

## **Lecciones del estudio EPHEsus (Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study)**

Esteban López de Sá<sup>a</sup>, Rafael Rubio<sup>a</sup>, Esther Martínez<sup>b</sup> y José López-Sendón<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

<sup>b</sup>Unidad Coronaria. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

La insuficiencia cardiaca es la principal causa de muerte en los pacientes hospitalizados por infarto agudo de miocardio. El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y la administración de bloqueadores beta han demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes con disfunción ventricular postinfarto. Hay bases experimentales que han sugerido que el bloqueo de los receptores de la aldosterona también podría ser beneficioso en esta situación. La eplerenona tiene una eficacia similar a la de espironolactona, pero con menores tasas de ginecomastia, mastodinia y alteraciones menstruales y de la libido. El estudio EPHEsus comparó el efecto a largo plazo de la eplerenona en 6.632 pacientes con infarto de miocardio y disfunción ventricular sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq$  40%) con síntomas de insuficiencia cardiaca o disfunción sistólica aislada en diabéticos. Se excluyó a los pacientes con cifras de potasio sérico  $>$  5 mmol/l y cifras de creatinina  $>$  2,5 mg/dl. La dosis de eplerenona fue de 25 mg/día el primer mes y, posteriormente, un máximo de 50 mg/día. El estudio se diseñó con 2 objetivos primarios: mortalidad global y muerte/reingreso cardiovascular (insuficiencia cardiaca, infarto, ictus o arritmia).

La mortalidad global en el grupo asignado a eplerenona se redujo un 15% ( $p = 0,008$ ). Entre las diferentes causas de muerte, la reducción fue del 21% en la muerte súbita cardiaca y del 20% en la mortalidad por insuficiencia cardiaca. El beneficio de la administración del fármaco fue independiente de que el paciente estuviese tratado con IECA/antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) o bloqueadores beta. Se observó que el efecto de la eplerenona fue muy favorable precozmente, ya que a los 30 días la reducción de la mortalidad global fue del 31% ( $p = 0,004$ ). El tratamiento con eplerenona produjo una reducción del 15% en la necesidad de hospitalización por insuficiencia cardiaca ( $p = 0,03$ ) y una disminución del 23% en el número de episodios de hospitalización por insuficiencia cardiaca ( $p = 0,002$ ) a largo plazo.

La principal complicación que apareció relacionada con el tratamiento fue la hiperpotasemia. Se desarrolló hiperpo-

### **Lessons from EPHEsus (Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study)**

Heart failure is the main cause of death in patients hospitalized for acute myocardial infarction. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and beta-blockers improves the prognosis of postinfarction patients with left ventricular dysfunction. Preliminary experimental findings indicate that aldosterone receptor blockade could also be beneficial in this context. The efficacy of eplerenone is similar to that of spironolactone, but it results in less gynecomastia, mastodynia, and menstrual and libido disturbance. EPHEsus investigated the long-term effects of eplerenone in 6632 patients with postinfarction left ventricular dysfunction (ejection fraction  $\leq$  40%) and symptoms of heart failure or, in diabetics, left ventricular dysfunction alone. Patients with a serum potassium level  $>$  5 mmol/l and a creatinine level  $>$  2.5 mg/dl were excluded. The eplerenone dose was 25 mg/day during the first month and, thereafter, increased to a maximum of 50 mg/day. The trial was designed with two primary endpoints: all-cause mortality and cardiovascular mortality or readmission (i.e., due to heart failure, myocardial infarction, stroke, or arrhythmia). All-cause mortality decreased by 15% ( $P=.008$ ) in patients treated with eplerenone; there was a 21% reduction in sudden cardiac death, and a 20% reduction in death due to heart failure. The beneficial effect of eplerenone was independent of ACE inhibitor and beta-blocker treatment. Moreover, the drug's favorable effects appeared very early during follow-up. At 30 days, there was a 31% reduction in all-cause mortality ( $P=.004$ ). Eplerenone treatment also produced a 15% reduction in the need for rehospitalization for heart failure ( $P=.03$ ) and a 23% reduction in the number of readmissions for heart failure ( $P=.002$ ). Hyperkalemia was the main adverse event during follow-up. Hyperkalemia  $\geq$  6 mmol/l occurred in 5.5% of patients treated with eplerenone and in 3.9% treated with placebo ( $P=.002$ ). This drug was cost-effective when judged against current criteria in Spain.

**Key words:** Aldosterone. Heart failure. Myocardial infarction. Sudden death.

Correspondencia: Dr. E. López de Sá.  
Unidad Coronaria. Hospital Universitario La Paz.  
P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.  
Correo electrónico: e.lopezdesa@terra.es

tasemia con valores de potasio  $\geq 6$  mmol/l en el 5,5% de los pacientes tratados con eplerenona y en el 3,9% de los tratados con placebo ( $p = 0,002$ ). El incremento del coste de este tratamiento tiene una buena relación coste-efectividad según los estándares actuales en nuestro medio.

**Palabras clave:** Aldosterona. Insuficiencia cardiaca. Infarto de miocardio. Muerte súbita.

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca es la principal causa de muerte en los pacientes que sobreviven lo suficiente para ser hospitalizados por infarto agudo de miocardio. En la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca que complica el infarto de miocardio están involucrados numerosos y complejos mecanismos. La primera fase está muy marcada por la pérdida de células musculares, pero éste no es el único factor, ya que también se produce una degradación del esqueleto colágeno del corazón, lo que provoca un deslizamiento de los miofilamentos. Esta desestructuración del esqueleto fibroso, en el proceso denominado expansión, determina el adelgazamiento de la pared y la dilatación ventricular<sup>1</sup>. En una etapa más tardía se producen hipertrofia y fibrosis del tejido miocárdico no infartado. Estos cambios tardíos provocan un deterioro de la función ventricular tanto sistólica como diastólica, cuyo conjunto de sucesos se ha denominado remodelado ventricular. En este proceso intervienen factores tan variados como la liberación aguda de catecolaminas, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el grado de remodelado ventricular, la cicatrización del miocardio, la extensión de la enfermedad coronaria, la presencia de isquemia miocárdica, la contusión y la hibernación miocárdica, que hacen sumamente complejo el proceso. Por otra parte, la activación de citocinas, el balance fibrinolítico, la actividad de los factores de la coagulación, los trastornos de la conducción y las arritmias interactúan con los procesos anteriormente citados y también ejercen un papel importante en el pronóstico de estos pacientes.

El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) ha mejorado el pronóstico de los pacientes con disfunción ventricular postinfarto. Un efecto similar parece conseguirse con el bloqueo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II). Pero, por otra parte, la asociación de IECA y ARA-II en esta situación no ha proporcionado ningún beneficio añadido cuando se emplean asociados con la terapia estándar de aspirina, estatinas, reperfusión y bloqueadores. Sin embargo, aunque el bloqueo de los receptores de la aldosterona ha demostrado un beneficio en el tratamien-

to de la insuficiencia cardiaca congestiva crónica grave por disfunción sistólica ventricular izquierda<sup>2</sup>, sus efectos en pacientes con infarto agudo de miocardio agudo complicado con insuficiencia cardiaca eran desconocidos hasta el estudio EPHEUS<sup>3</sup>.

