

Monitoreo del bloqueo aldosterónico

Coordinadores

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

Panelistas

Sergio V. Perrone⁵, Carlos C. Reguera⁶, Daniel Nul⁷, Guillermo Bortman⁸, Sandra Silveiro⁹,
Rafael Porcile¹⁰, Pablo Severino¹¹, Héctor Tacchi¹², Graciela Mazzola¹³,
Francisco Guevara Lynch¹⁴, Juana Gibert¹⁵

Resumen

El bloqueo de los efectos adversos del sistema renina-angiotensina-aldosterona 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. 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: "Monitoreo del bloqueo aldosterónico". En la última década, se ha demostrado que la aldosterona ejerce efectos deletéreos sobre el sistema cardiovascular, disfunción endotelial, hipertrofia, fibrosis e inflamación cardiovascular, cuyos efectos son independientes de la angiotensina II. Para monitorear los diferentes efectos de los fármacos antialdosterónicos, debemos considerar un algoritmo, donde conste: evaluación inicial pretratamiento, evaluación intratratamiento, contraindicaciones y efectos adversos. La búsqueda de la respuesta clínica y el monitoreo farmacológico mediante la utilización de marcadores biológicos, nos permitirá valorar la evolución del paciente y el efecto deseado del fármaco.

Insuf Card 2013;(Vol 8) 2: 70-76

Palabras clave: Bloqueo aldosterónico - Monitoreo - 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 Ruscullada. Córdoba. República Argentina.

⁵ Médico cardiólogo. Jefe División Trasplante Cardíaco. Hospital El Cruce. Florencio Varela. Buenos Aires. República Argentina.

División Trasplante Cardiopulmonar. Sanatorio de la Trinidad Mitre. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Director de la Revista Insuficiencia Cardíaca. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Jefe División Trasplante Cardíaco. Instituto FLENI. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Jefe División Trasplante Cardíaco y Pulmonar. Hospital Italiano de Mendoza. Godoy Cruz. Mendoza. República Argentina.

⁶ Médico cardiólogo. Jefe del Servicio de Cardiología. Centro Gallego de Buenos Aires. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

⁷ Médico cardiólogo. Director Médico. Clínica Constituyentes. Morón. Buenos Aires. República Argentina.

⁸ Médico cardiólogo. Director de Trasplantes y Unidad de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Htal. de Alta Complejidad Médica "Juan Domingo Perón". Formosa. República Argentina.

Director de Trasplantes. Sanatorio Trinidad Mitre. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Director Médico. Club Atlético Boca Juniors. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Co Director asociado de Trasplantes. Hospital Italiano de Mendoza. Godoy Cruz. Mendoza. República Argentina.

Subdirector de la Revista Insuficiencia Cardíaca. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

⁹ Médica cardióloga. Servicio de Cardiología. Sanatorio Güemes. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

¹⁰ Médico cardiólogo. Director Médico. Jefe Dto. Cardiología. Universidad Abierta Interamericana. Buenos Aires. República Argentina.

Director de la Carrera Universitaria de Especialista en Cardiología. UAI. Buenos Aires. República Argentina.

¹¹ Médico cardiólogo. Jefe del Servicio de Cardiología. Clínica Privada Independencia. Munro. Buenos Aires. República Argentina.

¹² Médico cardiólogo. Servicio de Cardiología. Instituto Alexander Fleming. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

¹³ Médica cardióloga. Clínica San Isidro. San Isidro. Buenos Aires. República Argentina.

¹⁴ Médico cardiólogo. División Cardiología. Sanatorio "Mater Dei". Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

¹⁵ Médica cardióloga. Jefa de Centros Periféricos. Campana. Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Alvaro Sosa Liprandi.

Instituto Cardiovascular Lezica. Lezica 3021.

CP: B1642GJA. Lomas de San Isidro. Buenos Aires. República Argentina.

