

REVISIÓN DE CRIBADO RÁPIDO PARA EL USO DE EPLERENONA PARA LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Abreviaturas

AAC	American College of Cardiology
ARAI	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II
ARM	Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides
AVAC	Años Ganados Ajustados por Calidad de Vida
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
BRA	Bloqueadores de los Receptores de Angiotensina II
CADTH	Agencia canadiense de evaluación de tecnologías en salud
DSVI	Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
DDVI	Diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo
DM	Diferencia de medias
DT	Tiempo de desaceleración
ECA	Estudio clínico aleatorizado
eGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
ERC	Enfermedad renal crónica
ETES	Evaluación de tecnología en salud
EVPI	Expected Value of Perfect Information
FE	Fracción de eyección
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
IC	Intervalo de Confianza
IC-FEp	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IECA	Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IMVI	índice de masa del ventrículo izquierdo
LAVi	índice de volumen de la aurícula izquierda
MRA	Antagonistas de los receptores mineralocorticoides
MSC	Muerte súbita cardíaca
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	Número necesario a tratar
NYHA	New York heart association
PAS	Presión Arterial Sistólica
PAD	Presión Arterial Diastólica
RICE	Razón incremental de costo-efectividad
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TFGe	Tasa de filtración glomerular estimada

Introducción

La insuficiencia cardíaca crónica, sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo a pesar de los avances en términos de tratamiento (1), causando síntomas que impactan de forma importante la calidad de vida, incluyendo disnea, fatiga y edema y con ellos una de las principales causas de hospitalización. A lo anterior se suman proyecciones de aumento en su incidencia que llegan a plantear un aumento del 127% para el año 2030 (2). En términos financieros, se estima que los costes hospitalarios por insuficiencia cardíaca representan hasta el 70% de los costes totales y el 2,5% de los presupuestos sanitarios nacionales (1).

Para su manejo el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y beta bloqueadores han demostrado disminuir las tasas de hospitalización y mejorar supervivencia, en pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección reducida, independiente de la severidad de síntomas según la clasificación de la asociación del corazón de Nueva York (NYHA, New York Heart Association) clases II – IV(3). Sin embargo, en la fisiopatología de la falla cardíaca la aldosterona influye en la disfunción endotelial, acelerando la fibrosis del miocardio y la remodelación cardíaca. Esto último, sumado la evidencia, ha soportado el uso de los antagonistas de los receptores mineralocorticoides (MRA), los cuales reducen los niveles de aldosterona(4), de acuerdo con los resultados del estudio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study)(5) y se ha ampliado para el uso

de eplerenona en pacientes con NYHA clase II, con fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 35\%$, hospitalización de origen cardiovascular reciente y elevación del péptido natriurético (BNP)(6) y en pacientes con infarto del miocardio con falla cardíaca y disfunción ventricular sistólica, según el estudio EPHEUS (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) (7). No obstante, el uso de antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) esteroidales están asociados a efectos adversos como hipercalemia y deterioro renal (8,9), por lo cual el uso de moléculas con mayor selectividad al receptor mineralocorticoide tienen el potencial de disminuir estos efectos adversos. Adicionalmente, al comparar la eplerenona con la espironolactona, al tener el primero menor afinidad por los receptores de progesterona y andrógenos, se ha asociado con una menor frecuencia de eventos secundarios como ginecomastia y cambios en otras características sexuales(10) (11).

En esta revisión de cribado rápido, debido al objetivo de evaluar la inclusión de la eplerenona en la institución, donde actualmente se dispone del ARM espironolactona, se centra en la efectividad y seguridad de estos dos medicamentos la espironolactona y la eplerenona y en las evaluaciones de tecnología y evaluaciones económicas encontradas de este último. La espironolactona y la eplerenona difieren sustancialmente farmacológicamente en términos de la selectividad del receptor y la vida media de eliminación (12). No obstante, las directrices de insuficiencia cardíaca de la European Society of Cardiology del año 2016 declaran abiertamente una indicación conjunta de estos medicamentos (3).

No existen comparaciones prospectivas de diferentes ARM en pacientes con fracción de eyección reducida (2). La evidencia observacional (registro de pacientes) incluso argumenta en contra del uso de espironolactona en pacientes que toman betabloqueantes (4).

Las directrices clínicas con base en los hallazgos del ensayo EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) recomiendan considerar un antagonista del receptor de aldosterona como la eplerenona para el tratamiento de pacientes con ICC y síntomas de clase II de la New York Heart Association (NYHA) (1).

En el ensayo EMPHASIS-HF asignaron aleatoriamente a 2737 pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II de la New York Heart Association y una fracción de eyección de no más del 35% para recibir eplerenona (hasta 50 mg diarios) o placebo, además a la terapia recomendada. Después de una mediana de seguimiento de 21 meses el resultado primario una combinación de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por insuficiencia cardíaca ocurrió en el 18,3% de los pacientes en el grupo de eplerenona en comparación con el 25,9% en el grupo de placebo (índice de riesgo, 0,63; IC 95%, 0,54 a 0,74; $P < 0,001$). La muerte ocurrió en el 12,5% del grupo de eplerenona en comparación con el 15,5% del grupo de placebo (HR 0,76, IC 95% 0,62-0,93, $p=0,008$). Las muertes por causas cardiovasculares ocurrieron en 10,8 y 13,5%, respectivamente (HR 0,76, IC 95% 0,61-0,94,

$p=0,01$), mientras que las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca ocurrieron en 12,0 y 18,4%, respectivamente (HR 0,58, IC 95% 0,47-0,70, $P<0,001$). Concluyéndose que la eplerenona, en comparación con el placebo, redujo tanto el riesgo de muerte como el riesgo de hospitalización entre pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica y síntomas leves (6).

