

CONSENSO ROL DE LA INHIBICION DE LA ALDOSTERONA

Rol del bloqueo aldosterónico en la insuficiencia cardíaca crónica

Coordinadores

Alvaro Sosa Liprandi¹, María Inés Sosa Liprandi², Melina Huerín³, Felipe Martínez⁴

Panelistas

Jorge Thierer⁵, Eugenia Natale⁶, Alberto Fernández⁷, Mirta Diez⁸, Enrique Fairman⁹, Bernardo de Diego¹⁰, Marcos Petti¹¹, Ernesto Peyregne¹², Claudio Domínguez¹³, Vanesa Gregorietti¹⁴, Leopoldo Marcón¹⁵

Resumen

El bloqueo de los efectos adversos del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) ha sido un foco importante en el desarrollo de drogas para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en los últimos 30 años. Los niveles plasmáticos de aldosterona disminuyen en forma transitoria luego del inicio del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y se ha demostrado que la aldosterona ejerce efectos adversos sobre el sistema cardiovascular en forma independiente de la angiotensina II. En dos reuniones consecutivas 50 líderes de opinión se reunieron para discutir en forma crítica la evidencia actualmente disponible. El presente documento sintetiza las conclusiones que surgieron por consenso de la mesa: “*Rol del bloqueo aldosterónico en la insuficiencia cardíaca crónica*”. El interés clínico en el bloqueo aldosterónico en pacientes tratados con IECA o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) fue estimulado por el estudio RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*), que demostró que el antagonista de los receptores mineralocorticoides (RMC), espironolactona, redujo el riesgo de mortalidad de toda causa así como de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (IC), en pacientes con IC severa (clase funcional III-IV, NYHA) y fracción de eyección disminuida. Recientemente, el estudio EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*) encontró una reducción significativa en la mortalidad y hospitalización de toda causa en los pacientes con IC, con deterioro severo de la función ventricular y síntomas leves de IC, ampliando el espectro de las indicaciones terapéuticas actuales. Concluyendo que las indicaciones actuales para los bloqueantes de la aldosterona son, por lo tanto, claras para los pacientes con síntomas de IC moderados a severos (clase funcional III-IV, NYHA), con una disminución severa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, a pesar del tratamiento farmacológico óptimo. La evidencia aportada por el estudio EMPHASIS-HF, indudablemente, contribuirá a un cambio en la práctica médica en relación a estos fármacos.

Insuf Card 2012;(Vol 7) 3: 117-122

Palabras clave: Bloqueo aldosterónico - Insuficiencia cardíaca crónica - Espironolactona - Eplerenona

¹ Médico cardiólogo. Jefe del Servicio de Cardiología. Sanatorio Güemes. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Director Médico. Instituto Cardiovascular Lezica. San Isidro. Buenos Aires. República Argentina.

² Médica cardióloga. Coordinadora de Investigación Cardiovascular. Sanatorio Güemes. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

³ Médica cardióloga. Jefa de Cardiología del Instituto Cardiovascular Lezica. San Isidro. Buenos Aires. República Argentina.

⁴ Médico cardiólogo. Director del Instituto DAMIC/Fundación Ruscalleda. Córdoba. República Argentina.

⁵ Médico cardiólogo. Jefe Sección Insuficiencia Cardíaca y Director del Departamento de Investigación. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA). Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

⁶ Médica cardióloga. Instituto Cardiovascular Lezica. San Isidro. Buenos Aires. República Argentina.

⁷ Médico cardiólogo. Jefe de Cardiología. Sanatorio Modelo de Quilmes. Quilmes. Buenos Aires. República Argentina.

⁸ Médica cardióloga. Coordinadora de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Fundación Favaloro. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

⁹ Médico cardiólogo. Jefe de Insuficiencia Cardíaca. Clínicas Bazterrica y Santa Isabel. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

¹⁰ Médico especialista en terapia intensiva. Jefe de Terapia Intensiva. Sanatorio Mater Dei. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

¹¹ Médico cardiólogo, especialista en estadística y metodología. Servicio de Cardiología. Hospital Eva Perón. San Martín. Buenos Aires. Rep. Argentina.

