

Rol del bloqueo aldosterónico en la insuficiencia cardíaca post infarto agudo de miocardio

Coordinadores

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

Panelistas

Eduardo Mele⁵, Ricardo Villarreal⁶, Hernán Cohen Arazi⁷, José Luis Navarro Estrada⁸, Alberto Caccavo⁹, Juan José Fuselli¹⁰, Sebastián Nani¹¹, Diego Wasserman¹², Daniel Lozano Berrotarán¹³, Patricia Blanco¹⁴, Ricardo López Santi¹⁵

Resumen

La remodelación cardíaca es la principal causa de progresión de la insuficiencia cardíaca (IC) y muerte luego de un infarto agudo de miocardio (IAM). Las estrategias terapéuticas dirigidas a los mecanismos fisiopatológicos de cicatrización y remodelación parecen ser herramientas útiles para prevenir el deterioro progresivo funcional, las arritmias y la insuficiencia cardíaca congestiva. 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 post infarto agudo de miocardio". El interés clínico en el bloqueo aldosterónico en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (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 IC en pacientes con IC severa (clase funcional III-IV, NYHA) y fracción de eyección disminuida. Posteriormente, el estudio EPHEBUS (*Post Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) demostró un beneficio de los antagonistas de los RMC de segunda generación, eplerenona, sobre la mortalidad de toda causa así como hospitalizaciones por IC, en pacientes con IC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI) reducida en el período post IAM inmediato. Concluyendo que las indicaciones actuales para los bloqueantes de la aldosterona son, por lo tanto, claras para los pacientes con síntomas moderados a severos (clase funcional III-IV, NYHA) con una disminución severa de la fracción de eyección del VI, a pesar del tratamiento farmacológico óptimo. Las guías también avalan el uso de estos fármacos en pacientes con disfunción ventricular izquierda luego de un infarto.

Insuf Card 2012;(Vol 7) 2:61-66

Palabras clave: Bloqueo aldosterónico - Insuficiencia cardíaca - Infarto agudo de miocardio.

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 Rusculleda. Córdoba. República Argentina.

⁵ Médico cardiólogo. Coordinador de Internación del Servicio de Cardiología. Sanatorio Güemes. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

⁶ Médico cardiólogo. Coordinador de la Unidad Coronaria. Sanatorio Güemes. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

⁷ Médico cardiólogo. Director Asociado del Hospital Larcade. San Miguel. Buenos Aires. República Argentina.

⁸ Médico cardiólogo. Jefe de Cardiología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

⁹ Médico cardiólogo. Jefe de Cardiología. Clínica Coronel Suárez. Coronel Suárez. Buenos Aires. República Argentina.

¹⁰ Médico cardiólogo. Jefe Sección Cardiología. CEMIC. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

¹¹ Médico cardiólogo. Jefe de Cardiología. Clínica Olivos. Olivos. Buenos Aires. República Argentina.

¹² Médico cardiólogo. Coordinador de Cardiología. Hospital Privado Modelo. Vicente López. Buenos Aires. República Argentina.

¹³ Médico cardiólogo. Jefe de Cardiología de Diagnóstico Médico. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

¹⁴ Médico cardióloga. Coordinadora de Unidad Coronaria. Hospital Naval. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

¹⁵ Médico cardiólogo. Coordinador del Departamento de Prevención Cardiovascular. Instituto de Cardiología de La Plata. Buenos Aires. Rep. Argentina.

Correspondencia: Dr. Alvaro Sosa Liprandi.

Lezica 3021. Instituto Cardiovascular Lezica. CP: B1642GJA. Lomas de San Isidro. Buenos Aires. República Argentina.

E-mail: asosaliprandi@arnet.com.ar. Teléfono: 4735-7000.

Recibido: 08/12/2011

Aceptado: 20/04/2012

Summary

Role of aldosterone blockade in heart failure post acute myocardial infarction

Cardiac remodeling remains the leading cause of heart failure (HF) progression and death after an acute myocardial infarction (AMI). Therapeutic strategies directed towards physiopathologic mechanisms of healing and remodeling seems to be useful means to prevent progressive functional impairment, arrhythmias and congestive heart failure. 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 heart failure post acute myocardial infarction". Clinical interest in blocking aldosterone in patients treated with an angiotensin-converting enzyme (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 HF in patients with severe NYHA class III-IV HF and a reduced left ventricular ejection fraction (LVEF). Shortly after, the post Acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) showed a benefit of the second-generation MR antagonist eplerenone on all-cause mortality as well as hospitalizations for HF early post-AMI. Concluding that the current indications for aldosterone blockers 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 heart failure despite optimal background treatment. The guidelines also support the use of these drugs in patients with left ventricular dysfunction after AMI.