## FUNDAMENTOS DEL ESTUDIO EPHEUS

En la insuficiencia cardiaca postinfarto se produce una importante activación neuroendocrina con elevación de las concentraciones de noradrenalina plasmática, angiotensina II y aldosterona, que ejercen una acción deletérea sobre el miocardio. Estas vías tienen una acción sinérgica entre sí; por lo tanto, con la elevación de cada una de ellas se produce, como consecuencia, una elevación de las demás. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el infarto esta retrasada con respecto a la liberación de noradrenalina, con un pico máximo a las 72 h después del infarto<sup>4</sup>. Esta activación puede mantenerse cuando se desarrolla insuficiencia cardiaca, produciéndose una disminución en los valores de potasio y magnesio que pueden agravarse con el empleo de diuréticos. Este fenómeno, unido al daño miocárdico y la fibrosis reactiva en zonas no infartadas ocasionados por el incremento de las concentraciones de aldosterona, podría ser un factor predisponente para la aparición de muerte súbita. El bloqueo de las catecolaminas ha demostrado ejercer un beneficio sobre el pronóstico<sup>5</sup>. Por otra parte, como se ha mencionado anteriormente, el bloqueo de la enzima de conversión de la angiotensina<sup>6-8</sup> o el bloqueo de los ARA-II también producen un efecto beneficioso similar aisladamente<sup>9</sup>. También es necesario tener en cuenta que los bloqueadores beta y los IECA sólo reducen la producción de aldosterona de manera transitoria<sup>10</sup>. Por lo tanto, se dispone de un razonamiento para pensar que el bloqueo de la aldosterona también podría ejercer algún beneficio, hecho que había podido demostrarse con éxito en el modelo animal<sup>11</sup>.

Diferentes ensayos clínicos han demostrado que la eplerenona tiene una eficacia similar a la espironolactona en cuanto al bloqueo de los receptores de aldosterona<sup>12,13</sup>. Por otra parte, la eplerenona presenta mucha menor afinidad que la espironolactona por los receptores de testosterona y progesterona; por lo tanto, debería tener una menor incidencia de ginecomastia, mastodinia, disminución de la libido y alteraciones menstruales en los pacientes tratados<sup>14</sup>. Este aspecto podría no ser muy relevante en pacientes graves con insuficiencia cardiaca avanzada, pero sí tiene trascendencia en una población diferente, como es la población postinfarto. En los varones con esta enfermedad no es infrecuente encontrar valores disminuidos de testosterona en comparación con los hallados en grupos con una edad y unos factores de riesgo similares<sup>15</sup>. Además, también se conoce bien, en el modelo animal, el efecto deletéreo de la aldosterona sobre el re-

modelado arterial después de la realización de una angioplastia, y su prevención mediante el bloqueo de ésta con eplerenona<sup>16</sup>.

El estudio EPHEUS postuló *a priori* que el bloqueo selectivo de los receptores de la aldosterona con eplerenona en los pacientes con infarto agudo de miocardio complicado con insuficiencia cardíaca produciría una mejoría de la supervivencia por varios mecanismos<sup>11</sup>. Se mantendrían los valores de potasio y magnesio, y se produciría un incremento de la captación miocárdica de noradrenalina; por lo tanto, se produciría una reducción de la muerte súbita. Por otra parte, deberían evitarse las reoclusiones y los reinfaros al mejorarse el balance fibrinolítico. En una fase más tardía debería producirse una reducción de la mortalidad, especialmente a expensas de una disminución del agravamiento de la insuficiencia cardíaca y una reducción significativa de la tasa de muerte súbita. Estas últimas estarían mediadas especialmente por la reducción de la fibrosis miocárdica y perivascular. También se postuló *a priori* que debería producir una reducción en las rehospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y recurrencias isquémicas. Aunque no hay una base científica suficientemente sólida para apoyar esta hipótesis, se dispone de datos que sugieren que el bloqueo de los receptores de aldosterona puede prevenir la rotura de la placa y el desarrollo de aterosclerosis<sup>17,18</sup>. No obstante, resulta muy difícil conocer el impacto de la administración de bloqueadores selectivos de los receptores de la aldosterona *a priori* con el régimen terapéutico actual de empleo mayoritario de estrategias de reperfusión y revascularización en enfermos de alto riesgo, junto con la utilización generalizada de antiagregantes, bloqueadores beta, IECA y estatinas.

## DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO EPHEUS

El estudio EPHEUS es un ensayo clínico multicéntrico internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo<sup>3,11</sup> que comparó el efecto a largo plazo de la eplerenona en 6.632 pacientes (el 29%, mujeres) con disfunción ventricular sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 40\%$ ) postinfarto de miocardio con síntomas de insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica aislada en pacientes con diabetes. El diagnóstico de insuficiencia cardíaca precisaba la objetivación del tercer ruido cardíaco y/o crepitantes en la auscultación pulmonar y/o signos de congestión venocapilar en la radiografía de tórax. Los pacientes se incluyeron entre los días 3 ( $> 48$  h) y 14 después del infarto (promedio 7,3 días) y el seguimiento promedio fue de 16 meses (rango, 0-33 meses). La decisión de aleatorizar a los pacientes entre las 48 h y el día 14 se basó en la duda sobre el impacto que podría tener la administración de eplerenona inmediatamente después del infarto en la cicatrización y la recomendación de

intentar introducir antes del fármaco los bloqueadores beta y los IECA<sup>11</sup>. La dosis media equivalente de medicación en el grupo asignado a placebo fue de 43,5 mg/día y en el grupo de eplerenona de 42,6 mg/día.

En el estudio se incluyó a los pacientes con infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST e independientemente de la presencia de onda Q en el electrocardiograma (ECG). Los síntomas de insuficiencia cardíaca y la fracción de eyección  $\leq 40\%$  podían ser transitorios y estar presentes o no en el momento de la inclusión y después de ésta. En los pacientes diabéticos (32%), el criterio de inclusión estuvo determinado por la fracción de eyección y los pacientes podrían presentar o no síntomas de insuficiencia cardíaca. El 8% de los pacientes incluidos en el estudio había sido ingresados previamente por insuficiencia cardíaca, antes del episodio del infarto, y el 90% presentó en algún momento antes de la inclusión síntomas de insuficiencia cardíaca. El 45% de los pacientes recibió revascularización o reperfusión miocárdica antes de ser incluido en el estudio; el 86% recibía, además, IECA o ARA-II, el 75% bloqueadores beta y el 61% diuréticos. En la tabla 1 se muestran las características basales de los pacientes incluidos en el ensayo. En el estudio se excluyó a los pacientes con cifras de potasio sérico  $> 5$  mmol/l y de creatinina  $> 2,5$  mg/dl en el momento de la aleatorización, así como a los pacientes tratados con diuréticos ahorradores de potasio. La dosis de eplerenona fue de 25 mg/día. Después de 4 semanas se incrementó la dosis a un máximo de 50 mg/día. Si en algún momento del estudio se detectaban cifras de potasio sérico  $> 5,5$  mmol/l, se reducía la dosis del fármaco o se suspendía hasta que las cifras fueran  $< 5,5$  mmol/l. Los pacientes no podían ser incluidos en el ensayo si se encontraban clínicamente inestables (situación de shock cardiogénico, encontrarse en lista de espera para trasplante, presencia de arritmias malignas e hipotensión incontrolada con una presión arterial sistólica  $< 90$  mmHg mantenida).