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

Recibido: 08/02/2013

Aceptado: 07/05/2013

Insuf Card 2013; (Vol 8) 2:70-76

Disponible en <http://www.insuficienciardiaca.org>

Summary

Monitoring of aldosterone blockade

Blocking the adverse effects of the renin-angiotensin-aldosterone system has been a major focus in the development of drugs for the treatment of cardiovascular disease in the last 30 years. Plasma aldosterone levels transiently decrease after initiation of treatment with inhibitors of angiotensin converting enzyme. In two consecutive meetings, 50 opinion leaders met to discuss critically the current evidence. The present document reflects the consensus of the subject: "Monitoring of aldosterone blockade." In the last decade, it has been shown that aldosterone have detrimental effects on the cardiovascular system, endothelial dysfunction, hypertrophy, fibrosis and cardiovascular inflammation, the effects are independent of angiotensin II. To monitor the different effects of aldosterone drugs, we must consider an algorithm, stating: pretreatment baseline assessment, intra-treatment assessment, contraindications and adverse effects. The search for clinical response and drug monitoring using biomarkers will allow us to assess the evolution of the patient and the desired effect of the drug.

Keywords: Blocking aldosterone - Monitoring - Spironolactone - Eplerenone

Resumo

Monitorização do bloqueio da aldosterona

O bloqueio dos efeitos negativos do sistema renina-angiotensina-aldosterona tem sido um foco importante no desenvolvimento de medicamentos para o tratamento de doença cardiovascular, nos últimos 30 anos. Transitoriamente os níveis de aldosterona no plasma diminuem após a iniciação do tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina. 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: "Monitorização do bloqueio da aldosterona" Na última década, tem sido demonstrado que a aldosterona ter efeitos prejudiciais sobre o sistema cardiovascular, a disfunção endotelial, hipertrofia e fibrose inflamação cardiovascular, os efeitos são independentes de angiotensina II. Para monitorar os diferentes efeitos das drogas aldosterona, devemos considerar um algoritmo, afirmando: avaliação pré-tratamento de linha de base, a avaliação intra-tratamento, contra-indicações e efeitos adversos. A busca de resposta clínica e vigilância da droga utilizando biomarcadores permitirá avaliar a evolução do paciente e o efeito desejado do medicamento.

Palavras-chave: Bloqueio da aldosterona - Monitoramento - 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, en esa oportunidad, se incorporó al documento nueva información de aparición reciente.

Monitoreo farmacológico del bloqueo de la aldosterona

La acción de la aldosterona produce retención de sodio y agua, y pérdida de potasio y magnesio. También ejerce actividades extrarrenales, mediadas por receptores mineralocorticoides presentes en corazón, cerebro y vasos sanguíneos.

Recordemos el papel trascendental del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en la regulación de la homeostasis hidroelectrolítica y de la presión arterial. Su activación está envuelta en la génesis de la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca y renal, así como en arritmias cardíacas^{1,2}.

En la última década, se ha demostrado que la aldosterona ejerce efectos deletéreos sobre el sistema cardiovascular, disfunción endotelial, hipertrofia, fibrosis e inflamación cardiovascular, cuyos efectos son independientes de la angiotensina II³⁻⁶ (Figura 1).

Para monitorear su acción y sus diferentes efectos, debemos considerar un algoritmo, donde conste una evaluación inicial pretratamiento, evaluación intratratamiento, contraindicaciones y efectos adversos que los fármacos antialdosterónicos poseen.

Evaluación pretratamiento

Considerar siempre que para su indicación el paciente debe tener una evaluación inicial. Cada paciente debe ser valorado de forma particular, ya que algunos de ellos traen aparejado diversas patologías concomitantes.

Los síndromes clínicos más comunes que podemos identificar son: insuficiencia cardíaca (IC), insuficiencia renal, infarto de miocardio, estado nutricional alterado e insuficiencia hepática.

Una vez identificado el paciente, si éste cumple con las

indicaciones de administración de la droga en cuestión, debemos solicitar dosaje basal de urea, creatinina, clearance de creatinina, niveles de potasio y magnesio en sangre.

