

Pregunta 7: En adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida ($\leq 40\%$) estadio C, ¿se debería usar antagonistas del receptor de mineralocorticoides para el manejo de la enfermedad?

Conceptos previos:

Por mucho tiempo, ha sido un tema de interés el rol del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en la remodelación cardíaca y progresión de la insuficiencia cardíaca (55). Aunque la activación del SRAA, puede ser compensatoria en las primeras etapas de la enfermedad, la activación a largo plazo es desadaptativa. Es así que el efecto de la exposición crónica a la aldosterona, como producto final del SRAA, se asocia a fibrosis cardíaca, retención de sodio y otras vías que contribuyen a los trastornos hemodinámicos y anatómicos de la insuficiencia cardíaca (56, 57).

Debido a lo antes mencionado, es racional pensar que bloquear la acción de la aldosterona podría ser uno de los mecanismos adicionales a través del cual se lograría evitar la progresión de la insuficiencia cardíaca.

En los últimos años, varios estudios han investigado si la terapia con los antagonistas de receptores de mineralocorticoides (ARM) daría lugar a beneficios clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sintomáticos (estadio C) con fracción de eyección (FE) reducida (57). No obstante, se debe tener en cuenta que los ARM podrían agregar un riesgo potencial de eventos adversos al ser indicados concomitantemente con otros fármacos que afectan el SRAA, incluidos trastornos electrolíticos (particularmente hiperkalemia), hipotensión y afectación renal (58).

Las dudas sobre los beneficios del uso de ARM y las inquietudes sobre sus posibles efectos adversos e interacción con otros medicamentos que son parte del manejo de un paciente en insuficiencia cardíaca crónica con FE reducida han llevado a evaluar la evidencia clínica disponible para valorar su eficacia.

El GEG consideró importante conocer los efectos del uso de los ARM en términos de mortalidad, hospitalización y eventos adversos como parte de la terapia de insuficiencia cardíaca crónica en estadio C con FE reducida.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
7	Adultos con insuficiencia cardíaca crónica estadio C, con Fracción de Eyección reducida (< 40%)	Terapia estándar + Antagonistas de mineralocorticoides (ARM) / Terapia estándar + Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Mortalidad cardiovascular • Hospitalizaciones por todas las causas. • Eventos adversos: Hiperkalemia, hipotensión, deterioro de función renal, ginecomastia.

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró las RS de NICE 2018 (59) y Berbenetz 2016 (60), que mejor respondían la pregunta. Además, se encontró el ECA de Pitt 2003 (61), el cual no fue incluido en la RS de NICE; sin embargo, abarca una población específica de pacientes en insuficiencia cardíaca con FE reducida que el GEG consideró importante tomar en cuenta. A continuación, se resumen las características de las RS y el ECA mencionados:

Revisiones sistemáticas

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
NICE (2018)	14/16	Diciembre 2017	4	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas. • Hospitalización por todas las causas. • Eventos adversos: Hiperkalemia, Cambio en creatinina, cambio en TFG(e), hipotensión, ginecomastia.
Berbenetz (2016)	6/16	Enero 2005	11	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad cardiovascular • Mortalidad por todas las causas. • Hospitalización por causa cardíaca. • Eventos adversos: Hiperkalemia.

Ensayos Clínicos Aleatorizados

ECA	Población (n)	Intervención / Comparador	Desenlaces	Riesgo de sesgo global
Pitt (2003) EPHEBUS	Pacientes con infarto agudo de miocardio (3 a 14 días post evento) con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca (FE ≤ 40%) N = 6642	Eplerenona / Placebo * Todos recibían terapia médica óptima, que podría incluir inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina, diuréticos y beta bloqueadores, así como terapia de reperfusión coronaria.	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas. • Mortalidad por causa cardiovascular • Hospitalización por cualquier causa. • Hospitalización por evento cardiovascular. • Eventos adversos 	Bajo

Resumen de la evidencia:

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia la RS de NICE 2018, debido a que fue la que contó con adecuada calidad metodológica reflejada en el puntaje de AMSTAR 2 e incluyó a los estudios más representativos, con mayor homogeneidad en la población estudiada y el mayor número de desenlaces de interés considerados por el GEG. Además, se decidió tomar en cuenta a los resultados dados por el ECA de Pitt 2003 (EPHEBUS) para los desenlaces de interés mencionados.