¹² Médico cardiólogo. Servicio de Cardiología. Sanatorio Güemes. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

¹³ Médico cardiólogo. División Cardiología. Hospital de Clínicas “José de San Martín”. Universidad de Buenos Aires. Ciudad de Buenos Aires. Rep. Argentina.

¹⁴ Médica cardióloga. Coordinadora de Trasplante Cardíaco. Hospital El Cruce. Florencio Varela. Buenos Aires. República Argentina.

¹⁵ Médico cardiólogo. Servicio de Cardiología. Sanatorio San Lucas. San Isidro. Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dra. María Inés Sosa Liprandi.

Investigación Cardiovascular. Sanatorio Güemes. Francisco Acuña de Figueroa 1240.

CP: C1180AAX. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

E-mail: misosaliprandi@arnet.com.ar Teléfono: (54-11) 49598200- interno 8652.

Recibido: 08/12/2011

Aceptado: 07/05/2012

Summary

Role of aldosterone blockade in chronic heart failure

Blocking the adverse effects of the rennin-angiotensin system has been a major focus of drug development for the treatment of cardiovascular disease over the last 30 years. Plasma aldosterone levels are only transiently decreased suppressed after the initiation of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors treatment and has been shown that aldosterone causes adverse effects on the cardiovascular system independent of angiotensin II. In two consecutive meetings, 50 experts critically reviewed the available evidence. The present document reflects the consensus of the subject: "Role of aldosterone blockade in chronic heart failure". Clinical interest in blocking aldosterone in patients treated with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARBs) was stimulated by the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES), which demonstrated that the mineralocorticoid (MC) antagonist spironolactone reduced the risk of all-cause mortality as well as hospitalizations for heart failure (HF) in patients with severe NYHA Class III-IV HF and a reduced left ventricular ejection fraction (LVEF). Recently, the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF) trial showed a greater reduction of all-cause death and all-cause hospitalizations among patients with heart failure reduced ejection fraction and mild symptoms (NYHA functional class II), thus expanding the spectrum of aldosterone antagonism. Concluding that the current indications for aldosterone blockade are therefore clear for patients with moderate to severe symptoms (NYHA functional class III-IV), who have a decrease LVEF and signs and symptoms of HF despite optimal background treatment. The evidence analyzed in the EMPHASIS-HF trial undoubtedly contribute to change medical practice with regard to the use of this drugs in the treatment of HF.

Keywords: Blocking aldosterone - Chronic heart failure - Spironolactone - Eplerenone

Resumo

Papel do bloqueio da aldosterona na insuficiência cardíaca crônica

O bloqueio dos efeitos adversos do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) tem sido o foco principal no desenvolvimento de drogas para o tratamento de doença cardiovascular nos últimos 30 anos. Os níveis plasmáticos da aldosterona temporariamente diminuem depois de início do tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e tem mostrado-se que a aldosterona ter efeitos adversos sobre o sistema cardiovascular independente da angiotensina II. Em duas reuniões consecutivas, 50 líderes de opinião se reuniram para discutir criticamente as evidências atuais. O presente documento reflete o consenso sobre o assunto: "O papel do bloqueio da aldosterona na insuficiência cardíaca crônica". Interesse clínico no bloqueio da aldosterona em pacientes tratados com IECA ou antagonistas do receptor de angiotensina (ARA) foi estimulado pelo estudo RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), que demonstrou que o antagonista receptor mineralocorticóide (RMC), espironolactona, reduziu o risco de mortalidade por qualquer causa e hospitalizações por insuficiência cardíaca (IC) em pacientes com IC severa (classe funcional III-IV, NYHA) e fração de ejeção diminuída. Recentemente, o estudo EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) demonstrou uma redução significativa na mortalidade e hospitalização por todas as causas em pacientes com IC, com agravamento da função ventricular e com sintomas leves de IC, ampliando o espectro das atuais indicações terapêuticas. Concluindo que as indicações atuais para os bloqueadores de aldosterona são claras para os pacientes com sintomas moderados a severos (classe funcional III-IV, NYHA) com uma diminuição acentuada da fração de ejeção, apesar do tratamento medicamentoso otimizado. A evidência fornecida pelo estudo EMPHASIS-HF, sem dúvida, contribuirá para uma mudança na prática médica em relação a estes fármacos.