La eplerenona es un bloqueador del receptor de aldosterona que se deriva químicamente de la espironolactona. Está indicado para su uso como terapia complementaria para reducir la mortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sistólica clase II de la NYHA y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. También se utiliza como tratamiento complementario en pacientes con insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio. Además, está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial leve y moderada en pacientes que no pueden tratarse adecuadamente con otros agentes (15). Los datos actuales sugieren que los efectos adversos son generalmente raros y leves con el tratamiento con eplerenona. Estos incluyen hiperpotasemia, mareos, elevación de la creatinina sérica, diarrea, tos, fatiga, dislipidemia, dolor abdominal y albuminuria (16). La eplerenona está contraindicada en personas con hipersensibilidad conocida al fármaco o sus excipientes, hiperpotasemia clínicamente significativa o potasio sérico superior a 5,0 mmol/l al inicio del tratamiento, disfunción hepática grave, disfunción renal de moderada a grave eGFR < 50 ml/min/1,73 m²), diabetes tipo 2 con microalbuminuria y en personas que toman diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o inhibidores potentes de CYP3A4 (15).

Objetivo

El objetivo de la presente revisión es identificar, valorar y sintetizar la evidencia disponible en literatura científica en relación con la efectividad, seguridad y evaluaciones económicas de la eplerenona comparada con la terapia habitual estándar para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

Metodología

Se realizó una revisión de cribado rápido con una búsqueda bibliográfica en las bases de datos para revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis, evaluaciones económicas (EE) y evaluaciones de tecnología en salud (ETES) Pubmed, Cochrane y Epistemonikos. Haciendo uso de términos MeSH se conformaron algoritmos de búsqueda con la ayuda de los términos booleanos, no se aplicaron filtros por idioma, ni temporalidad (Anexo 1). Se buscó EE y ETES en las bases de ICER, SIGN, NICE, INAHTA, CADTH, NHS y LILACS – BRISA (Anexo 2). Así mismo, guías de práctica clínica en los compiladores NICE, SIGN, GIN, AHRQ y GuíaSalud y búsqueda libre en Google (Anexo 3).

Las referencias bibliográficas identificadas en el proceso de búsqueda se exportaron debidamente organizadas al gestor bibliográfico endnote® X9 para eliminar los duplicados

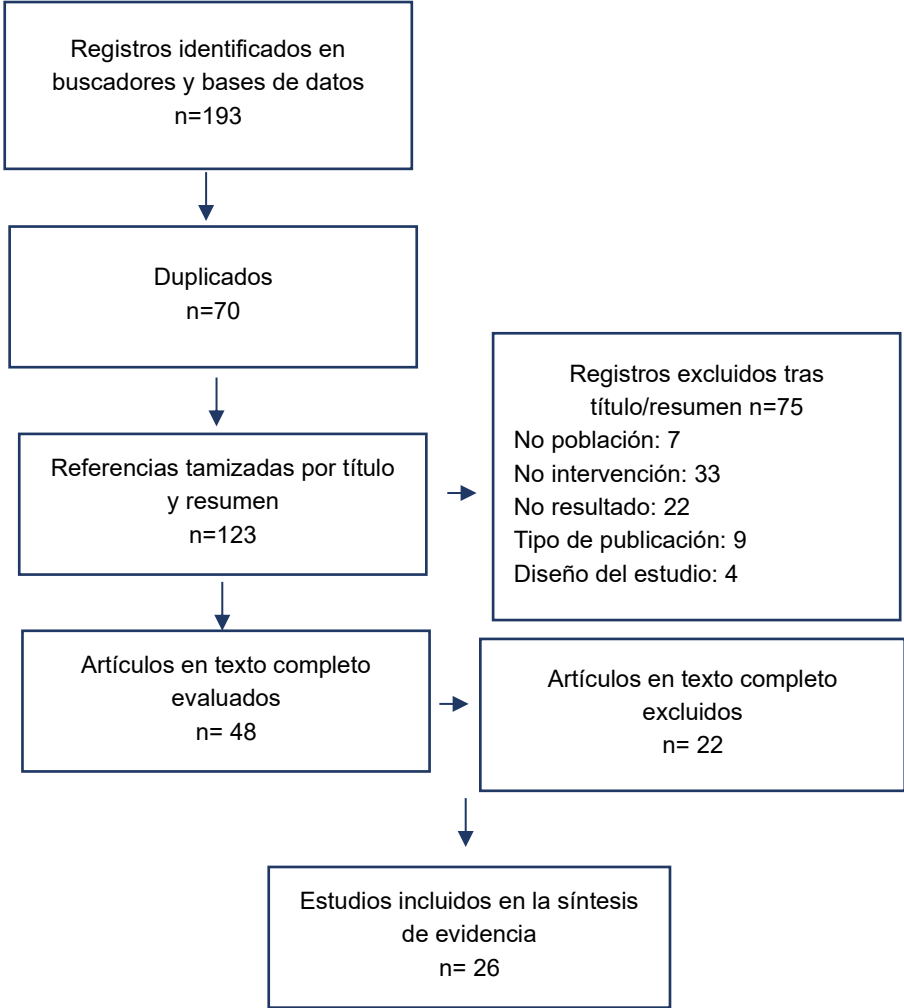
y organizar el repositorio de evidencia de la revisión. Se captó 193 referencias, se identificaron 70 duplicados, así como se analizaron 123 publicaciones con lectura de títulos y abstracto de las que 75 publicaciones se excluyeron por pertinencia.