El estudio fue diseñado con 2 objetivos primarios: tiempo hasta la muerte por cualquier causa y tiempo hasta la muerte cardiovascular o reingreso por causa cardiovascular (incluidos insuficiencia cardíaca, infarto, ictus o arritmia). Por otra parte, juntamente con este estudio se han diseñado varios subestudios, muchos de los cuales aún no se han aportado información, y entre ellos destacan estudios farmacoeconómicos, de calidad de vida, remodelado cardíaco, variabilidad de la frecuencia cardíaca, perfil neurohormonal, metabolismo del colágeno, balance fibrinolítico, proteinuria y distensibilidad vascular.

## EFFECTO EN LA MORTALIDAD

La mortalidad en el grupo asignado a eplerenona fue en el primer año del 11,8%, frente al 13,6% en el grupo asignado a placebo, y al final del estudio del 14,4 y

TABLA 1. Características basales de los pacientes incluidos en el ensayo EPHEUS

Característica	Eplerenona (n = 3.319)	Placebo (n = 3.313)
Edad, años, media ± DE	64 ± 11	64 ± 12
Sexo, n (%)		
Varón	2.380 (72)	2.334 (70)
Mujer	939 (28)	979 (30)
Presión arterial, mmHg, media ± DE		
Sistólica	119 ± 17	119 ± 17
Diastólica	72 ± 11	72 ± 11
Fracción de eyección VI (%)	33 ± 6	33 ± 6
Hospitalización previa por ICC (%)	7	8
Terapia de reperfusión o revascularización (%)	45	45
Killip > II (%)	90	90
Potasio sérico, mmol/l; media ± DE	4,3 ± 0,4	4,3 ± 0,5
Creatinina sérica, mg/dl, media ± DE	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3
Aclaramiento de creatinina, ml/min, media ± DE	79 ± 60	78 ± 57
Historia médica (%)		
Infarto de miocardio	27	27
Diabetes	32	32
Insuficiencia cardiaca	14	15
Hipertensión	60	61
Medicaciones		
IECA/ARA-II	86	87
Bloqueadores beta	75	75
Diuréticos	60	61
Aspirina	88	89
Estatinas	47	47

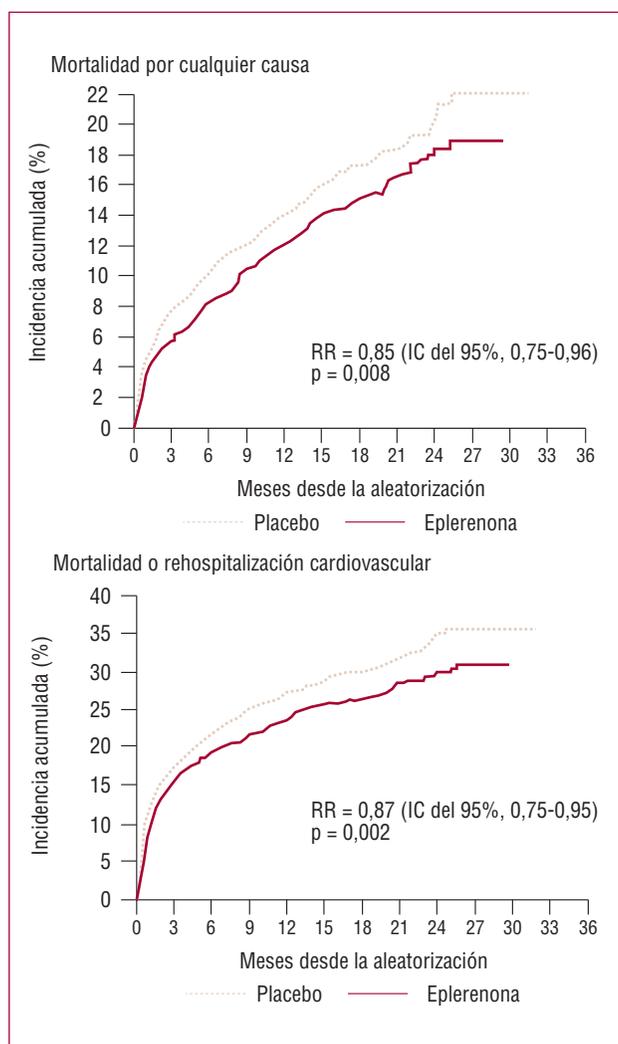
ARA-II: inhibidor de los receptores de angiotensina II; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; VI: ventrículo izquierdo.

Adaptado de Pitt B et al<sup>8</sup>.

el 16,7%, respectivamente, lo que correspondió a una reducción de la mortalidad global del 15% (riesgo relativo [RR] = 0,85;  $p = 0,008$ ) (fig. 1). La reducción de la mortalidad se produjo exclusivamente a expensas de una disminución del 17% en la mortalidad cardiovascular (RR = 0,83;  $p = 0,005$ ). La mortalidad no cardiovascular fue idéntica en ambos grupos. Entre las diferentes causas de muerte, la reducción fue del 21% en la muerte súbita cardiaca, del 20% en la mortalidad por insuficiencia cardiaca, del 18% en la mortalidad por nuevo infarto de miocardio y del 9% en la mortalidad por ictus<sup>3</sup>. Sólo alcanzó significación estadística la muerte súbita, que fue la principal causa de muerte (fig. 2). En un análisis predefinido por subgrupos se pudo observar que hubo una homogeneidad en el beneficio obtenido en todos los subgrupos, pero hubo una interacción significativa con subgrupos en los que se produjo un manifiesto mayor beneficio, como en los pacientes con valores normales de creatinina y antecedentes de hipertensión arterial. El beneficio de la administración del fármaco fue independiente de que el paciente estuviese tratado con IECA/ARA-II o bloqueadores beta. Incluso fue significativamente mayor en los pacientes que estaban tratados con ambos grupos de fármacos. La mortalidad de los pacientes con terapia óptima se redujo en un 27% en el grupo tratado

