



 [IMPRIMIR](#)



10 ENE 11 | [Efectos inmediatos](#)

Efectos beneficiosos de la Eplerenona en el período precoz posterior al infarto agudo de miocardio

La eplerenona, un antagonista de los receptores de aldosterona, demostró reducir significativamente la mortalidad en los primeros 30 días posteriores a un infarto de miocardio en los pacientes con disfunción sistólica ventricular.

Introducción

La presencia de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40% al poco tiempo de un infarto agudo de miocardio (IAM), con signos clínicos de insuficiencia cardíaca (IC) o sin ellos, se asocia con una incidencia relativamente elevada de mortalidad e internaciones por IC. Los pacientes con signos clínicos de IC tienen un riesgo 3 a 4 veces mayor de muerte intrahospitalaria y 55% mayor de fallecer dentro de los 30 días posteriores al IAM que aquellos sin signos de IC. Esto destaca la importancia de las intervenciones precoces en el IAM.

Para evaluar el impacto de la eplerenona en la mortalidad precoz próxima, los autores analizaron los resultados a los 30 días de la aleatorización del Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). Este estudio demostró que la eplerenona, un antagonista selectivo del receptor de aldosterona, reduce la mortalidad por todas las causas en un 15% ($p = 0.008$) y el criterio de valoración combinado de mortalidad cardiovascular (CV)/internación CV en un 13% ($p = 0.002$) a lo largo de 16 meses, cuando se agrega al tratamiento tradicional del IAM en pacientes con FEVI < 40% y signos de IC.

Métodos

El estudio EPHESUS fue internacional, multicéntrico, a doble ciego y aleatorizado, e incluyó 6 632 pacientes con IAM complicado con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI), definida por FEVI < 40% por ecocardiograma, angiografía con radioisótopos o angiografía del ventrículo izquierdo, y signos clínicos de IC, como la presencia de rales pulmonares, congestión venosa pulmonar en la radiografía o auscultación de un tercer ruido. Los hallazgos de IC podían ser transitorios y aparecer en cualquier momento a partir de producido el IAM, y no necesariamente estar presentes al momento de la aleatorización. En el caso de los pacientes con diabetes, sólo se requirió la demostración de una FEVI < 40%. Los participantes fueron aleatorizados entre los 3 y 14 días luego del IAM para recibir eplerenona ($n = 3\ 319$) o placebo ($n = 3\ 313$), además del tratamiento tradicional. Se excluyeron los sujetos con concentraciones séricas de potasio > 5 mmol/l o de creatinina > 2.5 mg/dl. La eplerenona se inició en dosis de 25 mg/día, que se aumentó a las 4 semanas a 50 mg/día, siempre que los niveles de potasio estuviesen por debajo de 5 mmol/l. Los resultados del análisis aquí presentado corresponden al período en el que se emplearon dosis de 25 mg/día.

Los criterios principales de valoración fueron el tiempo transcurrido hasta la muerte por todas las causas y el criterio combinado de tiempo transcurrido hasta la muerte por causas CV o internación por eventos CV. Los eventos CV comprendieron IC, IAM recurrente, accidente cerebrovascular y arritmias ventriculares. Los criterios secundarios de valoración, valorados a los 30 días de tratamiento, fueron la mortalidad CV, la muerte súbita cardíaca y la internación fatal o no fatal por IC.

Resultados

Las características iniciales de todos los participantes del EPHESUS fueron similares; la media de edad fue de 64 años, la FEVI media, del 33%, y la mayoría (90%) era de raza blanca y de sexo masculino (71%). El tiempo promedio entre el IAM y la aleatorización fue de 7.3 días en ambos grupos. Alrededor del 65% de los pacientes fueron clasificados como clase II de Killip al momento de la aleatorización; el 90% tenía signos de IC (el 100% de los pacientes diabéticos no los presentaban). Los tratamientos tradicionales para el IAM implementados en todos los participantes comprendieron los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) en el 87%, beta bloqueantes en el 75%, diuréticos en el 60%, aspirina en el 88% y estatinas en el 47%. En ambos grupos, el 45% de los pacientes recibió tratamientos de reperfusión coronaria. En aproximadamente el 73%, el IAM índice fue el primero, la mayoría de tipo Q (71%). Se registraron antecedentes de IC sólo en el 14% de los individuos tratados con eplerenona y en el 15% de los que recibieron placebo.