Palavras-chave: Bloqueio da aldosterona - Insuficiência cardíaca crônica - Espironolactona - Eplerenona

Introducción

La creciente información disponible acerca del rol de la inhibición de la aldosterona en diferentes escenarios clínicos motivó la realización del presente consenso. Con este objetivo, cincuenta líderes de opinión fueron convocados y participaron activamente. La primera reunión se realizó el 24 de noviembre de 2010 en el Instituto Cardiovascular Lezica de Buenos Aires, siendo coorganizada por esta Institución junto al Instituto DAMIC de Córdoba e Idea

Médica de Buenos Aires. Los participantes revisaron y discutieron en forma crítica la información disponible, distribuyéndose en 5 mesas que abordaron los siguientes temas: a) rol del bloqueo aldosterónico en la insuficiencia cardíaca post infarto agudo de miocardio, b) en la insuficiencia cardíaca crónica, c) en el tratamiento de la hipertensión arterial refractaria y en estados de hiperaldosteronismo, d) con qué drogas conviene asociar los antialdosterónicos y, finalmente, e) cómo monitorear el bloqueo antialdosterónico en forma crónica.

Cada coordinador de mesa presentó las conclusiones discutiéndose las mismas en forma abierta con el objeto de alcanzar un consenso de opinión de todos los participantes. Con posterioridad se elaboró un documento preliminar, el cual fue presentado para su aprobación en una segunda reunión llevada a cabo el 15 de Julio de 2011. En esa oportunidad, se incorporó al documento nueva información de aparición reciente.

Fisiopatología de la aldosterona

El bloqueo de los efectos adversos del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) ha sido un foco importante en el desarrollo de drogas para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en los últimos 30 años. Los ensayos clínicos han demostrado el beneficio terapéutico del bloqueo de los receptores mineralocorticoides (RM) en la insuficiencia cardíaca de diversos orígenes. Por lo tanto el efecto deletéreo de la aldosterona y el beneficio del antagonismo de los RM en hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome metabólico, aterosclerosis y enfermedades vasculares, ubica a la aldosterona y a su receptor en el núcleo del continuo desde la hipertensión a la insuficiencia cardíaca.

La hipótesis inicial planteaba que el bloqueo del SRAA con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) suprimiría la aldosterona como resultado de la disminución de la angiotensina II; sin embargo, estudios posteriores demostraron que la angiotensina II no es el único estímulo para la producción de aldosterona. Los principales secretagogos para la síntesis de aldosterona son la angiotensina II y el potasio^{1,2}. El tratamiento con IECA reduce los niveles plasmáticos de angiotensina II y produce un descenso inicial de aldosterona y un incremento en el potasio plasmático que a su vez estimula la secreción de aldosterona. Este es el fenómeno conocido como “escape de aldosterona” mediante el cual el descenso inicial de aldosterona, por efecto de la incorporación de IECA, puede ser parcial o totalmente revertido. Este mecanismo fue observado a partir de la introducción de los IECA en los años 80. Posteriormente, se descubrió que la aldosterona no solamente regula los electrolitos, como se pensaba inicialmente, sino que tiene efectos adversos por sí misma que son independientes de la angiotensina II, ingresando en la “nueva biología” de la aldosterona.

Además, la aldosterona parecería ser capaz de ejercer dos tipos de efectos biológicos. Por un lado, están los efectos genómicos tradicionales a través de los cuales la aldosterona estimula un RM citosólico que resulta en la regulación de genes, un proceso lento que ocurre en horas. Por otra parte, parecería haber un efecto no-genómico “rápido”³. El mecanismo preciso de este efecto no-genómico “rápido” y, en particular, a través de qué tipo de receptores se realiza, es desconocido⁴. Tampoco, se conoce exactamente cuales efectos de la aldosterona son mediados por la vía genómica “lenta” y cuales por la vía “rápida” no-genómica. Algunos de los efectos que pueden estar mediados por la vía rápi-

da no-genómica incluyen la vasoconstricción coronaria, efectos inotrópicos negativos y la potenciación del efecto vasoconstrictivo de la angiotensina II.