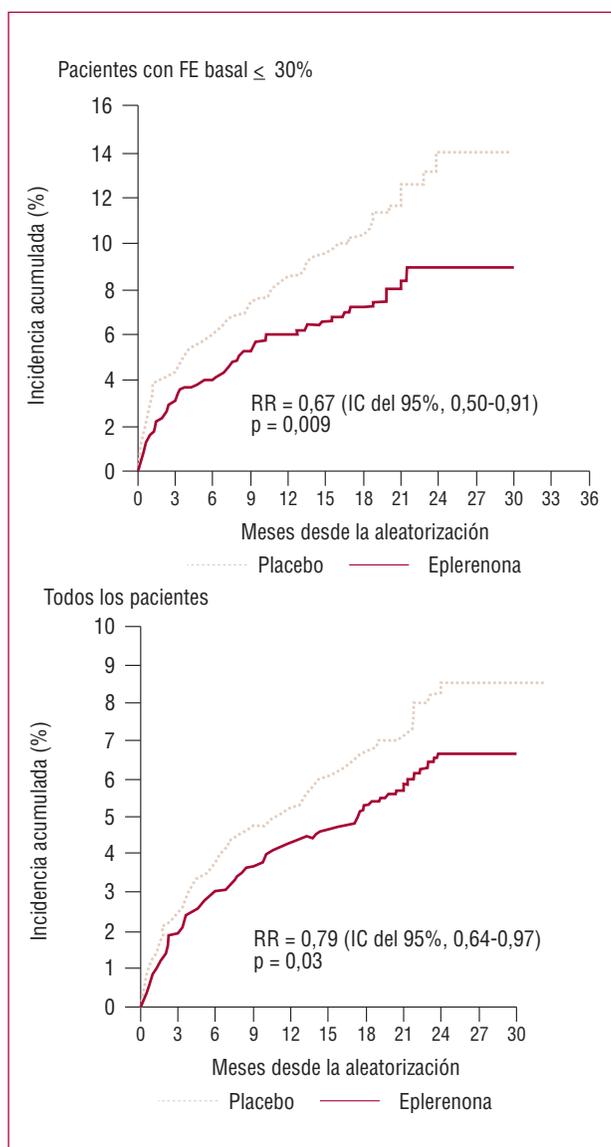
con eplerenona (RR = 0,73;  $p < 0,001$ )<sup>19</sup>. Por otra parte, se produjeron numerosos cambios de tratamiento durante el seguimiento de los pacientes y el beneficio de la eplerenona no se vio alterado por el inicio de IECA/ARA-II y/o bloqueadores beta, pero la mortalidad fue mayor en los pacientes en los que se retiró cualquiera de las medicaciones, especialmente bloqueadores beta (tabla 2). Otro aspecto importante es el que el efecto beneficioso del bloqueo selectivo de la aldosterona fue similar en los pacientes reperfundidos o no, según pudo demostrarse en un análisis del estudio<sup>20</sup>.

La principal revelación del ensayo EPHEUS es haber podido demostrar una reducción de la mortalidad añadida a la que se consigue con el tratamiento con bloqueadores beta e IECA/ARA-II. Desde los primeros estudios en los que se demostró la eficacia sobre el pronóstico del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona con IECA, se observó que los IECA bloquean la producción de angiotensina II de forma incompleta<sup>21</sup>. Hay pequeñas conversiones de angiotensina I a angiotensina II por otras vías, especialmente con dosis bajas y con tratamientos prolongados<sup>22</sup>. Por otra parte, hay una producción de angiotensina II independiente de la vía de la enzima de conversión de la angiotensina<sup>21</sup>. La producción de angiotensina II puede mantenerse en el miocardio con independencia de la



**Fig. 1.** Curvas de Kaplan-Meier correspondientes a los 2 objetivos primarios del ensayo EPHEBUS durante el seguimiento total del estudio. La parte superior corresponde a la mortalidad por cualquier causa y la parte inferior a la combinación de muerte cardiovascular y rehospitalización cardiovascular. CV: cardiovascular. Adaptado de Pitt B et al<sup>3</sup>.

supresión de la angiotensina II circulante por los IECA<sup>23</sup>. Como consecuencia, lo mismo sucede con la producción de aldosterona, originándose una reducción transitoria de los valores de aldosterona, que vuelve hasta valores basales e incluso superiores a medida que transcurre el tiempo<sup>24</sup>. Este fenómeno se denomina «escape» de la aldosterona y se ha intentado contrarrestarlo con el empleo de ARA-II. Se postuló que una supresión del efecto de la angiotensina II mediante el bloqueo selectivo de los receptores o incluso su empleo en asociación con los IECA podría ser más efectivo, tanto en la insuficiencia cardiaca posinfarto como en la insuficiencia cardiaca congestiva crónica. Los ensayos clínicos que analizaron esta posibilidad son el OPTIMAAL (Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan)<sup>25</sup> y VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction



**Fig. 2.** Curvas de Kaplan-Meier correspondientes al desarrollo de muerte súbita en el ensayo EPHEBUS, en el grupo total de pacientes (abajo) y en los pacientes con la fracción de eyección ≤ 30%.

Trial)<sup>26</sup> en el posinfarto y el Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial)<sup>27</sup> y el CHARM added (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity)<sup>28</sup> en la insuficiencia cardiaca congestiva crónica. El OPTIMAAL no pudo demostrar la superioridad de ninguno de los 2 fármacos estudiados en la insuficiencia cardiaca postinfarto, el captopril y el losartán<sup>25</sup>. En el estudio VALIANT se estudiaron 3 grupos de tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca postinfarto y/o disfunción ventricular, captopril, valsartán o la combinación de ambos. Ninguna de los 3 grupos de tratamiento demostró ninguna superioridad<sup>26</sup>. En la esfera de la insuficiencia cardiaca crónica, sin embargo, la combinación de ambos grupos farmacológicos, aunque no demostraron la reducción de

TABLA 2. Análisis de la mortalidad en el estudio EPHEUS según los cambios efectuados en los IECA y/o los bloqueadores beta a partir del día 14 hasta el final del ensayo

Subgrupo	Eplerenona	Placebo	RR	p
IECA				
No iniciado	14,6	17,1	0,837	0,005
Iniciado	11,1	10,6	1,064	0,84
No interrumpido	10,0	11,3	0,878	0,12
Interrumpido	32,5	38,3	0,793	0,013
Bloqueador beta				
No iniciado	14,2	16,9	0,872	0,004
Iniciado	16,6	15,1	1,079	0,72
No interrumpido	10,9	12,0	0,901	0,19
Interrumpido	38,6	42,6	0,837	0,09

la mortalidad por cualquier causa, sí consiguieron demostrar algún beneficio en objetivos específicos o en objetivos combinados. En el estudio Val-HeFT, por ejemplo, se estudió el efecto de añadir valsartán al tratamiento estándar frente a placebo en 5.010 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva crónica durante un seguimiento medio de 23 meses. El 93% de los pacientes estaba en tratamiento con IECA y el 35% con bloqueadores beta. La mortalidad fue similar en ambos grupos, pero el objetivo primario combinado de mortalidad y paro cardiaco, hospitalización por insuficiencia cardiaca o la necesidad de tratamiento con fármacos inotropos o vasodilatadores intravenosos durante períodos > 4 h fue significativamente menor en el grupo asignado a valsartán. En este estudio se observó que había una interacción entre el tratamiento basal del paciente y la administración del fármaco estudiado. Los pacientes que recibían IECA y bloqueadores beta basalmente presentaron un incremento significativo de la mortalidad con la adición de valsartán al tratamiento<sup>27</sup>. En el estudio CHARM-added, aunque no se demostró una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa, sí se pudo observar un beneficio en el objetivo combinado de la asociación de IECA y candesartán<sup>28</sup>. Por tanto, la eplerenona ha sido el único fármaco que ha conseguido demostrar reducción de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca postinfarto añadida a la terapia con bloqueadores beta e IECA/ARA-II.