Keywords: Blocking aldosterone - Heart failure - Acute myocardial infarction

Resumo

Papel do bloqueio da aldosterona na insuficiência cardíaca após infarto do miocárdio

A remodelação cardíaca é a principal causa da progressão da insuficiência cardíaca (IC) e morte após infarto agudo do miocárdio (IAM). As estratégias terapêuticas dirigidas aos mecanismos fisiopatológicos da cura e remodelação parecem ser ferramentas úteis para evitar a deterioração funcional progressiva, as arritmias e a insuficiência cardíaca congestiva. 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 após infarto do miocárdio". Interesse clínico no bloqueio da aldosterona em pacientes tratados com inibidores da enzima conversora da angiotensina (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 em pacientes com IC severa (classe funcional III-IV, NYHA) e fração de ejeção diminuída. Posteriormente, o estudo EPHESUS (Post Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) demonstrou um benefício de antagonistas do RMC de segunda geração, eplerenona, em a mortalidade de todas as causas e hospitalizações por insuficiência cardíaca em pacientes com IC e fração ejeção ventricular esquerda (VI) diminuída, no período imediatamente após o IAM. Concluindo que as indicações atuais para os bloqueadores de aldosterona são tão 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. As diretrizes também suportam o uso dessas drogas em pacientes com disfunção ventricular esquerda após um infarto.

Palavras-chave: Bloqueio da aldosterona - Insuficiência cardíaca - Infarto agudo do miocárdio

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 oportu-

tunidad, 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 corazón del continuo desde la hipertensión a la insuficiencia cardíaca.

El reconocimiento de los factores neuroendócrinos 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 colaboradores en 1953, hasta mediados de 1990, el rol de esta hormona mineralocorticoide se pensaba que estaba limitado a la homeostasis del sodio y el agua¹. 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 receptor MC². Desde entonces el conocimiento sobre el rol fisiopatológico de la aldosterona ha crecido en forma continua. 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 en insuficiencia cardíaca crónica y 4 estudios en insuficiencia cardíaca post-infarto de miocardio³. 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.

La remodelación cardíaca es la principal causa de progresión de la insuficiencia cardíaca y muerte, luego de un infarto agudo de miocardio (IAM). Las estrategias terapéuticas dirigidas a los mecanismos fisiopatológicos de cicatrización y remodelación, parecen ser herramientas útiles para prevenir el deterioro progresivo funcional, las arritmias que amenazan la vida y la insuficiencia cardíaca congestiva^{4,5}. Después de un IAM, las concentraciones plasmáticas elevadas de aldosterona, se asocian con eventos cardiovasculares y muerte^{6,7}.

Rol del bloqueo de la aldosterona

En 1999, el estudio RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*), un ensayo controlado con placebo y

randomizado, demostró que el bloqueo de los receptores de aldosterona por espironolactona (25 mg por día), agregado al tratamiento estándar con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), redujo significativamente el riesgo de mortalidad en un 30% en pacientes con insuficiencia cardíaca severa⁸. 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 espironolactona podía estar relacionado con su efecto beneficioso sobre el remodelado intersticial como un mecanismo protector sobre los eventos clínicos^{9,10}.

El estudio RALES demostró el beneficio de los bloqueantes de los receptores de la aldosterona en el tratamiento 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 (ACC/AHA), de la Sociedad Europea de Cardiología y Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología¹¹⁻¹³.

El efecto de estos agentes en pacientes con IAM complicado con insuficiencia cardíaca fueron descriptos años más tarde con el estudio EPHEMUS (*Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study*)¹⁴. Dicho estudio es un ensayo clínico multicéntrico internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que comparó el efecto a largo plazo de la eplerenona en 6632 pacientes (mujeres: 29%) con disfunción ventricular sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$) post-infarto de miocardio con síntomas de insuficiencia cardíaca, o disfunción sistólica aislada en pacientes con diabetes. Los pacientes fueron incluidos entre los días 3 y 14 después del IAM (promedio: 7,3 días) y el seguimiento promedio fue de 16 meses (rango: 0-33 meses). La dosis media 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. El 45% de los pacientes recibió revascularización o reperfusión miocárdica antes de ser incluido en el estudio; el 86% recibía, además, IECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), el 75% recibía beta bloqueantes y el 61% diuréticos. Fueron excluidos 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 los pacientes tratados con ahorradores de potasio. La dosis inicial de eplerenona fue de 25 mg/día. Al cabo de 4 semanas, la dosis fue incrementada a un máximo de 50 mg/día. Si en algún momento del estudio se detectaban cifras de potasio sérico $\geq 5,5$ mmol/L, se reducía la dosis de fármaco o se suspendía hasta obtener cifras por debajo de este umbral.