PICO 7: Terapia estándar + Antagonistas de mineralocorticoides (ARM) vs Terapia estándar + Placebo:

- **Mortalidad por todas las causas**
 - La RS de NICE 2018 incluyó 3 ECA con un total de 4621 pacientes y un tiempo de seguimiento de 1 a 2.5 años.
 - Se encontró disminución de la mortalidad en el grupo que recibió ARM en un 22% respecto al grupo que recibió placebo; sin embargo, el IC llegó a sobreponer la unidad (HR de 0.78, IC 95% [0.61 - 1.00]). No obstante, es posible que si se aumenta el tamaño de muestra se evidenciaría un probable beneficio para el uso del ARM en mortalidad ya que el IC fue limítrofe.
 - El ECA de Pitt 2003 (EPHEBUS) incluyó una población de 6632 participantes post infartados, con un tiempo de seguimiento promedio de 16 meses. La incidencia de mortalidad por todas las causas en el grupo que recibió ARM (478/3319 = 14.4 %) fue menor que en el grupo placebo (554/3313 = 16.7%). Se calculó un RR de 0.85, IC 95% [0.75 - 0.96].
 - El ECA de Pitt 2003 (EPHEBUS) también reportó una menor incidencia de mortalidad por causa cardiovascular en el grupo que recibió ARM (407/3319 = 12.3 %) a comparación del grupo placebo (483/3313 = 14.6%). Se calculó un RR de 0.83, IC 95% [0.72 - 0.94].
 - El GEG no consideró actualizar la RS de NICE 2018 pues su búsqueda fue reciente (diciembre 2017).

▪ **Hospitalización por todas las causas**

- La RS de Martin 2018 incluyó 2 ECA con un total de 4400 pacientes y un tiempo de seguimiento de 21 a 24 meses.
- La tasa de hospitalizaciones por todas las causas en el grupo que recibió ARM (314 eventos por 1000 personas año) fue menor que en el grupo placebo (397 eventos por 1000 personas año). Se calculó una razón de tasas de 0.79, IC 95% [0.71 - 0.87].
- El ECA de Pitt 2003 (EPHESUS) incluyó una población de 6632 participantes post infartados, con un tiempo de seguimiento promedio de 16 meses. La incidencia de hospitalización por todas las causas en el grupo que recibió ARM ($1493/3319 = 45.0\%$) fue menor que en el grupo placebo ($1526/3313 = 46.1\%$) sin significancia estadística. Se calculó un RR de 0.95, IC 95% [0.89 - 1.02].
- El GEG no consideró actualizar la RS de NICE 2018 pues su búsqueda fue reciente (diciembre 2017).

▪ **Hiperkalemia**

- La RS de NICE 2018 incluyó 4 ECA con un total de 4786 pacientes y un tiempo de seguimiento de 9 meses a 2.5 años.
- La incidencia de hiperkalemia en el grupo que recibió ARM ($336/2386 = 14.1\%$) fue mayor que en el grupo placebo ($158/2400 = 6.6\%$). Se halló un RR de 1.97, IC 95% [1.18 – 3.27].
- El ECA de Pitt 2003 (EPHESUS) incluyó una población de 6608 participantes post infartados con los que se pudo valorar los eventos adversos, con un tiempo de seguimiento promedio de 16 meses. Se reportó un mayor número de pacientes con Hiperkalemia en el grupo que recibió el ARM (eplerenona) ($113/3307 = 3.4\%$) en comparación del grupo que recibió placebo ($66/3301 = 2.0\%$) con significancia estadística ($p < 0.001$).
- El GEG no consideró actualizar la RS de NICE 2018 pues su búsqueda fue reciente (diciembre 2017).