### EFFECTO SOBRE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

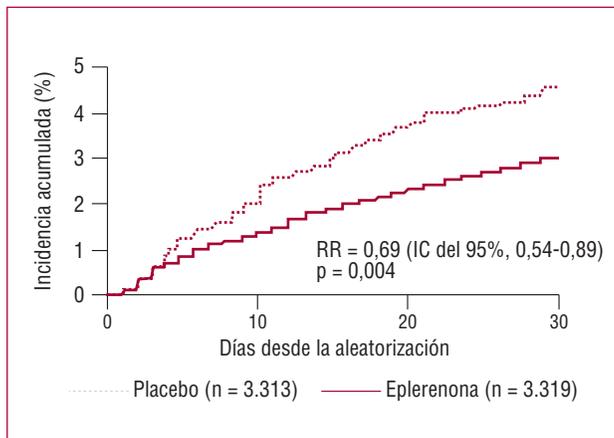
Otro hallazgo importante del estudio EPHEUS fue demostrar que no sólo se producía una reducción de la mortalidad, sino también que el tratamiento con eplerenona produjo una reducción del 15% en la necesidad de hospitalización por insuficiencia cardiaca en los pacientes tratados (RR = 0,85; p = 0,03). También se produjo una reducción significativa en la hospitalización de causa cardiaca del 13% a expensas de una re-

ducción del 23% del número de episodios de hospitalización por insuficiencia cardiaca (RR = 0,77; p = 0,002). Por otra parte, en los pacientes que precisaron ser hospitalizados por insuficiencia cardiaca, el ingreso hospitalario fue más corto en los pacientes que estaban bajo tratamiento con eplerenona, con una media de  $8,6 \pm 8,8$  días con respecto a los que recibieron placebo, cuya hospitalización media fue de  $10,3 \pm 10,3$  días (p = 0,013)<sup>29</sup>. Hubo grandes variaciones en cuanto a la duración de la hospitalización por insuficiencia cardiaca según el país, pero la reducción de la duración de ésta se produjo en todos ellos.

No todos los fármacos que han reducido la mortalidad en la insuficiencia cardiaca postinfarto han conseguido demostrar una reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. Un ejemplo claro es el tratamiento con bloqueadores beta. El estudio CAPRICORN (Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction) analizó el efecto del carvedilol en la disfunción sistólica postinfarto (fracción de eyección  $\leq 40\%$ ) con o sin insuficiencia cardiaca entre el 3 a 21 día después del infarto en pacientes tratados con IECA o con probada intolerancia a ellos<sup>30</sup>. En este estudio, la adición de bloqueadores beta al tratamiento en 1.959 pacientes produjo una reducción significativa de la mortalidad global del 23% (p = 0,031). Sin embargo, no hubo una reducción significativa en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.

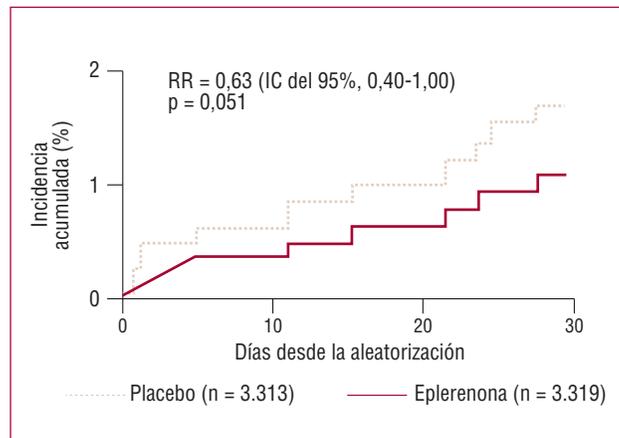
### EFFECTOS A LOS 30 DÍAS

Desde la creación de las unidades coronarias se conoce que, en el infarto agudo de miocardio, el principal predictor de mal pronóstico a corto plazo es la presencia de signos o síntomas de insuficiencia cardiaca<sup>31</sup>. A pesar de los importantes cambios en el tratamiento de los pacientes con síndrome coronario agudo, actualmente también continúa siendo el principal factor pronóstico a corto y largo plazo<sup>32</sup>. Al mismo tiempo, las complicaciones después del infarto se producen con mayor frecuencia cuanto más próximo se esté en el



**Fig. 3.** Curvas de Kaplan-Meier correspondientes a la muerte por cualquier causa a los 30 días en el ensayo EPHEsus. Adaptado de Pitt B et al<sup>34</sup>.

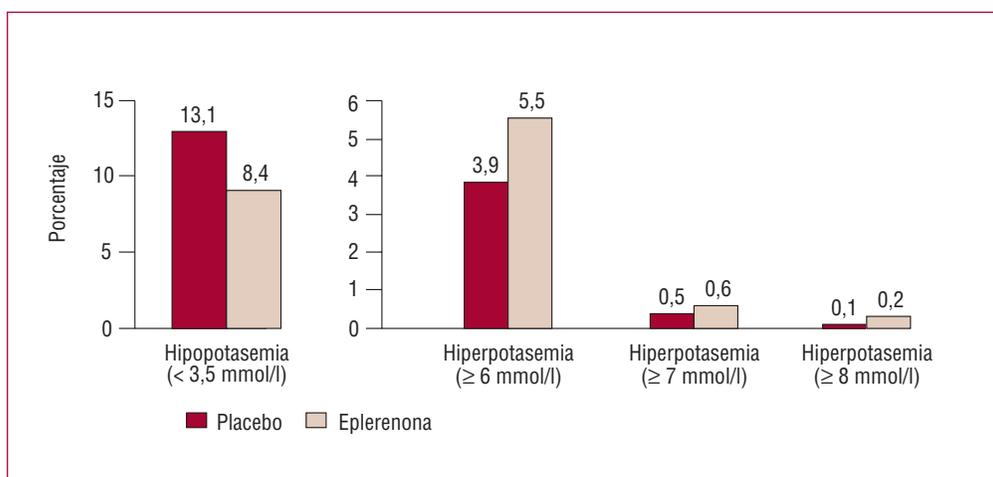
momento agudo (fig. 3)<sup>33</sup>. Por lo tanto, cualquier medida útil debería ser más favorable cuanto más precozmente fuese aplicada. Como se ha mencionado con anterioridad, en el estudio EPHEsus se incluyó a pacientes a partir de las 48 h del infarto. El análisis de los resultados a 30 días permitiría aclarar las dudas sobre el efecto de la precocidad del tratamiento, así como algunos aspectos sobre el impacto precoz de la instauración del tratamiento<sup>34</sup>. En este análisis se observó que el efecto de la eplerenona fue muy favorable a los 30 días, con una reducción de la mortalidad por cualquier causa del 31% ( $p = 0,004$ ) (fig. 3). En cuanto al efecto sobre el objetivo coprimario de mortalidad cardiovascular o rehospitalización por causa cardiovascular, resultó ser del 8,6% en el grupo tratado activamente con eplerenona, frente a un 9,9% en el grupo asignado a placebo con tendencia a la significación estadística ( $p = 0,07$ ). El efecto sobre el componente de la mortalidad de causa cardiovascular aisladamente de este objetivo coprimario se redujo de forma significativa un 32% ( $p = 0,003$ ). Sin embargo, no lo fue la rehospitalización, probablemente por el escaso tiempo para que ésta pueda haberse producido. En la muerte cardiovascular, la muerte súbita ocurrió en una proporción pequeña, pero fue menor en el grupo asignado a fármaco activo (0,9%) que en el grupo tratado con placebo (1,4%), lo que implica una reducción del 37%, que se encuentra en el límite de la significación estadística ( $p = 0,051$ ) (fig. 4). En los pacientes con fracción de eyección  $\leq 30\%$ , la reducción de la muerte súbita fue del 58%<sup>35</sup>. Es necesario destacar que, durante este período, el tratamiento prestablecido por protocolo fue de una dosis exclusivamente de 25 mg/día que pudo ser aumentada a 50 mg/día después de los 30 días. Por otra parte, la reducción de la mortalidad global se produjo de manera muy precoz, ya que a partir de los 10 días de tratamiento las curvas de mortalidad divergen de forma significativa.