El estudio fue diseñado con 2 objetivos primarios: tiempo

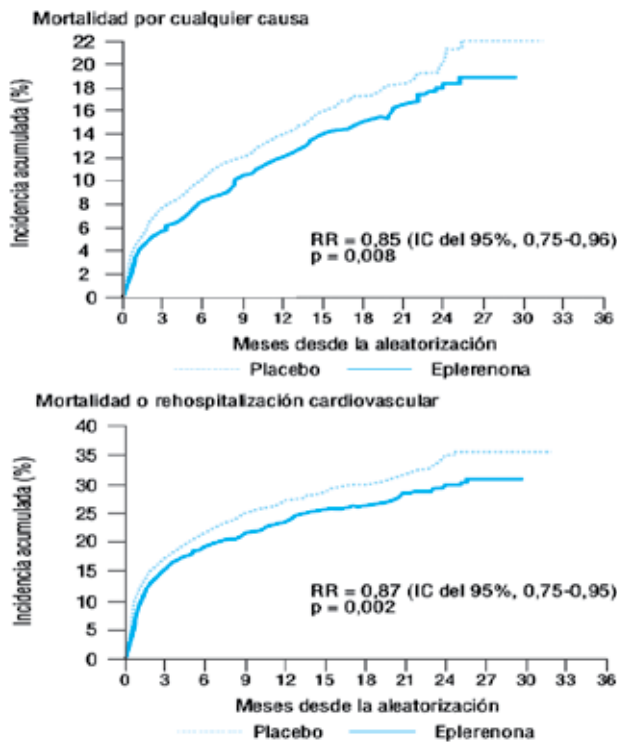


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier correspondientes a los objetivos primarios del estudio EPHEBUS. Adaptado de Pitt B¹⁴.

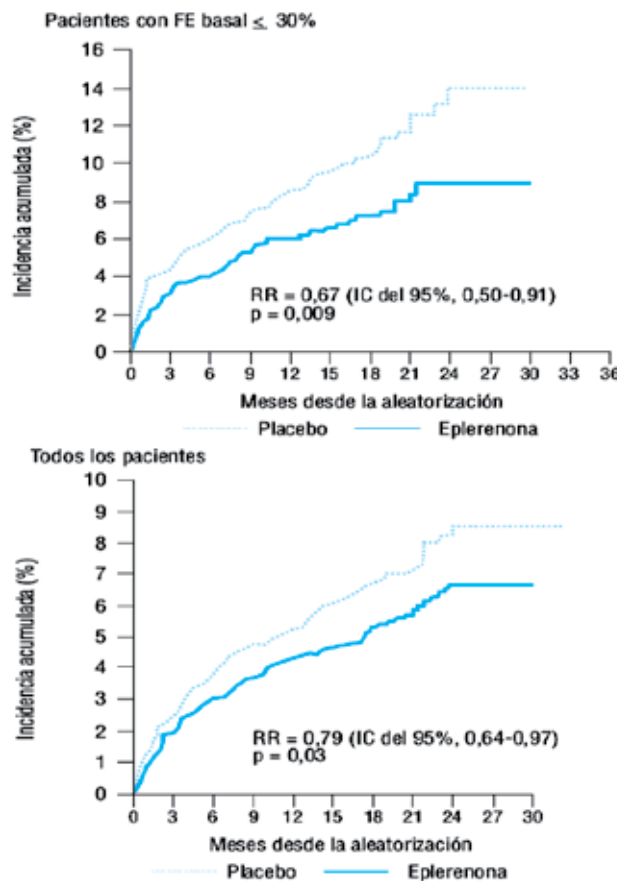


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier correspondientes al desarrollo de muerte súbita en el estudio EPHEBUS en el grupo total de pacientes y en los pacientes con fracción de eyección $\leq 30\%$ ¹⁴.

hasta la muerte por cualquier causa y tiempo hasta la muerte cardiovascular o reingreso por causa cardiovascular (insuficiencia cardíaca, infarto, accidente cerebrovascular [stroke], arritmia).