A los 30 días, la eplerenona redujo significativamente el riesgo del criterio principal de valoración de mortalidad por todas las causas. Se registraron 107 fallecimientos (3.2%) entre los sujetos tratados con eplerenona y 153 (4.6%) entre los que recibieron placebo, lo que implica una reducción de riesgo del 31% con el fármaco en estudio (intervalo de confianza del 95% [IC]: 0.54 a 0.89; $p = 0.004$). El criterio combinado de mortalidad CV/internaciones por causas CV se produjo en 287 pacientes (8.6%) tratados con eplerenona y en 329 (9.9%) asignados a placebo, lo que implica una reducción del riesgo con la droga activa del 13% (IC: 0.74 a 1.01; $p = 0.074$). En relación con el criterio secundario de valoración de mortalidad CV, la eplerenona se asoció con la disminución del riesgo relativo del 32% (IC: 0.53 a 0.88; $p = 0.003$). La causa de mortalidad CV más frecuente después del IAM fue la muerte súbita cardíaca, que se verificó en 30 pacientes (0.9%) tratados con eplerenona y en 47 (1.4%) que recibieron placebo, lo que resulta en una reducción del riesgo del 37% con la droga en estudio ($p = 0.051$). El riesgo relativo de internaciones fatales o no fatales por IC disminuyó un 18% con eplerenona, aunque la reducción no fue significativa ($p = 0.106$). Al realizar el análisis por subgrupos predefinidos (por características demográficas iniciales, características clínicas y tratamiento recibido), las reducciones logradas con eplerenona se mantuvieron.

En cuanto a la seguridad, hubo una cantidad similar de participantes de ambos grupos que interrumpieron el tratamiento por eventos adversos (139 con placebo y 134 con eplerenona). En este período, el 49% del grupo asignado a placebo y el 48% del grupo tratado con eplerenona presentaron al menos un evento adverso ($p = 0.29$). La mayoría apareció en menos del 1% de los pacientes; estos eventos comprendieron hipopotasemia en 4 (0.12%) pacientes tratados con placebo y en 7 (0.21%) del grupo de eplerenona ($p = 0.548$), e hiperpotasemia en 15 (0.45%) y 23 (0.69%), respectivamente ($p = 0.254$). Los niveles de potasio a los 30 días aumentaron en 0.17 mmol/l en el grupo que recibió placebo y en 0.24 mmol/l en el grupo tratado con eplerenona ($p < 0.001$); la concentración promedio de potasio a las 4 semanas de la aleatorización fue de 4.47 mmol/l y 4.54 mmol/l, respectivamente. Los beneficios observados sobre la mortalidad por todas las causas luego del tratamiento con eplerenona no difirieron según los pacientes tuvieran niveles medios de potasemia por encima de 4 mmol/l o por debajo de ese valor.

A los 30 días, los pacientes asignados a placebo presentaron aumentos significativos en la presión arterial sistólica y diastólica (4 ± 0.4 mm Hg y 2.9 ± 0.2 mm Hg, respectivamente) en comparación con los tratados con eplerenona (2.4 ± 0.4 mm Hg y 1.7 ± 0.2 mm Hg, en el mismo orden; $p = 0.001$ para la presión sistólica y $p = 0.008$ para la diastólica). Las variaciones en la frecuencia cardíaca en ambos grupos a los 30 días fueron similares, con descensos de 4 ± 0.3 latidos/min en los sujetos asignados a placebo y de 4.3 ± 0.3 latidos/min en los tratados con eplerenona ($p > 0.2$).