**Fig. 4.** Curvas de Kaplan-Meier correspondientes a la muerte súbita a los 30 días en el ensayo EPHEsus. Adaptado de Pitt B et al<sup>34</sup>.

La preocupación teórica sobre el bloqueo precoz de la aldosterona en el postinfarto, con su posible interferencia con la reparación de área infartada y que esto pudiera predisponer a la posterior aparición de rotura cardíaca o a la formación de aneurismas queda despejada. Sin embargo, hay alguna evidencia experimental de que el momento de la evolución en el que se interfiere con el depósito de fibrina podría influir en el pronóstico. Los antagonistas de los receptores de la endotelina, en el infarto experimental, han demostrado que pueden producir un efecto diferente según el momento de la administración después del infarto, con un efecto deletéreo cuando se administran precozmente<sup>36</sup> y beneficioso cuando se instauran de manera tardía<sup>37</sup>. En el caso del bloqueo de la aldosterona, no hay ninguna evidencia experimental y clínica que sostenga la hipótesis de que el bloqueo precoz de los receptores de la aldosterona en el postinfarto ejerza algún efecto perjudicial. Por el contrario, hay datos experimentales y clínicos que apoyan que la introducción del bloqueo de la aldosterona debe de realizarse lo más precozmente posible, ya que el beneficio es especialmente manifiesto en los primeros días de la evolución. Es posible incluso que el efecto favorable del bloqueo de la aldosterona se haya visto atenuado en el ensayo EPHEsus, si se tiene en cuenta que, en el estudio, el momento de inicio del tratamiento fue a los 7,3 días de promedio.

Hay posibles explicaciones que pueden justificar la precocidad de este efecto. Sin embargo, probablemente estén involucrados diversos mecanismos. Por ejemplo, se conoce que el fenómeno conocido como remodelado eléctrico es evidente dentro de la primera semana del postinfarto y precede a la hipertrofia de los miocitos<sup>38</sup>. Hayashi et al<sup>39</sup> han demostrado en 134 pacientes con un primer infarto anterior que recibieron angioplastia primaria y tratados con IECA con o sin bloqueadores beta que el bloqueo precoz de los receptores de aldosterona (200 mg intravenosos de canrenoa-



**Fig. 5.** Porcentaje de pacientes que presentaron hipopotasemia e hiperpotasemia en sus diferentes grados durante la evolución en el ensayo EPHEUS. Adaptado de Pitt B et al<sup>3</sup>.

to, seguidos de 25 mg de espironolactona oral) producían a los 30 días un efecto beneficioso sobre el remodelado ventricular izquierdo, con mejoría de la fracción de eyección y menor volumen telediastólico ventricular. También pudieron demostrar una menor extracción de aldosterona por parte del miocardio y una reducción en la formación miocárdica de colágeno. Di Pascuale et al<sup>40</sup>, en otro ensayo clínico reciente estudiaron el efecto sobre el remodelado de la administración precoz de canrenoato intravenoso durante 72 h (1 mg/h), seguido de 25 mg/día frente a placebo en un grupo de 510 pacientes con primer episodio de infarto anterior. En este estudio, todos fueron tratados con captopril, el 90% con perfusión y el 49% con bloqueadores beta. A los 90 días había diferencias significativas en la fracción de eyección, que fue mayor en el grupo de canrenoato, así como un menor volumen telesistólico ventricular. Estas diferencias se mantenían hasta el seguimiento de 180 días. El bloqueo de los receptores de la aldosterona mejora la captación miocárdica de noradrenalina y produce un descenso de los valores plasmáticos de noradrenalina, lo que produce un acortamiento del intervalo QT y una disminución de las arritmias ventriculares<sup>41</sup>. Por otra parte, el bloqueo de la aldosterona mejora precozmente en el postinfarto la función de los barorreceptores y la variabilidad de la frecuencia cardíaca<sup>42,43</sup>. Estos mecanismos, entre otros, podrían estar implicados en la reducción precoz de la mortalidad y la muerte súbita, lo que aconsejaría la instauración precoz del tratamiento.

## EFFECTOS SECUNDARIOS

El efecto secundario más frecuente del tratamiento con los antagonistas no selectivos de la aldosterona, como la espironolactona, es la ginecomastia y/o la

mastodinia que, cuando son empleados en dosis bajas, pueden llegar a ser del 10%<sup>2</sup>. En el estudio EPHEUS, la incidencia de ginecomastia en varones fue del 0,5% en el grupo de eplerenona y del 0,6% en el grupo de placebo. Por otra parte, la incidencia de impotencia fue del 0,9% en ambos grupos. En las mujeres, la incidencia de mastodinia fue del 0,1 y el 0,3% en el grupo de eplerenona y placebo, respectivamente. Cabe destacar que en el grupo de eplerenona hubo menos complicaciones respiratorias (el 22% en el grupo de eplerenona y el 24,3% en el de placebo;  $p = 0,03$ ), lo que probablemente traduce la menor incidencia de insuficiencia cardíaca e incluso ha reducido la tasa de neumonías (el 2,8 y el 3,7% en los grupos de eplerenona y placebo, respectivamente;  $p = 0,03$ ). Sin embargo, en el grupo tratado con eplerenona hubo un incremento significativo de molestias gastrointestinales. Las diferentes complicaciones se enumeran extensamente en el capítulo dedicado a la farmacología de la eplerenona.