No obstante sabemos de antemano la complejidad de estos individuos, por ende, debemos prestar principal atención a las interacciones medicamentosas. Las asociaciones farmacológicas más comunes son antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II (ARAI), beta bloqueantes, antidepresivos, anticoagulantes, antimicóticos, antirretrovirales, antibióticos, inmunosupresores y corticoides; por lo tanto, debemos evaluar siempre la medicación concomitante³.

Evaluación intratratamiento

Durante el tratamiento es capital evaluar la respuesta y tolerancia clínica. El examen físico y la anamnesis intensa constituyen herramientas primordiales a tener en cuenta. Los elementos a observar son: mejoría de la clase funcional, disminución de edemas, pérdida de peso, entre otros.

El beneficio del uso de los antialdosterónicos sobre el remodelado cardíaco y vascular, la regresión de la hipertrofia y la fibrosis miocárdica, se evaluará con ecocardiograma transtorácico cada 6 ó 12 meses dependiendo del estado general y clase funcional del paciente⁴.

En este período deberíamos solicitar nuevos análisis de sangre, donde incluiremos nuevamente el dosaje de urea, creatinina, ionograma y magnesio.

No olvidemos obtener datos referidos a la dieta que realiza el paciente. Preguntar si consume frecuentemente legumbres, germen de trigo, soja, nueces, almendras, banana, acelga, melones, pasas de uva, sales o suplementos de potasio ya que la ingesta no es recomendable, puesto que puede causar hiperkalemia⁵⁻⁷.

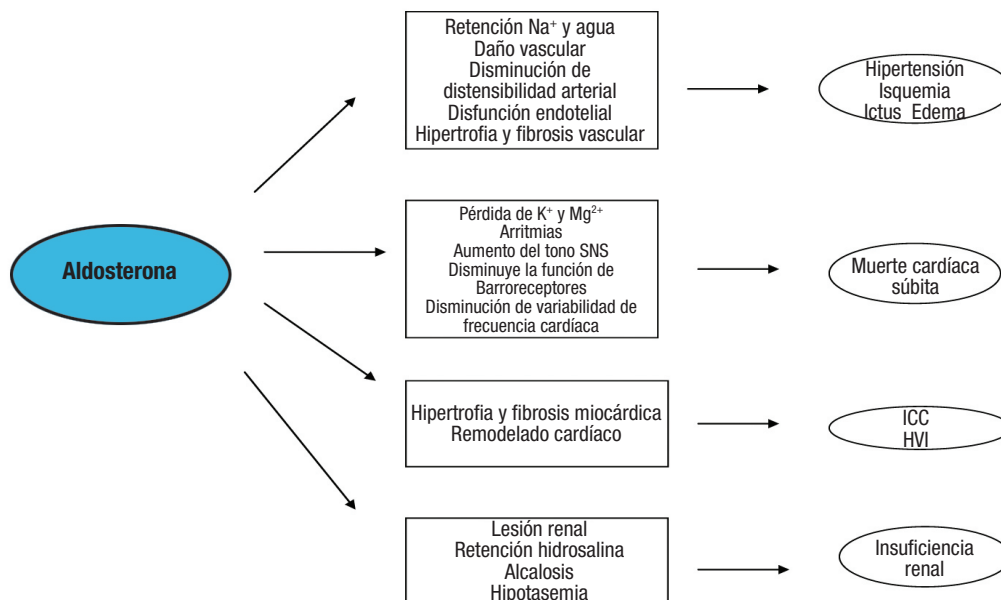


Figura 1. Principales acciones fisiopatológicas de la aldosterona.

SNS: sistema nervioso simpático. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. HVI: hipertrofia ventricular izquierda. Modificado⁶.

Se recomienda investigar si está tomando nuevos medicamentos, para prevenir interacciones farmacológicas negativas por incremento en los niveles de potasio o deterioro de la función renal.

Contraindicaciones

Estos fármacos están contraindicados o deben ser suspendidos al detectar valores de creatinina plasmática ≥ 3 mg%, clearance de creatinina ≤ 30 ml/min/1,73 m² de superficie corporal, potasio sérico ≥ 6 mEq/L; así como en pacientes tratados con inhibidores potentes de la CYP3A4, tales como ketoconazol, itraconazol, nefazodona, troleandomicina, claritromicina, ritanovir, nelfinavir. No se aconseja el tratamiento de mujeres embarazadas y lactancia^{3,4}.