El reconocimiento de los factores neuroendocrinos en el proceso de remodelación cardíaca y en la aceleración de la transición a la insuficiencia cardíaca ha implicado que el bloqueo de los RM de la aldosterona se haya convertido en una estrategia clave para mejorar el pronóstico. Desde el descubrimiento de la aldosterona por Simpson y col. en 1953, hasta mediados de 1990, el rol de esta hormona mineralocorticoide se pensaba que estaba limitado a la homeostasis del sodio y del agua⁵. El trabajo pionero de Brilla y Weber demostrando un efecto profibrótico de la aldosterona en el miocardio, dio una nueva dimensión a esta hormona y a su RM⁶. Desde entonces, el conocimiento sobre el rol fisiopatológico de la aldosterona ha crecido en forma continua. La reducción de la fibrosis miocárdica, primero, fue demostrada en estudios animales y, posteriormente, en estudios clínicos cuando el bloqueo de la aldosterona demostró disminuir los niveles plasmáticos del péptido aminoterminal pro-colágeno tipo III^{7,8}. Este mecanismo puede ser beneficioso para la reducción de las arritmias cardíacas que surgen de la heterogeneidad eléctrica como resultado de los parches de fibrosis intramiocárdicos. El incremento en los niveles de potasio y magnesio podrían también contribuir con el efecto antiarrítmico del bloqueo de la aldosterona. Además, la aldosterona demostró tener un efecto adverso sobre la función autonómica (balance simpático-vagal) que sería pro-arrítmico^{7,9,10}. Una disminución en las arritmias cardíacas podría explicar la significativa reducción en la muerte súbita observada tanto en el estudio RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) como en el EPHEUS (*Eplerenone Post Acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study*)^{11,12}.

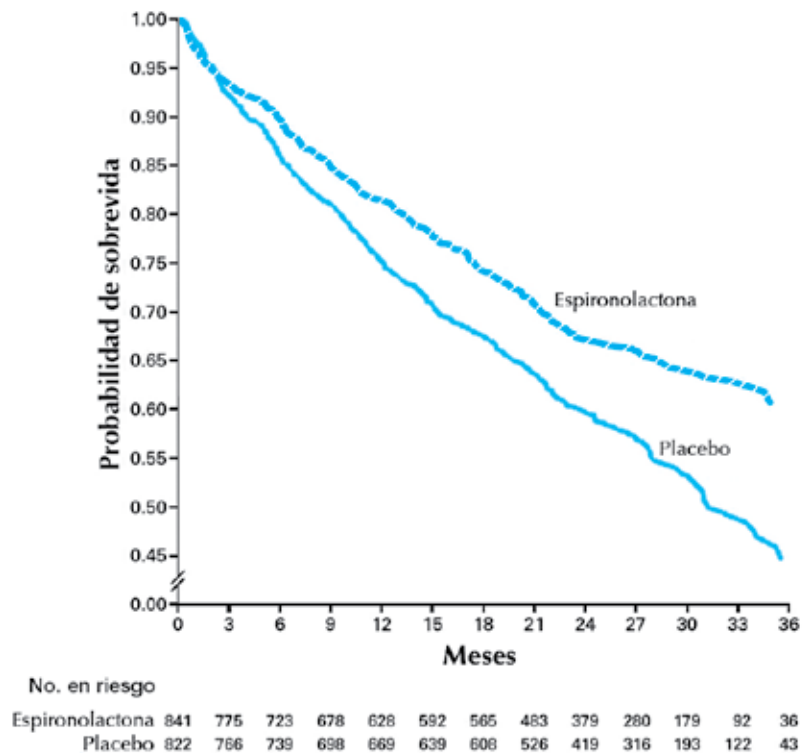
Rol del bloqueo de la aldosterona

En 1999, el estudio RALES, un ensayo controlado con placebo y randomizado, demostró que el bloqueo de los receptores de la aldosterona por la espironolactona (25 mg por día), agregado al tratamiento estándar con IECA, reducía significativamente el riesgo de mortalidad en un 30% en pacientes con insuficiencia cardíaca severa (Figura 1)¹¹. Además, se observó una reducción del riesgo de progresión de insuficiencia cardíaca y de muerte súbita. La morbilidad, evaluada por la tasa de hospitalizaciones, se redujo en un 35%. Los efectos antiarrítmicos, así como la evidencia de un efecto beneficioso sobre la remodelación, fueron demostrados por su asociación con niveles elevados de marcadores de la síntesis de colágeno.