La selección se limitó a revisiones sistemáticas publicadas en los últimos 5 años, evaluaciones económicas y de tecnología sanitaria publicadas en los últimos 10 años, estudios en inglés y español. Se excluyeron datos de investigación no primarios (editoriales, resúmenes de congreso) y publicaciones no revisadas por pares. Al igual que revisiones narrativas o reportes de caso.

12 de las 48 publicaciones preseleccionadas no se seleccionaron por fecha de publicación y 10 por el tipo de publicación o por presentar resultados agrupados para ARM, se dieron lectura completa a los estudios restantes y en la síntesis narrativa se dan cuenta 26 publicaciones (Figura 1 Diagrama de flujo).

La evidencia disponible señala datos agregados para el análisis y no aporta información detallada a nivel de pacientes individuales, lo que arrojaría más luz sobre la evidencia, las comparaciones indirectas pueden demostrar su solidez por sospecha de sesgo. Sin embargo, ante la falta de comparaciones directas, este enfoque ha sido el utilizado para la síntesis de evidencia (17).

Figura 1 Diagrama de flujo selección de evidencia



Síntesis

Efectividad y Seguridad

Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM)

Un metanálisis de tres ensayos controlados aleatorios, realizado por Rossello, et al. (2019)(11) analizó el impacto de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) en el riesgo de muerte súbita cardíaca (MSC) en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI), y determinar el efecto del tratamiento de los ARM sobre la enfermedad de células falciformes en comparación con el placebo. En el documento no se menciona la calidad de los estudios ni la evaluación de sesgo.

El metanálisis se realizó con los datos de pacientes individuales de los tres ensayos aleatorizados (RALES, EPHESUS y EMPHASIS-HF), para un total de 11,032 sujetos. De ellos, 5505 pacientes fueron asignados al azar para recibir antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM), con 822 recibiendo espironolactona y 4684 recibiendo eplerenona, mientras que 5527 fueron asignados a recibir un placebo. El seguimiento medio fue de 18 meses. Se realizó un Metanálisis de efectos fijos a nivel de paciente individual, Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por estudio y Análisis estratificados basados en la causa de la insuficiencia cardíaca, la clase de la NYHA y la DSVI.

Las estimaciones resumidas para la muerte súbita cardíaca (MSC) que ocurrió hasta 50 meses después de la aleatorización en los tres ensayos combinados muestran un HR general no ajustado de 0,77 (IC 95% 0,66 a 0,89) y hubo un efecto de tratamiento consistente entre los ensayos, aunque en EMPHASIS-HF, el ensayo más pequeño, los intervalos de confianza alrededor del punto de estimación para el efecto del tratamiento fueron más amplios.

Después del ajuste por covariables basales, el efecto del tratamiento se mantuvo consistente en los tres ensayos. El cociente de riesgo (HR) fue de 0,70 (IC 95% 0,53 a 0,94) para RALES, 0,80 (IC 95% 0,64 a 1,00) para EPHESUS y 0,74 (IC95% 0,52 a 1,05) para EMPHASIS-HF. En la misma línea, el análisis multivariable demostró evidencia de un efecto general de ARM para la MSC, con una HR de 0,76 (IC 95% 0,65 a 0,89; $p = 0,001$).

La consistencia del efecto del tratamiento se evaluó entre 13 subgrupos. El efecto en cada subgrupo se analizó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por estudio, sin ajuste por covariables. Se encontró cierta evidencia de dos interacciones tratamiento por subgrupo: la edad mostró una relación lineal ($p=0,04$) (< 65 años, los pacientes tuvieron el mayor efecto del tratamiento) y el uso concomitante de beta-bloqueadores mostró un efecto sinérgico (valor de interacción $p=0,01$).

En resumen, los ARM se asignaron de manera equitativa entre pacientes con y sin beta-bloqueadores (alrededor del 50% de uso en ambos grupos, $p=0,89$). Sin embargo, los pacientes que recibieron beta-bloqueadores eran más jóvenes, estaban en una clase funcional de la NYHA más baja y tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) más alta. También tenían un mayor porcentaje de prescripciones de IECA/ARA II, aspirina y estatinas, y un menor porcentaje de uso de diuréticos y digoxina. Las pruebas de interacción restantes demostraron un efecto de tratamiento consistente en los subgrupos. Es importante destacar que el efecto de los ARM para prevenir la MSC fue similar entre los pacientes con causas isquémicas y no isquémicas: las HR no ajustadas fueron 0.77 (IC95% 0.65 a 0.90) y 0.76 (IC95% 0.51–1.12), respectivamente. También se encontró un efecto consistente entre los pacientes en la clase NYHA I–II (HR de 0.76, IC 95% 0.62 a 0.93) y III–IV (HR de 0.78, IC95% 0.61 a 0.99). En el subgrupo de pacientes con una FEVI más alta, la tasa de MSC fue sustancialmente menor que en los otros dos grupos con una FEVI

más baja y el pequeño número de muertes súbitas en pacientes con una FEVI más alta no permitió realizar pruebas sólidas del efecto del tratamiento con ARM en la MSC en este subgrupo.