Efectos adversos

En la Tabla 1 se enumeran algunos de los efectos no deseados más relevantes, procedentes del estudio EPHEUS.

A dichos efectos producidos por eplerenona, también hay que citar a los derivados de la espironolactona, tales como, ginecomastia, mastodinia, impotencia sexual y alteraciones del ciclo menstrual³.

Indicaciones terapéuticas y dosificación

Su indicación radica como fármaco añadido a la terapia estándar para reducir mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes estables con disfunción sistólica severa ventricular izquierda y signos clínicos de insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio reciente. Recomendación Clase I Nivel de

evidencia A.

Sobre la base de los resultados del estudio EPHEUS, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 25 mg/día en una sola toma; esta dosis podrá incrementarse hasta 50 mg/día siempre que los valores plasmáticos de potasio y clearance de creatinina lo permitan. La dosificación se realizará según las concentraciones plasmáticas de potasio, que deben determinarse, como ya se dijo, antes de iniciar el tratamiento, luego a la semana y por último al mes de haber comenzado el tratamiento o tras realizar un ajuste de dosis⁴.

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 la ACC/AHA, de la Sociedad Europea de Cardiología y Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología⁸⁻¹⁰.

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*), con riesgo adicional de padecer una muerte súbita, se beneficiarían del tratamiento con eplerenona comparado con placebo, más tratamiento estándar para IC, midiendo la sobrevida y la prevención de re-hospitalizaciones por progresión de la IC en esta población¹¹. El objetivo primario fue el combinado de muerte cardiovascular (CV) u hospitalización por IC. La eplerenona se iniciaba a dosis de 25 mg/día y se aumentaba a las 4 semanas a 50 mg/día (en pacientes con tasa de filtrado glomerular estimada -eGFR- entre 30-49 ml/min/1,73m², la dosis inicial era 25mg/48h y se aumentaba a 25 mg/día), si el potasio

Tabla 1. Reacciones adversas observadas en el estudio EPHEUS⁶

Reacciones adversas	Eplerenona (n=3.307)	Placebo (n=3.301)	p
≥ 1 efecto secundario	2.608 (78,9%)	2,623 (79,5%)	0,57
Alteraciones menstruales	0,4%	0,4%	1
Ginecomastia	12 (0,5%)	14 (0,6%)	0,70
Impotencia	21 (0,9%)	20 (0,9%)	1
Trastornos gastrointestinales	659 (19,9%)	583 (17,7%)	0,02
Trastornos respiratorios	729 (22,0%)	803 (24,3%)	0,03
Trastornos del sistema nervioso	492 (14,9%)	449 (13,6%)	0,14
Trastornos psiquiátricos	238 (7,2%)	272 (8,2%)	0,12
Neoplasia	57 (1,7%)	58 (1,8%)	0,93
Trastornos musculoesqueléticos	209 (6,3%)	213 (6,5%)	0,84
Trastornos del tracto urinario	473 (14,3%)	419 (12,7%)	0,06
Trastornos metabólicos	568 (17,2%)	635 (19,2%)	0,03
Hipoglucemia	20 (0,6%)	35 (1,1%)	0,04
Hiperpotasemia	113 (3,4%)	66 (2,0%)	<0,0001
Hiperpotasemia grave ($K \geq 6$ mmol/l)	180 (5,5%)	126 (3,9%)	0,002
Hipopotasemia grave ($K < 3,5$ mmol/l)	273 (8,4%)	424 (13,1%)	<0,001

no era mayor de >5 mmol/L. El estudio fue finalizado prematuramente, tras un seguimiento medio de 21 meses por haberse observado en un análisis intermedio un beneficio significativo de la eplerenona.