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 16,7%, respectivamente; correspondiendo a una reducción de la mortalidad global del 15% (riesgo relativo RR=0,85; p=0,008) (Figura 1). La reducción de la mortalidad se produjo exclusivamente a expensas de una disminución del 17% de la mortalidad cardiovascular (RR=0,83; p=0,005). La mortalidad no cardiovascular fue idéntica en ambos grupos. Entre las diferentes causas de muerte cardiovascular, la única que alcanzó significación estadística fue la muerte súbita, que mostró una reducción del 21% (RR=0,79; IC 95% 0,64-0,97; p=0,03). Este efecto es aún más contundente en el subgrupo con fracción de eyección $\leq 30\%$, en quienes la reducción del riesgo de muerte súbita alcanzó el 33% (RR=0,67; IC 95% 0,50-0,91; p=0,009) (Figura 2). La mortalidad de los pacientes con tratamiento óptimo (beta bloqueantes y IECA/ARA II) se redujo en un 27% en el grupo tratado con eplerenona (RR=0,73; p<0,001) y fue significativamente menor aún en aquellos que por algún motivo no recibieron tratamiento con IECA o beta bloqueantes y pertenecían a la rama activa del estudio.

Claramente, el estudio EPHEBUS pudo demostrar una reducción de la mortalidad agregada al beneficio ya alcanzado con el tratamiento con beta bloqueantes, IECA/ARA II. Otro hallazgo a mencionar es que el tratamiento con eplerenona produjo una reducción del 15% de la necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca (RR=0,85; p=0,003).

El análisis de los resultados a 30 días permitió demostrar que la introducción del bloqueo de la aldosterona debe realizarse lo más precozmente posible, ya que el beneficio es especialmente manifiesto en los primeros días de la evolución con una reducción de la mortalidad por cualquier causa del 31% (RR=0,69; IC 95% 0,54-0,89; p=0,004), del 32% de la mortalidad cardiovascular (p=0,003) y del 37% por muerte súbita, alcanzando esta última el límite de la significación estadística (RR=0,63; IC 95% 0,40-1,00; p=0,051)¹⁵⁻¹⁶ (Figuras 3 y 4). Nuevamente, el impacto más significativo se verificó en los pacientes con mayor deterioro de la función ventricular; ya que en aquellos con fracción de eyección $\leq 30\%$, la reducción de muerte súbita fue del 58%¹⁷. La droga también fue efectiva en el subgrupo de pacientes diabéticos¹⁸.

Es de destacar que la reducción de la mortalidad global se produjo de manera muy precoz, ya que a partir de los 10 días de tratamiento se observó que las curvas de mortalidad divergían de forma significativa. Por lo tanto en estos pacientes, se sugiere iniciar la medicación antes del alta hospitalaria (en cuanto la estabilidad clínica del paciente lo permita), con estrictos controles de laboratorio a las 48 horas, a la semana, al mes y luego cada 3 meses, o en cada visita subsiguiente, ajustando la dosis de acuerdo a los va-

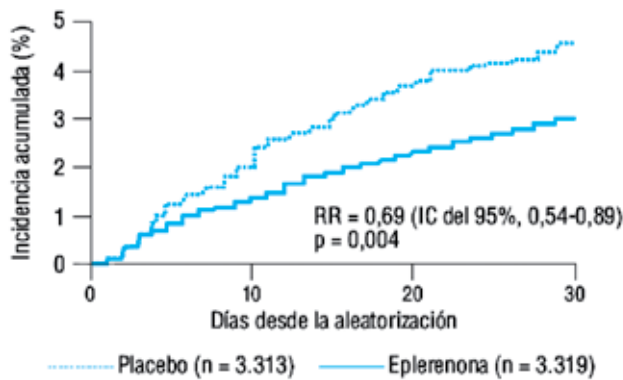


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier correspondientes a la muerte por cualquier causa a los 30 días en el estudio EPHEUS¹⁵.

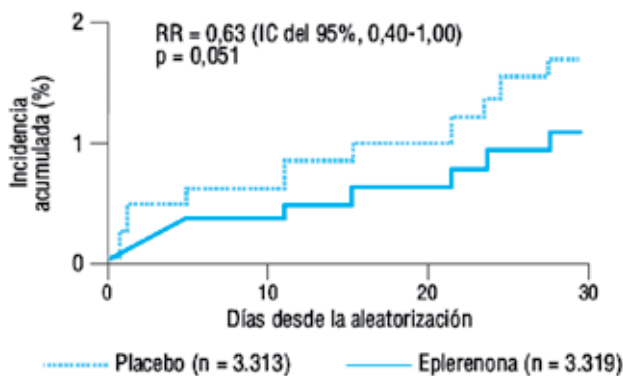


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier correspondientes a la muerte súbita a los 30 días en el estudio EPHEUS¹⁵.

lores de potasio hallados (Tabla 1). La dosis inicial sugerida es de 25 mg/día, con excepción de poblaciones proclives a efectos colaterales (ancianos, diabéticos, pacientes con insuficiencia renal), en las cuales se recomienda comenzar con 12,5 mg/día, siguiendo el mismo esquema de control de laboratorio. Se debe titular hasta la dosis óptima de 50 mg una vez al día, preferentemente, en 4 semanas, teniendo presente el nivel de potasio sérico¹⁹.