La principal complicación del estudio relacionada con el tratamiento fue la hiperpotasemia. Se desarrolló hiperpotasemia con valores de potasio  $\geq 6$  mmol/l en el 5,5% de los pacientes tratados con eplerenona y en el 3,9% de los tratados con placebo ( $p = 0,002$ ). Las hiperpotasemias con valores  $\geq 7$  mmol/l fueron del 0,6 y el 0,5%, e hiperpotasemias con valores  $\geq 8$  mmol/l del 0,2 y el 0,1% en los grupos de eplerenona y placebo, respectivamente (fig. 5). Cuanto menor fue el aclaramiento de creatinina, mayor fue la probabilidad de desarrollar hiperpotasemia. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina basal calculado a partir de la creatinina plasmática  $< 50$  ml/min, la incidencia de hiperpotasemia grave fue del 10,1% en el grupo de eplerenona, mientras que solamente fue del 5,9% en el grupo de placebo ( $p = 0,006$ ). Por el contrario, en el grupo de eplerenona se produjo una menor incidencia de

hipopotasemia < 3,5 mmol/l (el 8,4 frente al 13,1% en el grupo de eplerenona y placebo, respectivamente; < 0,001). También hubo menor incidencia de hipoglucemia en el grupo tratado con eplerenona. A lo largo del estudio se produjo un incremento de los valores de creatinina que fue significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con eplerenona (0,02 mg/dl en el grupo de placebo y 0,06 mg/dl en el de eplerenona;  $p < 0,001$ ).

## ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO

Los recursos sanitarios son necesariamente limitados. Por lo tanto, los estudios farmacoeconómicos pueden resultar útiles en la toma de decisiones para la asignación de los recursos, y cada vez adquieren mayor relevancia. La mayoría de los estudios farmacoeconómicos tienen varias limitaciones cuando son aplicados a poblaciones diferentes de las que se toman los datos y a países diversos, con desiguales costes y diferente prevalencia de las enfermedades. Pero también es cierto que no recurrir a la información que nos ofrecen supone renunciar a aspectos técnicos objetivos que podrían tener peso a la hora de la asignación de recursos. De las unidades farmacoeconómicas disponibles, las únicas que permiten comparar diferentes áreas terapéuticas son los años de vida ganados (AVG) y los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Estas son, por tanto, las únicas unidades en las que hay intentos para establecer un límite generalizable, que determine cuándo una estrategia es eficiente o coste-efectiva. Cuando se evalúan medicamentos o tecnologías que producen mejores resultados clínicos pero con costes asociados más elevados, es necesario definir cuándo un beneficio extra compensa su coste adicional. Los límites generalmente se establecen de forma heterogénea y arbitraria: *a*) a partir de recomendaciones efectuadas por los autores, y *b*) por aproximación al coste de técnicas cuya financiación nadie cuestiona (la diálisis en los pacientes con insuficiencia renal terminal, etc.). Así, en Estados Unidos, una intervención sanitaria presenta una relación coste-efectividad aceptable si el coste adicional de cada AVAC ganado es < 50.000 dólares e inaceptable cuando supera los 100.000 dólares por AVAC. En Europa, los valores oscilan dependiendo del país. En el Reino Unido están entre 33.000 y 50.000 €. En nuestro país este es un tema aún no resuelto. En una revisión publicada en el año 2002, los autores hicieron una propuesta para el rango de valor umbral para que un nuevo medicamento pueda ser considerado coste-efectivo, y se ha establecido en 30.000 € por AVAC y 25.000 € por AVG<sup>44</sup>.

En este sentido, se ha realizado un análisis farmacoeconómico del empleo de eplerenona en la insuficiencia cardíaca postinfarto que ha sido publicado recientemente<sup>45</sup>. Es necesario considerar que el análisis está realizado de acuerdo con los costes de Estados Unidos

y la mortalidad calculada para ese país, pero también se debe tener en cuenta que en el estudio EPHEsus el 4,2% de los pacientes fueron españoles, dentro de los 37 países que participaron. En este análisis farmacoeconómico, solamente se han considerado los costes derivados del tratamiento, los costes de hospitalizaciones, los fármacos y el procedimiento extrahospitalario. No fue posible calcular los costes indirectos derivados, por ejemplo, de la pérdida de productividad o ayudas. La esperanza de vida se calculó con el Framingham Heart Study<sup>46</sup>, la base de datos de Saskatchewan Health<sup>47</sup> y el Worcester Heart Attack Registry<sup>48,49</sup>. El incremento del coste fue de 13.718 dólares por año de vida ganado según el cálculo de Framingham. Si la estimación se realiza según Saskatchewan, el coste por AVG es 21.876 dólares, mientras que si se basa en la estimación de Worcester, el índice de coste-efectividad es de 10.402 dólares. También se han realizado estudios similares y se han calculado los costes en Alemania, donde han oscilado entre 6.956 y 14.628 €<sup>50</sup>.

El coste por año de vida ganado es equiparable al de otras terapias estándar en esta situación clínica. El índice de coste-efectividad es ligeramente superior al del clopidogrel en el síndrome coronario agudo<sup>51</sup>, pero es similar a los IECA<sup>52</sup> y los bloqueadores beta. Sin embargo, es muy inferior al de otras terapias comúnmente aceptadas, como el empleo de desfibriladores implantables en prevención secundaria de resucitados de muerte súbita extrahospitalaria, donde el coste por año de vida ganado calculado en comparación con la amiodarona es de 40.000 dólares<sup>53</sup>.

Por lo tanto, el empleo de eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca postinfarto reduce la mortalidad, la muerte súbita y la rehospitalización por insuficiencia cardíaca. La instauración del tratamiento debe de ser lo más precozmente posible, cuando la estabilidad del paciente lo permite. El bloqueo de los receptores de aldosterona es seguro, pero deben realizarse controles frecuentes de las concentraciones de potasio plasmático, ya que hay un incremento del riesgo de hiperpotasemia. Esta precaución debe extremarse en presencia de ligera insuficiencia renal. El beneficio es añadido al de la terapia estándar. El incremento del coste de este tratamiento tiene una buena relación coste-efectividad según los estándares actuales de nuestro país.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Eaton LW, Weiss JL, Bulkley BH, Garrison JB, Weisfeldt ML. Regional cardiac dilatation after acute myocardial infarction: recognition by two-dimensional echocardiography. *N Engl J Med.* 1979;300:57-62.
2. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.

3. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-21.
4. Borghi C, Boschi S, Ambrosioni E, Melandri G, Branzi A, Maggioni B. Evidence of a partial escape of renin-angiotensin-aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction treated with ACE inhibitors. *J Clin Pharmacol.* 1993;33:40-5.
5. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
6. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med.* 1992;327:669-77.
7. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* 1993;342:821-28.
8. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1995;333:1670-6.
9. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velázquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349:1893-906.
10. 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;9:145-9.
11. Pitt B, Williams G, Remme W, Martínez F, López-Sendón J, Zannad F, et al The EPHESES trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2001;15:79-87.
12. A dose-ranging study of eplerenone versus placebo and spironolactone in patients with symptomatic heart failure. G.D. Searle & Co., Protocol No. IE3-97-02-011, 21 de mayo de 1997.
13. Efficacy and safety evaluation of a range of doses of SC-66110 in the treatment of mild to moderate hypertension. G.D. Searle&Co., Protocol No. EE3-96-02-010; Report No. EE3-99-06-010, 8 enero de 1999.
14. Garthwaite SM, McMahon EG. The evolution of aldosterone antagonists. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;217:27-31.
15. English KM, Mandour O, Steeds RP, Diver MJ, Jones TH, Chaner KS. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur Heart J.* 2000;21:890-4.
16. Ward MR, Kanellakis P, Ramsey D, Funder J, Bobik A. Eplerenone suppresses constrictive remodeling and collagen accumulation after angioplasty in porcine coronary arteries. *Circulation.* 2001;104:467-72.
17. Struthers A. Aldosterone and artery compliance in heart failure. *Eur Heart J.* 1998;19:1273.
18. Takai S, Jin D, Muramatsu M, Kirimura K, Sakonjo H, Miyazaki M. Eplerenone inhibits atherosclerosis in nonhuman primates. *Hypertension.* 2005;46:1135-9.
19. Zannad F. Angiotensin-converting enzyme inhibitor and beta-blocker effects on the efficacy of eplerenone (EPHESES). Presentado en el ESC Congress 2003; 30 de agosto - 3 de septiembre de 2003; Viena, Austria. Clinical Trial Update II: Heart Failure, Presentación #2458.
20. Anderson JL, Dietz R, Nicolau JC, Goleen L, Chu TC, Pitt B. The impact of reperfusion status on the efficacy of eplerenone: results from EPHESES. *Circulation.* 2004;110:III513.
21. Wolny A, Clozel JP, Rein J, Mory P, Vogt P, Turino M, et al. Functional and biochemical analysis of angiotensin II-forming pathways in the human heart. *Circ Res.* 1997;80:219-27.
22. Tang WH, Vagelos RH, Yee YG, Benedict CR, Willson K, Liss CL, et al. Neurohormonal and clinical responses to high- versus low-dose enalapril therapy in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:70-8.
23. Van Kats JP, Danser AH, Van Meegen JR, Sassen LM, Verdouw PD, Schalekamp MA. Angiotensin production by the heart: a quantitative study in pigs with the use of radiolabeled angiotensin infusions. *Circulation.* 1998;98:73-81.
24. 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;91:457-65.
25. Dickstein K, Kjekshus J. OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan.* *Lancet.* 2002;360:752-60.
26. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velázquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349:1893-906.
27. 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;345:1667-75.
28. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003;362:767-71.
29. Gheorghade M, Kruun H, Chu TC, Patín R, Pitt B. Concurrent treatment with eplerenone and standard HF therapy reduces the duration of heart failure hospitalization in patients with post acute myocardial infarction heart failure. *Circulation.* 2004;110:III-519.
30. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001;357:1385-90.
31. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967;20:457-64.
32. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation.* 2004;109:494-9.
33. Mark DB, Jones RH. The national clinical practice guidelines for instable angina. En: Califf RM, Mark DB, Wagner GS, editors. *Acute coronary care.* St. Louis: Mosby; 1995. p. 503-23.
34. Pitt B, White H, Nicolau J, Martínez F, Gheorghade 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;46:425-31.
35. Pitt B. Sudden death in patients with myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2005;353:1294.
36. Nguyen QT, Cernacek P, Sirois MG, Calderone A, Lapointe N, Stewart DJ, et al. Long-term effects of nonselective endothelin A and B receptor antagonism in postinfarction rat: importance of timing. *Circulation.* 2001;104:2075-81.
37. Sakai S, Miyauchi T, Kobayashi M, Yamaguchi I, Goto K, Sugishita Y. Inhibition of myocardial endothelin pathway improves long-term survival in heart failure. *Nature.* 1996;384:353-5.
38. Perrier E, Kerfant BG, Lalevee N, Bideaux P, Rossier MF, Richard S, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism prevents the electrical remodeling that precedes cellular hypertrophy after myocardial infarction. *Circulation.* 2004;110:776-83.

39. Hayashi M, Tsutamoto 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;107:2559-65.
40. Di Pasquale P, Cannizzaro S, Scalzo S, Parrinello G, Fasullo S, Giambanco F, et al. Effects of canrenoate plus angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin-converting enzyme inhibitors alone on systolic and diastolic function in patients with acute anterior myocardial infarction. *Am Heart J*. 2005;150:919.
41. Fraccarollo D, Galuppo P, Hildemann S, Christ M, Ertl G, Bauersachs J. Additive improvement of left ventricular remodeling and neurohormonal activation by aldosterone receptor blockade with eplerenone and ACE inhibition in rats with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1666-73.
42. Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog. *Hypertension*. 1994;24:571-5.
43. 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;35:30-4.
44. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit*. 2002;16:334-43.
45. Weintraub WS, Zhang Z, Mahoney EM, Kolm P, Spertus JA, Caro J, et al. Cost-effectiveness of eplerenone compared with placebo in patients with myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure. *Circulation*. 2005;111:1106-13.
46. Peeters A, Mamun AA, Willekens F, Bonneux L. A cardiovascular life history: a life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort. *Eur Heart J*. 2002;23:458-66.
47. Downey W, Beck P, McNutt M, Stang MR, Osei W, Nichol J. Health databases in Saskatchewan. En: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*. 3<sup>rd</sup> ed. Chichester: Wiley; 2000. p. 325-45.
48. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. A two-decades (1975 to 1995) long experience in the incidence, in-hospital and long-term case-fatality rates of acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1533-9.
49. Spencer FA, Meyer TE, Goldberg RJ, Yarzebski J, Hatton M, Lessard D, et al. Twenty year trends (1975-1995) in the incidence, in-hospital and long-term death rates associated with heart failure complicating acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1378-87.
50. Kvasz M, Zhang Z, Lenz C, Mundhenke M, Weintraub WS. Cost-effectiveness evaluation of eplerenone in patients with heart failure following AMI in Germany. *Value in Health*. 2005;8:264.
51. Latour-Pérez J, Navarro-Ruiz A, Rídao-López M, Cervera-Montes M. Using clopidogrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients: a cost-utility analysis in Spain. *Value Health*. 2004;7:52-60.
52. Tsevat J, Duke D, Goldman L, Pfeffer MA, Lamas GA, Soukup JR, et al. Cost-effectiveness of captopril therapy after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:914-9.
53. Owens DK, Sanders GD, Harris RA, McDonald KM, Heidenreich PA, Dembitzer AD, et al. Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators relative to amiodarone for prevention of sudden cardiac death. *Ann Intern Med*. 1997;126:1-12.