▪ **Cambio en creatinina**

- La RS de NICE 2018 incluyó 1 ECA con un total de 2729 pacientes y un tiempo de seguimiento promedio de 21 meses.
- La media del cambio de creatinina desde el inicio hasta el final del seguimiento en el grupo que recibió ARM (8 umol/L) fue mayor que en el grupo placebo (3.5 umol/L). Se calculó una diferencia de medias entre ambos grupos de 4.5 umol/L, IC 95% [1.94 – 7.06] (0.051 mg/dl, IC 95% [0.02 – 0.08]) que no fue considerado clínicamente importante para el GEG.
- El GEG no consideró actualizar la RS de NICE 2018 pues su búsqueda fue reciente (diciembre 2017).

▪ **Cambio en TFG(e)**

- La RS de NICE 2018 incluyó 1 ECA con un total de 2737 pacientes y un tiempo de seguimiento promedio de 21 meses.
 - La media del cambio en la TFG(e) desde el inicio hasta el final del seguimiento en el grupo que recibió ARM (-3.18 ml/min/1.73m²) fue mayor que en el grupo placebo (-1.29 ml/min/1.73m²). Se calculó una diferencia de medias entre ambos grupos de -1.89 ml/min/1.73m², IC 95% [-3.26, -0.52] que no fue considerado clínicamente importante para el GEG.
 - El GEG no consideró actualizar la RS de NICE 2018 pues su búsqueda fue reciente (diciembre 2017).
- **Hipotensión**
- La RS de NICE 2018 incluyó 3 ECA con un total de 3176 pacientes y un tiempo de seguimiento de 9 meses a 2.5 años.
 - La incidencia de hipotensión en el grupo que recibió ARM (59/1588 = 3.7%) fue mayor que en el grupo placebo (48/1588 = 3.0%) sin significancia estadística. Se halló un RR de 1.22, IC 95% [0.84 a 1.78].
 - El GEG no consideró actualizar la RS de NICE 2018 pues su búsqueda fue reciente (diciembre 2017).
- **Ginecomastia**
- La RS de NICE 2018 incluyó 1 ECA con un total de 1217 pacientes que utilizó espironolactona como ARM y un tiempo de seguimiento promedio de 24 meses.
 - La incidencia de ginecomastia en el grupo que recibió ARM (55/603 = 9.1%) fue mayor que en el grupo placebo (8/614 = 1.3 %). Se halló un RR de 7.00, IC 95% [3.36 – 14.57].
 - El ECA de Pitt 2003 (EPHESUS) incluyó una población de 4696 participantes post infartados con los que se pudo valorar el reporte de ginecomastia, teniendo un tiempo de seguimiento promedio de 16 meses. Se encontró similar frecuencia de ginecomastia para ambos grupos ARM, eplerenona: 12/2370 = 0.5 %, placebo: 14/2326 = 0.6%, p 0.70]. Esto debido a que, a diferencia de la espironolactona, eplerenona es un ARM selectivo.
 - El GEG no consideró actualizar la RS de NICE 2018 pues su búsqueda fue reciente (diciembre 2017).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con el grupo que recibió placebo, en el grupo que recibió ARM presentó:
 - Similar riesgo de mortalidad por todas las causas; pero con tendencia de demostrar un menor riesgo (certeza de la evidencia: **Muy Baja**, ver **Anexo N° 4**).

- Menor tasa de hospitalizaciones por todas las causas (certeza de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**).
 - Mayor riesgo de hiperkalemia (certeza de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Similar riesgo en el cambio de creatinina (certeza de evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**).
 - Similar riesgo en el cambio de TFG(e) (certeza de evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**).
 - Similar riesgo de hipotensión (certeza de evidencia: **Muy Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Mayor riesgo de ginecomastia con espironolactona (certeza de evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**).
- **Conclusión:** El grupo que recibió ARM presenta mayores beneficios en comparación con el grupo que recibió placebo, sin producir eventos adversos importantes; excepto por la hiperkalemia con espironolactona (certeza de evidencia: **Baja**).