Con respecto a la hiperpotasemia, en el diseño del estudio EMPHASIS-HF se intentó disminuir el riesgo de hiperpotasemia excluyendo los pacientes con $K > 5$ mmol/L y disfunción renal severa (eGFR estimada < 30 ml/min/1,73m²) y además con un monitoreo estrecho de los niveles de potasio y ajuste apropiado de dosis de eplerenona (Tabla 2). 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 al potasio y la función renal, pueden ser bajos si se realiza un control correcto de los pacientes¹². En definitiva, realizando un cuidadoso monitoreo de la función renal y del nivel de potasio, mejora la seguridad del fármaco.

Alertas durante su uso

Si las concentraciones plasmáticas de potasio se encuentran entre 5 y 5,4 mEq/L se puede mantener la dosis de antialdosterónicos. Cuando los valores plasmáticos se sitúen en 5,5-5,9 mEq/L o los de creatinina sean >2,5 mg/dl o se detecte un deterioro de la función renal >25% con respecto al basal, se debe disminuir la dosis a la mitad, y si la dosis es de 25 mg/día, se pasará a 25 mg cada 2 días o se suspenderá el tratamiento, en consecuencia se debe monitorear con mayor frecuencia a estos pacientes^{13,14} (Tabla 2).

Biomarcadores

Los biomarcadores son variables biológicas que aportan determinada información sobre enfermedades concretas, los cuales pueden determinarse mediante análisis

bioquímicos y hematológicos.

Un buen biomarcador debe cumplir tres criterios rigurosos para valorar su utilidad clínica:

1. Facilitar el manejo clínico y mejorar el pronóstico de los pacientes, pudiendo mejorar la certeza diagnóstica.
2. Debe aportar información de la que no se pueda disponer de otro modo, interrelación precisa entre la cantidad del marcador y el diagnóstico o el pronóstico, mejorar la certeza diagnóstica o la estratificación del riesgo clínico respecto a lo alcanzado con las pruebas ya existentes.
3. Cumplir con cuestiones prácticas, técnicas y comerciales. Los métodos de análisis deben ser exactos, reproducibles y estar fundamentados. El producto analizado en el suero o el plasma debe ser lo suficientemente estable. La prueba analítica utilizada debe estar disponible y tener un costo aceptable.

Si somos inexorables en cuanto a los criterios de los biomarcadores, serán pocos los candidatos que cumplan con los discernimientos exigidos^{10,11,15-16}.

En la actualidad los nuevos marcadores y sus combinaciones pueden aportar información que compense las limitaciones de cada prueba individual, pudiendo apuntar o no a nuevos blancos terapéuticos.

El BNP desde su descubrimiento, hace ya 20 años, es el claro ejemplo de un marcador que consume los criterios de utilidad clínica. En nuestro medio su uso sigue siendo limitado debido a los elevados costos.

Seguidamente se citan los marcadores trascendentes para el seguimiento y monitoreo de pacientes con IC; péptidos natriuréticos de tipo B (BNP, proBNP), aldosterona, proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), interleuquina 6 (IL 6), osteopontina, COX, metaloproteinasas de matriz (MMP 2-9), inhibidores tisulares de metaloproteinasas (iMMP), péptido pro colágeno I y III, por último el ST2 recientemente manifestado y beneficioso como predictor independiente de trasplante cardíaco y mortalidad^{12,13,17-21}.

Tabla 2. Monitoreo de los niveles de potasio y ajuste apropiado de dosis de eplerenona

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

Tabla 3. Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardíaca: aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento¹⁶