La principal complicación del estudio relacionada con el tratamiento fue la hiperkalemia. El tiempo medio de presentación de la máxima kalemia desde la aleatorización fue de 168 días en el grupo eplerenona y

de 159 días en el grupo placebo.

La eplerenona administrada a una dosis de 25 a 50 mg/día se asoció con un 4,4% de incremento absoluto de incidencia de hiperkalemia (>5,5 mEq/L) y un 1,6% de incremento absoluto de incidencia de hiperkalemia severa (>6 mEq/L).

Los predictores de mayor riesgo de hiperkalemia hallados en el estudio fueron: potasio basal >4,3 mEq/L, filtrado glomerular <60 ml/min, pacientes diabéticos y aquellos medicados con antiarrítmicos. Con un seguimiento adecuado, la hiperkalemia puede ser evitada en la mayoría de los pacientes.

Los siguientes son los factores que incrementan el riesgo de hiperkalemia cuando se utiliza un agente bloqueador de los receptores de la aldosterona²⁰:

- 1- La presencia de insuficiencia renal moderada a severa (creatinina >2,5 mg/dL en hombres y 2 mg/dL en mujeres o una tasa de filtrado glomerular <45 ml/min/1,73 m²).
- 2- Tratamiento combinado con beta bloqueantes, IECA, ARA II y/o inhibidores directos de la renina, ya que todos ellos actúan como supresores del SRAA y como tales facilitan el desarrollo de hiperkalemia debido a la disminución de la secreción de aldosterona.
- 3- Tratamiento adyuvante con suplementos de potasio o con drogas antiinflamatorias no esteroideas.
- 4- Edad avanzada.

En cuanto a la presencia de ginecomastia en varones, la incidencia fue similar en el grupo eplerenona (0,5%) versus placebo (0,6%). En las mujeres, la incidencia de mastodinia fue del 0,1% y del 0,3% en el grupo eplerenona y placebo, respectivamente.

Conclusiones

En síntesis, el estudio EPHEUS permitió extender las indicaciones de los agentes bloqueantes de la aldosterona a aquellos pacientes con disfunción ventricular post infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, constituyendo una recomendación de Clase I, Nivel de Evidencia A según las guías actuales¹¹⁻¹³. El antagonismo de la aldosterona se ha transformado en un componente terapéutico clave de la terapia combinada con antagonistas neuroendócrinos (beta bloqueantes, IECA, ARAII), de manera de prevenir en forma sinérgica la remodelación ventricular y la progresión hacia la insuficiencia cardíaca crónica.

Referencias bibliográficas

1. 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.
2. 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.
3. Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized

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

- clinical trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 469-477.
4. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000; 101: 2981-2988.
 5. Frantz S, Bauersachs J, Ertl G. Post-infarct remodelling: contribution of wound healing and inflammation. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 474-481.
 6. Beigui F, Collet JP, Benoliel JJ, Vignolles N, Dumaine R, Barthélémy O, Montalescot G. High plasma aldosterone levels on admission are associated with death in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2006; 114: 2604-2610.
 7. Palmer BR, Pilbrow AP, Frampton CM, Yandle TG, Skelton L, Nichols MG, Richards AM. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008; 29: 2489-2496.
 8. 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.
 9. 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.
 10. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Tsutsui T, Ishii C, Ohno K, Fujii 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorghiane 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.
 16. López de Sá E, Rubio R, Martínez E, López-Sendón J. Lecciones del estudio EPHESUS (*Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study*). *Rev Esp Cardiol* 2006;6(Supl.B):48-58.
 17. Pitt B. Sudden death in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005; 353: 1294.
 18. O'Keefe JH, Abbuisa H, Pitt B. Eplerenone improves prognosis in post myocardial infarction diabetic patients with heart failure: results from the EPHESUS. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 492-497.
 19. Pitt B, Bakris G, Ruilope L, DiCarlo L, Mukherjee R et al Serum Potassium and Clinical Outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). *Circulation* 2008; 118:1643-1650.
 20. Ruilope LM. Safety aspects of aldosterone blocking drugs. *Eur H J Supl* 2011; 13: B40-B42.