En conclusión, el metanálisis reveló que los pacientes que recibieron ARM tenían un riesgo un 23% menor de padecer MSC en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los beneficios de las ARM fueron consistentes en todos los subgrupos del estudio. Los ARM fueron particularmente eficaces en pacientes menores de 65 años y en aquellos que utilizaban betabloqueantes. Los ARM mostraron beneficios constantes en pacientes con diferentes causas de insuficiencia cardíaca y el uso de los ARM debe optimizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal aguda (11).

Posteriormente Rossello, et al. (2020) (18), evaluaron las diferencias de sexo en la respuesta a los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides en los principales ensayos de ARM de insuficiencia cardíaca, incluido un amplio espectro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Con los datos realizaron un metanálisis de efectos fijos de pacientes individuales utilizando 6167 pacientes (31,4% eran mujeres) reclutados en tres ECA controlados con placebo: los estudios RALES, EMPHASIS-HF y el estudio de espirolactona para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (TOPCAT) -Américas. En comparación con los hombres, las mujeres eran mayores, tenían un índice de masa corporal más alto y una tasa de filtración glomerular más baja. También tenían una FEVI más alta y una clase funcional más pobre de la New York Heart Association y eran menos propensos a estar tomando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueadores de los receptores de angiotensina II. Las tasas de eventos del grupo de placebo fueron más bajas para las mujeres en comparación con los hombres (15,4 frente a 22,1 por 100 personas-año; $p = 0,002$). Los ARM redujeron consistentemente, en hombres y mujeres, el riesgo relativo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca, muerte cardiovascular y muerte por todas las causas. Estos hallazgos se mantuvieron consistentes después del ajuste por posibles factores de confusión, independientemente de la FEVI. No hubo impacto específico de sexo de la ARM sobre la tasa de hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal durante la mediana de 22 meses de seguimiento.

Después de agrupar los datos, el resultado primario de muerte cardiovascular u hospitalización por IC se produjo en 798 hombres (37,5%) y 330 mujeres (34,1%) del grupo placebo ($p = 0,002$), y en 602 hombres (28,6%) y 251 mujeres (25,9%) del grupo ARM. El HR general no ajustado fue de 0,70 (IC 95%: 0,64 a 0,76) y fue consistente entre hombres (HR 0,69; IC 95% 0,62 a 0,77) y mujeres (HR 0,71; IC 95% 0,60 a 0,83) ($p = 0,83$). La reducción general del riesgo absoluto del resultado primario compuesto a los 3 años fue del 10%, lo que proporciona un NNT de 10 (IC 95%: 8 a 14) pacientes a los 3 años para evitar un evento, y fue consistente entre los hombres (NNT 10; IC 95% 8-15) y mujeres (NNT 10; IC 95% 7-19).

Las reducciones de riesgo en los resultados secundarios también fueron relativamente consistentes entre hombres y mujeres. Para la muerte cardiovascular, el HR no ajustado fue de 0,75 (IC 95%: 0,65 a 0,86) para los hombres y de 0,67 (IC 95%: 0,54 a 0,85) para las mujeres ($p = 0,44$), mientras que para la mortalidad por todas las causas el HR no ajustado fue de 0,80 (IC 95%: 0,71 a 0,90) para hombres y 0,69 (IC 95%: 0,56 a 0,84) para mujeres ($p = 0,19$).

En conclusión, el tratamiento con ARM redujo el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca, muerte cardiovascular sola y muerte en hombres y mujeres, independientemente de su clase NYHA, FEVI y otros factores de confusión. La hiperpotasemia relacionada con el tratamiento y el empeoramiento de la función renal no variaron según el sexo. Hombres y mujeres pueden beneficiarse al optimizar el uso de un tratamiento de ARM, infrutilizado en la práctica habitual. Estos hallazgos son importantes por hallazgos recientes que sugieren un tratamiento diferente entre hombres y mujeres con fármacos para la insuficiencia cardíaca (20).(18)

