favorable cardiac remodeling in diastolic heart failure patients. *Rev Invest Clin*. 2007;59(2):103-7. | [PubMed](#) |
- 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. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular

- remodeling in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 2001;37(5):1228-33. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
22. Zannad F, McMurray JJ, 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. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
23. 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. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
24. Pitt B, Roniker B. Eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist (SARA): dose finding study in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 1999;33(Suppl 1):188A. | [Link](#) |
25. Pharmacia C. Study 402. Information provided by Pharmaceutical company 2004.
26. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2014 Apr;370(15):1383-92. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63,
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.