Estos hallazgos dieron sustento a la evidencia de que el efecto de la espironolactona podía estar relacionado con su efecto beneficioso sobre el remodelado intersticial como un mecanismo protector sobre los eventos clínicos¹³⁻¹⁵.

El estudio RALES demostró el beneficio de los bloqueantes de los receptores de la aldosterona en el tratamiento

Figura 1. Estudio RALES. Análisis de Kaplan-Meyer de la probabilidad de supervivencia entre pacientes del grupo placebo y del grupo espironolactona. El riesgo de muerte fue 30% menor entre los pacientes del grupo espironolactona comparado con el grupo placebo ($P < 0,001$)¹¹.



de la insuficiencia cardíaca congestiva crónica grave por disfunción sistólica ventricular izquierda. En base a estos resultados, los antagonistas de la aldosterona son recomendación Clase I, Nivel de Evidencia A según las Guías de tratamiento de *American College of Cardiology/American Heart Association*, de la Sociedad Europea de Cardiología y Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología¹⁶⁻¹⁸.

En una revisión reciente que incluyó 19 ensayos clínicos, los agentes bloqueantes de la aldosterona como eplerenona, espironolactona y canrenona fueron evaluados en 15 estudios de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y en 4 estudios de pacientes portadores de insuficiencia cardíaca post infarto de miocardio¹⁹. El análisis demostró que el bloqueo de la aldosterona redujo la mortalidad de toda causa en un 20%, produjo un incremento global de la fracción de eyección del 3,1% y redujo la tasa de hospitalizaciones.

El estudio EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalizations and Survival Study in Heart Failure*), recientemente publicado, exploró si los pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada (clase funcional II, según *New York Heart Association* -NYHA-), con riesgo adicional de padecer una muerte súbita, se beneficiarían con el tratamiento de eplerenona comparado con placebo, más tratamiento estándar para insuficiencia cardíaca, midiendo la supervivencia y la prevención de rehospitalizaciones por progresión de la insuficiencia cardíaca en esta población²⁰. El objetivo primario fue el combinado de muerte cardiovascular (CV) u hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC).

Los criterios de inclusión fueron: edad > 55 años, síntomas de clase funcional (CF) II (NYHA), fracción de eyección

del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 30\%$ (o si FEVI > 30% y < 35% + QRS > 130 mseg en el ECG), tratamiento con IECA, con antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) o ambos, y un beta bloqueante (salvo contraindicación) a las dosis máximas recomendadas o toleradas. La aleatorización se realizaba en los 6 meses tras una hospitalización por causa CV y si el paciente no cumplía este requisito, se requería BNP > 250 pg/ml o NT proBNP > 500 pg/ml en varones y > 750 pg/ml en mujeres. Los criterios de exclusión fueron la presencia de infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardíaca CF III ó IV (NYHA), kalemia > 5 mmol/l, tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² de superficie corporal (sc) y la necesidad de tratamiento con un diurético ahorrador de potasio. La administración de eplerenona se iniciaba a dosis de 25 mg/día y se aumentaba a las 4 semanas a 50 mg/día (en pacientes con eGFR entre 30-49 ml/min/1,73 m² sc, la dosis inicial era 25 mg/48h y se aumentaba a 25 mg/día), si la kalemia no era mayor de 5 mmol/l.

Desde Marzo de 2006 hasta Mayo de 2010 se reclutaron 2737 pacientes en 278 centros de 29 países (1364 eplerenona y 1373 placebo). El estudio fue finalizado prematuramente, tras un seguimiento medio de 21 meses por haberse observado en un análisis intermedio un beneficio significativo debido a eplerenona. El objetivo primario ocurrió en el 18,3% de pacientes del grupo eplerenona vs 25,9% del grupo placebo (HR 0,63; IC95% 0,54-0,74; $p < 0,001$) (Figura 2). Hubo un 12,5% de muertes en el grupo eplerenona vs un 15,5% en el grupo placebo (HR 0,76; IC95% 0,62-0,93; $p = 0,008$), siendo la muerte de causa CV del 10,8% en el grupo eplerenona vs el 13,5% en el grupo placebo (HR 0,76 IC95% 0,61-0,94; $p = 0,01$).