Discusión

En este análisis, los autores demostraron que la dosis de 25 mg/día de eplerenona redujo significativamente la mortalidad por todas las causas en un 31% ($p = 0.004$) y la mortalidad CV en un 32% ($p = 0.003$) dentro de los 30 días posteriores al IAM. La importancia de estos hallazgos reside en que el 25% de las defunciones totales producidas entre los sujetos que recibieron placebo en los 16 meses de seguimiento del estudio EPHEMUS tuvieron lugar dentro de esos primeros 30 días. La eplerenona también redujo la frecuencia de muerte súbita cardíaca en un 37% ($p = 0.051$). Hubo una disminución no significativa del 13% ($p = 0.074$) en el criterio de valoración combinado de mortalidad CV/internaciones CV, y del 18% ($p = 0.106$) en las internaciones fatales o no fatales por IC dentro de esos primeros 30 días. La reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas relacionada con la eplerenona pareció producirse precozmente, a los 10 días de la aleatorización, y se mantuvo a lo largo de los 16 meses de seguimiento del estudio original. La reducción de la mortalidad con el fármaco se observó tanto en pacientes tratados con IECA o ARA II y un beta bloqueante, como en aquellos con "tratamiento óptimo", con IECA o ARA II, beta bloqueantes, aspirina, estatinas y reperfusión coronaria.

La aspirina, la reperfusión coronaria, los IECA, los beta bloqueantes y las estatinas parecen ser más eficaces al implementarse en las primeras horas posteriores a un IAM. Hay datos que indican que un bloqueante de los receptores de la aldosterona puede usarse en forma segura dentro de las 24 horas del IAM, lo que conlleva beneficios precoces en términos de la remodelación ventricular. Un estudio previo señaló que el bloqueo de los receptores de aldosterona es eficaz para evitar la remodelación ventricular y la formación de colágeno miocárdico al administrarse en las 24 horas posteriores al IAM luego de la angioplastia primaria, sin provocar hipotensión sustancial en combinación con IECA, ARA II o beta bloqueantes.

Una preocupación inicial en relación con los ARA administrados en las etapas tempranas del IAM fue que su capacidad de evitar la formación de colágeno miocárdico afectase la cicatrización del área infartada y predispusiese a la ruptura cardíaca o a la aparición de un aneurisma; sin embargo, hubo estudios que desestimaron estas consecuencias. Es posible que el efecto beneficioso de la eplerenona se haya subestimado porque la aleatorización posterior al IAM se efectuó a los 7.3 días del evento, el intervalo de mayor mortalidad.

Las explicaciones de la reducción de la mortalidad por todas las causas observada con la eplerenona seguramente son múltiples. El bloqueo temprano de los receptores de aldosterona puede evitar la remodelación eléctrica del miocardio asociada con la muerte súbita cardíaca.

La importancia de la reducción de la remodelación ventricular radica en que ésta se vincula con la activación de

neurohormonas como angiotensina II, aldosterona, endotelina y noradrenalina, además de otras citoquinas y factores de crecimiento, así como con la producción de especies reactivas de oxígeno, apoptosis y formación de colágeno. Los antagonistas de la aldosterona acortan el intervalo QT y reducen la frecuencia de arritmias ventriculares, mejoran la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la función de los barorreceptores y disminuyen la actividad del sistema nervioso simpático.

Diversos estudios recientes señalaron el alto riesgo del período temprano posterior a un IAM. Si bien la incidencia de mortalidad total, muerte CV y muerte súbita cardíaca aparece en este período, estos eventos pueden producirse en cualquier momento posterior, especialmente en los pacientes en los que permanece la DSVI. Es por ello que resulta interesante la opción de administrar eplerenona precozmente en aquellos pacientes con DSVI y signos de IC, y continuar su uso en combinación con IECA o ARA II y un beta bloqueante.

 [IMPRIMIR](#)



Todos los derechos reservados | Copyright 1997-2011