Una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorizados, realizada por Kapelios, et al. (2019) (19), que evaluó el efecto de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) sobre la función cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada (IC-FEp). Se incluyeron nueve ensayos con 1164 pacientes. Los parámetros ecocardiográficos se midieron e informaron con frecuencia entre los estudios. Ocho estudios informaron respecto a los parámetros E/A y E/e', mientras que siete estudios proporcionaron datos sobre el tiempo de desaceleración (DT). Seis estudios incluyeron datos sobre el índice de masa del ventrículo izquierdo (IMVI) y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y cuatro sobre el diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo (DDVI). Finalmente, cinco estudios proporcionaron valores para el índice de volumen de la aurícula izquierda (LAVi). ARM en comparación con placebo/control disminuyó significativamente E/e' (DM: - 1,37; IC95 %: - 1,02 a - 1,72; comparación $p < 0,001$), E/A (DM: - 0,04; IC 95%: - 0,08 a 0,0; comparación $p = 0,046$), DDVI (DM: - 0,78 mm; IC 95%: - 1,34 a - 0,22; comparación $p = 0,006$), y LAVi (DM: - 1,12 ml/m²; IC 95%: - 1,91 a - 0,33; comparación $p = 0,005$). Por el contrario, la ARM en comparación con placebo/control no afectó significativamente el DT (DM: - 8,38 ms; IC 95 %: - 21,76 a 5,00; comparación $p = 0,220$), FEVI (DM: 0,62%; IC 95%: - 0,65 a 1,88; comparación $p = 0,340$), y LVMI (DM estandarizada: - 0,12; IC 95%: - 0,50 a 0,27; comparación $p = 0,550$; heterogeneidad $p < 0,001$; $I^2 = 84,5\%$). En conclusión, en pacientes con IC-FEp, el tratamiento con ARM mejora significativamente los índices de estructura y función cardíaca, lo que sugiere una disminución en la presión de llenado del ventrículo izquierdo y una remodelación cardíaca inversa. La ARM aumenta el potasio sérico y disminuye la presión arterial; sin embargo, también se observa una pequeña disminución en la distancia de caminata de 6 minutos (19).

Chung, et al. (2020) (20), realizaron una revisión sistemática en la que se incluyeron 44 estudios (5745 participantes). El riesgo de sesgo en los dominios metodológicos evaluados fue incierto o de alto riesgo en la mayoría de los estudios. La generación adecuada de secuencias aleatorias estuvo presente en 12 estudios, la ocultación de la asignación en cinco estudios, el cegamiento de los participantes y los investigadores en 18 estudios, el cegamiento de la evaluación de resultados en 15 estudios y el informe completo de los resultados en 24 estudios.

El objetivo del estudio fue evaluar los efectos de los ARM selectivos (eplerenona), no selectivos (espironolactona o canrenona) o antagonistas de mineralocorticoides no esteroides (finerenona) en adultos con ERC con proteinuria (rango nefrótico y no nefrótico) centrado en el paciente criterios de valoración que incluyen insuficiencia renal (anteriormente conocida como enfermedad renal terminal), eventos cardiovasculares importantes y muerte (cualquier causa); función renal (proteinuria, tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y duplicación de la creatinina sérica); presión arterial; y eventos adversos (incluyendo hiperpotasemia, lesión renal aguda y ginecomastia).

Todos los estudios que compararon ARM con placebo o atención estándar se utilizaron además de un IECA o un ARA II (o ambos). Ninguno de los estudios tuvo el poder para detectar diferencias en los resultados a nivel de paciente, incluida la insuficiencia renal, los eventos cardiovasculares importantes o la muerte. Los antagonistas de la aldosterona tuvieron efectos inciertos sobre la insuficiencia renal (dos estudios, 84 participantes: RR 3,00; IC 95%: 0,33 a 27,65; evidencia de certeza muy baja), muerte (tres estudios, 421 participantes: RR 0,58; IC del 95% 0,10 a 3,50, evidencia de certeza baja) y eventos cardiovasculares (tres estudios, 1067 participantes: RR 0,95; IC del 95%: 0,26 a 3,56; evidencia de certeza baja) en comparación con placebo o atención estándar.

Los ARM pueden reducir la excreción de proteínas (14 estudios, 1193 participantes: DME -0,51; IC95%: -0,82 a -0,20; evidencia de certeza muy baja), TFGe (13 estudios, 1165 participantes, DM -3,00 ml/min/1,73 mE, IC 95%: -5,51 a -0,49, evidencia de certeza baja) y presión arterial sistólica (14 estudios, 911 participantes: DM -4,98 mmHg; IC del 95%: -8,22 a -1,75; evidencia de certeza muy baja) en comparación con placebo o atención estándar.

Los ARM probablemente aumentan el riesgo de hiperpotasemia (17 estudios, 3001 participantes: RR 2,17; IC95%: 1,47 a 3,22; evidencia de certeza moderada), lesión renal aguda (cinco estudios, 1446 participantes: RR 2,04; IC del 95%: 1,05 a 3,97; evidencia de certeza moderada) y ginecomastia (cuatro estudios, 281 participantes: RR 5,14; IC 95% 1,14 a 23,23, evidencia de certeza moderada) en comparación con placebo o atención estándar.

Los ARM no selectivos más inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o bloqueantes de receptores de angiotensina (BRA) tuvieron efectos inciertos en la

excreción de proteínas (dos estudios, 139 participantes: DME -1,59; IC 95%: -3,80 a 0,62; evidencia de certeza muy baja), y pueden aumentar el potasio sérico (2 estudios, 121 participantes: DM 0,31 mEq/L; IC95% 0,17 a 0,45). Los antagonistas selectivos de la aldosterona pueden aumentar el riesgo de hiperpotasemia (dos estudios, 500 participantes: RR 1,62; IC del 95%: 0,66 a 3,95; evidencia de certeza baja) en comparación con IECA o BRA (o ambos). No hubo estudios suficientes para realizar metaanálisis para la comparación entre antagonistas de aldosterona no selectivos y bloqueadores de los canales de calcio, antagonistas selectivos de aldosterona más IECA o ARAII (o ambos) y nitrato más IECA o ARAII (o ambos), y antagonistas mineralocorticoides no esteroideos y Antagonistas selectivos de la aldosterona.