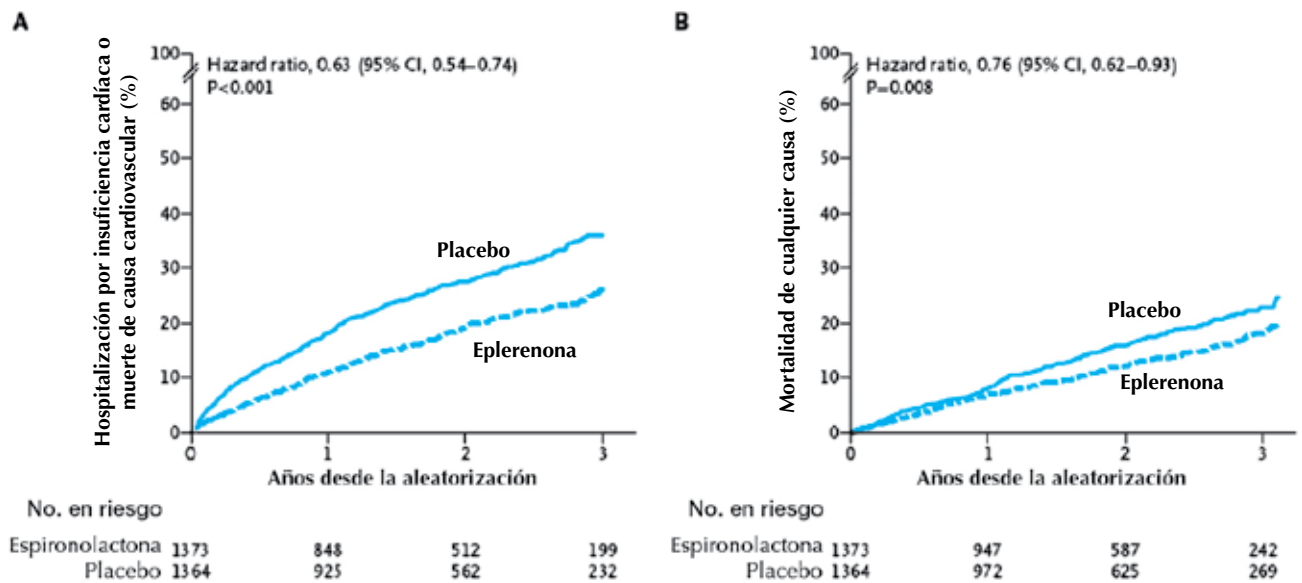


Figura 2. Curvas de Kaplan Meyer correspondientes a los objetivos primarios del estudio EMPHASIS-HF: hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte de causa cardiovascular (Panel A) y mortalidad de cualquier causa (Panel B)²⁰.

Hubo una mayor frecuencia de hiperkalemia (potasio > 5,5 mmol/l) en el grupo eplerenona vs el grupo placebo (11,8% vs 7,2%; p<0,001), pero no hubo diferencias en hiperkalemia severa (> 6 mmol/l) en ambos grupos (2,5% vs 1,9%; p=0,29). En contraste, la frecuencia de un nivel de kalemia < 4 mmol/l fue menor en el grupo eplerenona vs el grupo placebo (38,8% vs 48,4%; p<0,001) y también el de una kalemia < 3,5 mmol/l (7,5% vs 11%; p=0,002)²⁰. Entre las limitaciones, los autores mencionan que los resultados pueden no ser aplicables a todos los pacientes con IC y síntomas leves, ya que en este estudio para ser elegibles, los pacientes tenían que tener algún factor adicional que aumentase el riesgo CV como por ejemplo la edad >55 años, en la mayoría de los casos la FEVI no superaba el 30% y una hospitalización reciente por causa CV.

Aunque los pacientes tenían síntomas leves, la cardiopatía estructural en la mayoría de los pacientes era severa y con datos de alto riesgo: la mitad había estado hospitalizada por IC y había tenido un IAM; la FEVI promedio fue del 26%; un 25% tenía bloqueo completo de rama izquierda en el ECG y una duración media del QRS de 122 mseg (el 25% de ellos >130 mseg).