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes y familiares preferirían optar por la terapia con MRA, ya que los beneficios superan los riesgos.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que al haberse observado que los efectos beneficiosos de los ARM en mortalidad y hospitalización superaron el riesgo de hiperkalemia y el posible impacto en la función renal, los médicos especialistas no tendrían resistencia en optar por la administración de un ARM ya que estos riesgos pueden ser controlados iniciando con dosis apropiadas del fármaco y controlando regularmente el potasio y la función renal.

Factibilidad: El GEG consideró que el tratamiento con ARM es una opción de tratamiento disponible en la institución.

Uso de recursos: El GEG consideró que el uso de ARM no generaría costos adicionales para la institución, ya que espironolactona está incluido en el peticorio farmacológico de EsSalud.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que el tratamiento con ARM, en comparación con el placebo, demostró mayores beneficios sin eventos adversos importantes; el GEG decidió recomendar **a favor** el uso de ARM además de la terapia estándar en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estadio C con fracción de eyección reducida.

- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la evidencia es de baja certeza; pero teniendo en cuenta que los beneficios superan los riesgos se decidió otorgarle una **fuerza** de recomendación **fuerte**.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG consideró importante brindar pautas respecto al uso de ARM, teniendo en cuenta que la hiperkalemia es el evento adverso más frecuente e importante. Este riesgo se incrementa principalmente en pacientes con falla renal y el uso concomitante de otros fármacos inhibidores del SRAA (como IECA y ARA-II) (62). Es por ello que el GEG consideró especificar que cuando se indique la administración de ARM, la TFG(e) deberá ser mayor o igual a 30 mL/min/1.73 m² y el potasio igual o inferior a 5.0 mEq/L. La dosis de inicio será de 12.5 o 25 mg/día hasta una dosis máxima de mantenimiento de 50 mg/día; ello según la TFG(e) y el potasio sérico. Dicha indicación está dada por la FDA (*Food and Drug Administration: Administración de Alimentos y Medicamentos*), quien detalla la dosificación según la TFG(e) (63) y así también lo sugieren las GPC que proponen esquemas de dosificación de espironolactona (10, 64, 65). Además, puntualizar que al iniciar o titular la dosis de espironolactona, se debe monitorizar el potasio sérico dentro de 1 semana y luego de forma regular pudiendo ser mensualmente los primeros 3 meses y posteriormente cada 3 – 6 meses según criterio médico. Esto deberá cumplirse sobre todo cuando la función renal este disminuida (TFG(e) 60 a 30 mL/min/1.73 m²). Las GPC suelen proponer dicho esquema (10, 66). Se suspenderá el ARM si el potasio sérico es > 6 mEq/L o cuando la TFG(e) sea < 30 mL/min/1.73 m². Como es mencionado en las GPC, se considerará reiniciar posteriormente según criterio médico y evolución clínica (64, 66).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendaciones:

1. En adultos con ICC con FE reducida ($\leq 40\%$) estadio C, recomendamos administrar ARM en asociación con IECA o ARA II y BB para el tratamiento de la enfermedad.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Moderada ($\oplus\oplus\oplus\ominus$)

Puntos de buena práctica clínica:

2. Con respecto al uso de espironolactona:
 - Iniciar espironolactona en pacientes con TFG ≥ 30 ml/min/1.73 m² (mediante la fórmula CKD-EPI), creatinina <2.5 mg/dl y potasio sérico <5.0 mEq/L.
 - Considerar dosis inicial de 12.5 mg a 25 mg al día hasta una dosis máxima de mantenimiento de 50 mg al día según TFG y potasio sérico.
 - Considerar monitorizar el potasio sérico y función renal, al inicio y como parte del seguimiento con intervalo de 2 semanas o según criterio médico para minimizar el riesgo de hiperkalemia y falla renal, especialmente en pacientes con TFG entre 30 y 60 ml/min/1.73 m².
 - Suspender la espironolactona si el potasio sérico es >6 mEq/L o cuando la TFG sea <30 ml/min/1.73 m².