En conclusión, en adultos con ERC que tienen una TFGe entre 15 y 90 ml/min/1,73 m² y que tienen proteinuria persistente a pesar de estar recibiendo dosis máximas de IECA o ARAII, los antagonistas de la aldosterona pueden reducir la proteinuria, la TFGe y la presión arterial sistólica. Sin embargo, los efectos del tratamiento sobre los resultados relevantes para el paciente, incluida la progresión a insuficiencia renal, eventos cardiovasculares importantes y muerte, son inciertos. El tratamiento con antagonistas de la aldosterona en combinación con IECA o ARA II (o ambos) puede aumentar el riesgo de hiperpotasemia y probablemente aumente el riesgo de lesión renal aguda. El tratamiento con espironolactona probablemente aumenta el riesgo de ginecomastia. Las pruebas sobre la eficacia y seguridad de los antagonistas de la aldosterona en comparación con otras intervenciones (diuréticos, bloqueadores de los canales de calcio, nitratos o IECA o ARA II (o ambos)) y las pruebas sobre la eficacia relativa entre diferentes antagonistas de la aldosterona son escasas. Los pacientes y los médicos pueden optar razonablemente por no utilizar un antagonista de la aldosterona debido a los beneficios inciertos del tratamiento y los riesgos identificados de daños y eventos adversos (20).

Eplerenona versus placebo

En el metanálisis realizado por Pelliccia, et al. (2014)(21) en el que se incluyeron un total de 11 ensayos y 3566 pacientes, con el objetivo de evaluar la eficacia y tolerabilidad de la eplerenona en pacientes con hipertensión arterial leve a moderada, encontraron que, en comparación con el placebo, la eplerenona redujo significativamente la presión arterial sistólica (PAS) [Diferencia de medias (DM) -8,07; IC 95%: -8,17 a -7,96 mmHg, p = 0,00001] y la presión arterial diastólica (PAD) [DMP -4,08; -4,15 a -4,01 mm Hg, p <0,00001]. En la comparación general, la reducción tanto de la PAS como de la PAD con eplerenona fue mayor que con otros agentes antihipertensivos (Diferencia de medias poblacionales (DMP) para la PAS -1,50 mm Hg, p <0,0001; DMP para la PAD -0,54 mm Hg, p <0,00001); esto se debió esencialmente a una mayor acción antihipertensiva frente a enalapril y losartán para la PAS y frente a losartán para la PAD. Las tasas de cualquier evento adverso fueron significativamente mayores con eplerenona que con placebo (odds ratio 1,37; IC 95% 1,1 a 1,71; p = 0,005), mientras que la aparición de eventos adversos

graves e hiperpotasemia fue similar. No hubo diferencias entre eplerenona y otros antihipertensivos en la frecuencia de eventos adversos graves o cualquiera, mientras que la hiperpotasemia fue más común con eplerenona (odds ratio 2,36; IC95%: 1,00 a 5,57; $p = 0,05$). En conclusión, este metanálisis proporciona evidencia sólida de que la eplerenona tiene un perfil seguro y es eficaz para reducir la presión arterial en pacientes con hipertensión leve a moderada; este efecto es al menos comparable al de otros agentes antihipertensivos (21).

El objetivo principal de la revisión sistemática realizada por McKenna, et al. (2010) (22) fue evaluar la eficacia clínica relativa de la espironolactona y la eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca postinfarto de miocardio y explorar la posibilidad de realizar una comparación indirecta de la espironolactona y la eplerenona. Las búsquedas arrojaron cinco ECA: dos ensayos de espironolactona de mala calidad metodológica y tres ensayos de los cuales sólo uno (de eplerenona) examinó específicamente la insuficiencia cardíaca postinfarto de miocardio (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study, EPHEUS). Un ensayo de espironolactona (Estudio aleatorio de evaluación de Aldactone, RALES) y uno de canrenona (Efecto antiremodelador del bloqueo de los receptores de aldosterona con canrenona en insuficiencia cardíaca crónica leve, AREA IN-CHF) comprendió insuficiencia cardíaca general, pero no había datos disponibles para el subgrupo de pacientes en los que la causa de la IC fue isquémica (22).

La única evidencia de buena calidad sobre los inhibidores de la aldosterona en la población con insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio proviene de EPHEUS, mientras que la espironolactona se ha estudiado en la insuficiencia cardíaca en RALES. La falta de intercambiabilidad de estos ensayos con respecto a las poblaciones de estudio, el uso de betabloqueantes y otras cuestiones como la medicación concurrente, significa que una simple comparación indirecta entre estos medicamentos utilizando estos ensayos no podría producir resultados clínicamente significativos (22).

El estudio EPHEUS (7) evaluó eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca postinfarto de miocardio. Se encontró que la eplerenona, en adición a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y betabloqueadores, se asoció con una reducción del riesgo de muerte por cualquier causa (RR 0,85, IC 95%: 0,75 a 0,96, $p = 0,008$) y la combinación de muerte por causas cardiovasculares o hospitalización por eventos cardiovasculares (RR 0,87, IC 95%: 0,79 a 0,95, $p = 0,002$). En conclusión, eplerenona, en combinación con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y betabloqueantes, demostró reducir el riesgo de muerte por cualquier causa y la combinación de muerte por causas cardiovasculares o hospitalización por eventos cardiovasculares en pacientes con infarto agudo de miocardio complicado por disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca (7).