Biomarcadores en la IC	
Marcadores neurohumorales Péptidos natriuréticos cardíacos	Péptidos natriuréticos de tipo B (BNP, NT-proBNP, proBNP) ANP, NT-proANP de región media Péptidos natriuréticos de tipo C (CNP, NT-proCNP)
Sistema renina-angiotensina-aldosterona	Actividad de renina plasmática (PRA) Angiotensina II Aldosterona
Sistema nervioso adrenérgico	Noradrenalina Adrenalina
Arginina-vasopresina	AVP Copeptina
Péptidos derivados de endotelina	Endotelina 1, entotelina grande Adrenomedulina, proadrenomedulina de región media Urocortinas I,II,III
Marcadores inflamatorios	Proteína C reactiva Factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) Faz (APO-1) Interleucinas 1,6 y 18
Marcadores de estrés oxidativo	Lipoproteínas de baja densidad oxidadas Mieloperoxidasa Biopirinas urinarias Isoprostanos urinarios y plasmáticos Malondialdehído plasmático Carbonilproteínas
Marcadores del remodelado de matriz intersticial	Metaloproteinasas de matriz (MMP) Inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP) Propéptido procólágeno I Procolágeno III
Marcadores de lesión miocitaria	Troponinas I y T cardíacas Cinasa de cadenas ligeras de miosina I Proteínas fijadoras de ácidos grasos cardíacos Creatincinasa, fracción MB de la creatincinasa Albúmina modificada por isquemia
Otros/nuevos marcadores	ST2 Factor de diferenciación del crecimiento 15 Osteoprotegerina Adiponectina Galectina 3 Coenzima Q10

En la Tabla 3 se enmarcan a los diferentes biomarcadores disponibles actualmente.

Conclusión

La búsqueda de la respuesta clínica y el monitoreo farmacológico mediante la utilización de marcadores biológicos, nos permitirá valorar la evolución del paciente y el efecto deseado del fármaco.

Recursos financieros

Los autores no obtuvieron ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Fonarow GC et al. Use of aldosterone antagonists in heart failure. JAMA 2009; 302(15):1658-65.
2. Berry C. et al. Effects of aldosterone receptor blockade in patients with mild-moderate heart failure taking a beta-blocker. European Journal of Heart Failure 2007; 9:429-434.
3. Anon B. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). Am J Cardiol 1996;78:902e7.

4. Ketelslebergs JM, Zannad F, Schiffrin E, Chu TC, Garthwaite S, Patni R, et al. The effect of eplerenone on the cytokine osteopontin in post-AMI heart failure: an EPHEsus substudy. *Eur Heart J*. 2004;25:P2912.
5. Ghali JK. Aldosterone antagonists in patients with heart failure. *JAMA* 2010; 303(9):833-5.
6. Núñez L et al. Mecanismo de acción de la eplerenona. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006; 6:31B-47B.
7. Gao X, Peng L, Adhikari CM, et al. Spironolactone reduced arrhythmia and maintained Magnesium homeostasis in patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2007;13:170e7.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ and 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.
12. Wel L, Struthers AD, fahey T, Watson AD, Macdonald TM. Spironolactone use and renal toxicity: population based longitudinal analysis. *BMJ* 2010; 340: c1768.
13. Stier CT Jr. Eplerenone: a selective aldosterone blocker. *Cardiovasc Drug Rev*. 2003;21:169-84.
14. Poggio R, Grancelli HO, Miriuka SG. Understanding the risk of hyperkalemia in heart failure: role of aldosterone antagonism. *Postgrad Med J* 2010 86: 136-142.
15. Richards AM. What we may expect from biomarkers in heart failure. *Heart Fail Clin* 2009; 5:463-70.
16. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148-59.
17. Richards AM. Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardíaca: aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63(6):635-9.
18. Ellen O. Weinberg et al. Identification of Serum Soluble ST2 Receptor as a Novel Heart Failure Biomarker. *Circulation* 2003; 107:721-726.
19. Sosa Liprandi A, Sosa Liprandi MI, Huerín M, Martínez F y col. Rol del bloqueo aldosterónico en la insuficiencia cardíaca post infarto agudo de miocardio. *Insuf Card* 2012; 7 (2): 61-66.
20. Sosa Liprandi A, Sosa Liprandi MI, Huerín M, Martínez F y col. Rol del bloqueo aldosterónico en la insuficiencia cardíaca crónica. *Insuf Card* 2012; 7 (3): 117-122.
21. Sosa Liprandi A, Sosa Liprandi MI, Huerín M, Martínez F y col. Rol del bloqueo aldosterónico en el tratamiento de la hipertensión arterial refractaria y estados de hiperaldosteronismo. *Insuf Card* 2013; 8 (1): 15-19.