Con respecto a la hiperkalemia, en el diseño del estudio se intentó disminuir el riesgo de hiperkalemia, excluyendo los pacientes con potasemia >5 mmol/l y disfunción renal severa (eGFR < 30 ml/min/1,73m² sc) y, además, con un monitoreo estrecho de los niveles de kalemia y ajuste apropiado de dosis de eplerenona (Tabla 1). Datos recientes sobre el uso de bloqueantes de la aldosterona en la práctica clínica cotidiana demuestran que el riesgo de los efectos negativos, en cuanto a la kalemia y a la función renal, pueden ser bajos si se realiza un control estricto de los niveles sanguíneos en los pacientes²¹. En definitiva, realizando un cuidadoso monitoreo de la función renal y del nivel de potasio plasmático, mejora la seguridad del fármaco.

Tabla 1. Ajuste de la dosis de eplerenona de acuerdo a los valores de potasio

Potasio sérico (mmol/L)	Acción	Ajuste de dosis
<5,0	Aumentar	25 mg cada dos días a 25 mg una vez al día. 25 mg una vez al día a 50 mg una vez al día.
5,0 - 5,4	Mantener	Ningún ajuste de dosis
5,5 - 5,9	Disminuir	50 mg una vez al día a 25 mg una vez al día. 25 mg una vez al día a 25 mg cada dos días. 25 mg cada dos días a suspender el tratamiento.
≥6,0	Suspender	N/A

Conclusión

Los datos de este estudio son concordantes con el beneficio demostrado previamente de los antagonistas de la aldosterona en reducir la mortalidad y las hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica y síntomas severos o post infarto de miocardio. Este beneficio que ahora se ha demostrado también en pacientes con síntomas leves (CF II, NYHA), supone una gran oportunidad para mejorar la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica.

Referencias bibliográficas

1. Struthers AD. The clinical implications of aldosterone escape in congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 539-545.
2. Struthers AD, Unger T. Physiology of aldosterone and pharmacology of aldosterone blockers. *Eur Heart J Suppl B* 2011; 13: 27B-30B.

3. Wehling M, Spes CH, Win N, Janson CP, Schmidt BM, Theise K, Christ M. Rapid cardiovascular action of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3517-3522.
4. Struders A, Krum H, Williams GH. A comparison of aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin Cardiol* 2008; 31: 153-158.
5. Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, Neher R, Von Euw J, Reichstein T. Isolation from the adrenals of a new crystalline hormone with specially high effectiveness on mineral metabolism. *Experientia* 1953; 9: 333-335.
6. Brilla CG, Pick R, Tan LB, Janicki JS, Weber KT. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res* 1990; 67: 1355-1364.
7. McFayden 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: 30-34.
8. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). RALES Investigators. *Circulation* 2000; 102: 2700-2706.
9. Wang W, McClain JM, Zucker IH. Aldosterone reduces baroreceptor discharge in the dog. *Hypertension* 1992; 19: 270-277.
10. Yee KM, Pringle SD, Struthers AD. Circadian variation in the effects of aldosterone blockade on heart rate variability and QT dispersion in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1800-1807.
11. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigator. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
12. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B et al, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Investigators (EPHESUS) Eplerenone, a selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309-1321.
13. Zannad F, Alla F, Dousset D, Perez A, Pitt B, on behalf of the RALES investigators. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2000; 102: 2700-2706.
14. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Tsutsui T, Ishii C, Ohno K, Fuji M, Taniguchi A, Hamatani T, Nozato Y, Kataoka K, Morigami N, Ohnishi M, Kinoshita M, Horie M. 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: 2559-2565.
15. Sosa Liprandi A, Sosa Liprandi MI, Huerín M, Martínez F et al. Rol del bloqueo aldosterónico en la insuficiencia cardíaca post infarto agudo de miocardio. *Insuf Card* 2012; 7 (2): 61-66.
16. Hunt SA et al. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2001 and ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation* 2005; 112:e154-e235.
17. Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guías de Práctica Clínica sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Versión resumida. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58(9):1062-1092.
18. Barisani JL et al. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2010; 78(2): 166-181.
19. Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 469-477.
20. Zannad F, McMurray JV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364:11-21.
21. Wel L, Struthers AD, Fahey T, Watson AD, Macdonald TM. Spironolactone use and renal toxicity: population based longitudinal analysis. *BMJ* 2010; 340: c1768.