Los cinco ensayos informaron mortalidad por todas las causas y cuatro informaron mortalidad cardíaca o CV en pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica. Sólo un estudio informó un aumento de la mortalidad por todas las causas en pacientes que recibieron espironolactona; este fue el estudio más pequeño, mal informado y publicado en polaco (Ruta J, 2006). De los estudios que informaron una reducción de la mortalidad con el tratamiento, la reducción de la mortalidad por todas las causas osciló entre el 15% y el 86%, y la mortalidad CV osciló entre el 17% y el 84% (RALES, EPHEBUS, AREA IN-CHF50, Ruta (2006 y Tu (2003)). Las mayores reducciones en la mortalidad se informaron en el segundo estudio más pequeño, que se publicó en chino y también es de mala calidad Tu H, 2003. Estas conclusiones respaldan la efectividad de la eplerenona y otros inhibidores de la aldosterona en la reducción del riesgo de muerte y eventos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardíaca postinfarto de miocardio (22).

La revisión de Tam, et al. (2017) (15) con el objetivo de evaluar los efectos de la monoterapia con eplerenona versus placebo para la hipertensión primaria en adultos, incluyó 5 estudios con en 1437 personas que recibieron eplerenona o ningún medicamento de forma aleatoria. Las dosis de eplerenona utilizadas en estos estudios oscilaron entre 25 mg y 400 mg al día. Estos estudios siguieron a los pacientes durante 8 a 16 semanas mientras estaban en terapia. Los cinco ensayos incluidos se consideraron de calidad moderada. El metanálisis mostró una reducción de la presión arterial sistólica de 9,21 mmHg (IC 95%: -11,08 a -7,34; $I^2 = 58\%$) y una reducción de la presión arterial diastólica de 4,18 mmHg (IC 95%: -5,03 a -3,33); $I^2=0\%$). Sólo tres de los cinco estudios informaron sobre efectos secundarios y de baja calidad, lo que imposibilita sacar conclusiones sobre el daño potencial asociado al tratamiento con eplerenona en pacientes hipertensos. Puede haber un efecto dosis-respuesta de eplerenona en la reducción de la presión arterial sistólica en dosis de 400 mg/día. Sin embargo, este hallazgo es incierto, ya que se basa en un único estudio incluido con evidencia de baja calidad. En general, no parece haber una respuesta a la dosis clínicamente importante para reducir la presión arterial sistólica o diastólica con dosis de eplerenona de 50 mg a 400 mg al día (15).

La revisión sistemática y metanálisis de red realizado por Bonsu, et al (2018) (17) con el objetivo de evaluar los tratamientos farmacológicos en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp) incluyó quince ECA, de los cuales 10 fueron de alta calidad con bajo riesgo de sesgo y 5 baja calidad o tuvieron alto riesgo de sesgo en al menos uno de los dominios de evaluación. Un total de 5930 pacientes fueron asignados aleatoriamente, 227 para recibir eplerenona, 2089 espironolactona, 45 enalapril, 424 perindopril, 113 sildenafil, 128 sitaxentan, 2674 placebo y 191 terapia estándar. No se observó ningún efecto significativo con todos los tratamientos en comparación con el placebo ni la eficacia comparativa de dos tratamientos cualesquiera en todos los resultados evaluados, reducción de la mortalidad en pacientes con ICFEp, índices ecográficos de la función diastólica y función cardíaca. Sin embargo, el antagonista mineralocorticoide espironolactona demostró

una tendencia hacia la reducción de la mortalidad en comparación con placebo (RR 0,92; IC 95% 0,79-1,08), sildenafil (RR 0,14; IC 95% 0,01 a 2,78), perindopril (RR 0,87; IC 95% 0,59 a 1,28) y eplerenona (RR 0,91; IC 95% 0,25 a 3,33), todas ellas sin diferencia estadísticamente significativa. Mientras que eplerenona demostró una tendencia de efecto superior en la reducción de hospitalizaciones en comparación con todos los demás tratamientos farmacológicos RR 0,50 (IC 95% 0,05 a 5,30), sin diferencia estadísticamente significativa. La espironolactona y la eplerenona mostraron una reducción clínicamente relevante en la mortalidad y la hospitalización, respectivamente, en comparación con el placebo y los tratamientos concomitantes (17).

Eplerenona vs Espironolactona

Yang, et al. (2019) (23) publican un metanálisis en red de estudios clínicos aleatorizados (ECAs), comparando la efectividad y seguridad de diferentes ARM, incluyendo finerenona, eplerenona, espironolactona y canrenona, en pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección menor 45%; el estudio tiene como objetivo principal la comparación de la finerenona frente a las otras moléculas. Se incluyeron 13 ECAs con un total de 13597 pacientes, con riesgo de sesgo de los estudios primarios en general clasificada por los autores como baja. En los rankings de la superficie bajo la curva de la clasificación acumulada (SUCRA), muestran los siguientes resultados respecto a la comparación del placebo vs. espironolactona vs. eplerenona: para la probabilidad de ocurrencia de muerte de origen cardiovascular, el SUCRA para placebo fue el más alto (peor desenlace) con el 83,0%, seguido por el eplerenona con 63,8% y posteriormente la espironolactona con 48,8%. Respecto a la hiperpotasemia el SUCRA clasificó la espironolactona como de mayor probabilidad a estar relacionado con este desenlace con un 87,4%, seguido de la eplerenona con 50,6% y por último el placebo con 12,8%. Para el deterioro de la función renal la mayor probabilidad del puntaje SUCRA fue de la espironolactona 90,4%, seguido del placebo 61,1% y posteriormente la eplerenona con 58,7%. El último desenlace evaluado en este estudio fueron los eventos adversos de falla cardíaca señalando un peor desenlace con SUCRA 80,8% para espironolactona, seguido del placebo con 52,2% y finalmente la eplerenona con SUCRA de 30,1%, indicando para este último una menor probabilidad de ser el tratamiento más está asociado con este desenlace. El análisis de sensibilidad con pacientes con fracción de eyección (FE) menor a 40% no mostró diferencias significativas comparado con el grupo de pacientes con FE menor a 45% (23).

Chatterjee, et al. (2012) (24) hacen una revisión sistemática de ECA para comparar de forma indirecta los efectos y seguridad clínica de los ARM, eplerenona, espironolactona y su metabolito activo, canrenona, en pacientes con disfunción ventricular izquierda por medio de estudios que comparan cada medicamento con otros tratamientos (diferentes a ARM) o placebo; esto último, debido a que no se encontraron estudios que compararan directamente los ARM. La revisión incluyó 16 estudios (n=12.505) con 4 estudios en pacientes con disfunción ventricular izquierda postinfarto agudo de miocardio, los restantes

evaluaron los medicamentos en pacientes con falla cardíaca. El seguimiento osciló entre los 2 a 24 meses. Espironolactona se usó en 10 estudios, canrenona en 3 estudios y eplerenona en 3 estudios. El riesgo de sesgo evaluado por los autores encontró 8 estudios con bajo riesgo, 7 con riesgo intermedio y uno con alto riesgo de sesgo con la herramienta de Cochrane (Cochrane Handbook of systematic reviews). Con relación a mortalidad por cualquier causa, todos los ARM redujeron la misma, con mayor porcentaje de reducción en pacientes recibiendo espironolactona y canrenona RR 0,74 (IC 95% 0,66 a 0,83; $p < 0,0001$) y eplerenona con un RR de 0,85 (IC 95% 0,77 a 0,93) con una comparación indirecta a favor de la espironolactona y canrenona con una razón de riesgos con una $p = 0,009$). Otros desenlaces evaluados en la revisión fuer la reducción de mortalidad de origen cardiovascular con eplerenona mostrando una reducción estadísticamente significativa con un RR 0,83 (IC 95% 0,75 a 0,92) y los otros ARM presentan una reducción del riesgo mayor con un RR 0,75 (IC 95% 0,67 a 0,84). La tasa de hiperpotasemia severa fue estadísticamente significativa en pacientes recibiendo eplerenona RR 1,72 (IC 95% 1,19 a 2,47; $p = 0,004$), los estudios de otros ARM mostraron un riesgo sin diferencia estadísticamente significativa RR 1,80 (IC 95% 0,83 a 3,91; $p = 0,14$). La tasa de ginecomastia no fue estadísticamente significativa con eplerenona vs otros tratamientos con un RR 0,74 (IC 95% 0,43 a 1,27), mientras que con la espironolactona y canrenona comparados con otros tratamientos o placebo mostraron un aumento estadísticamente significativo RR 6,26 (IC 95% 3,38 a 11,57; $p < 0,0001$) (24).

La revisión sistemática y metanálisis en red de Frankenstein, et al. (2020) (25) tiene el objetivo de evaluar el beneficio comparativo y el perfil de riesgo del tratamiento con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) con respecto a la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular o la hospitalización relacionada con la insuficiencia cardíaca y los criterios de valoración de seguridad en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica teniendo en cuenta el efecto de confusión de los betabloqueantes. Incluyeron 14 ensayos controlados aleatorios con un total de 12.213 pacientes, 9 fueron monocéntricos y 5 ensayos incluyeron 50 pacientes o menos. Seis de los ensayos tuvieron una duración de seguimiento de menos de 12 meses. El riesgo general de sesgo fue de bajo a intermedio. Pocos estudios informaron por separado la mortalidad cardiovascular y hubo un número significativo de ensayos que carecían de información sobre la hospitalización relacionada con la insuficiencia cardíaca o los criterios de valoración de seguridad. El metanálisis en red confirmó la eficacia para mortalidad por todas las causas de espironolactona HR 0,69 (IC 95% 0,62 a 0,77) y eplerenona HR 0,82 (IC 95% 0,75 a 0,91) frente al placebo/cuidado usual. Además, los resultados sugieren visualmente una eficacia ligeramente superior de la espironolactona sobre la eplerenona HR 0,84, pero el IC apenas cruza la línea del efecto nulo (0,68 a 1,03). Con relación a la mortalidad cardiovascular en comparación directa con la referencia (placebo/atención médica estándar) se obtuvo un HR 0,81 (IC 95% 0,72 a 0,91) a favor de eplerenona y un HR 0,68 (IC 95% 0,55 a 0,93) a favor de espironolactona. Sin embargo, la comparación directa de

espironolactona frente a eplerenona dio un HR de 0,83 (IC 95% 0,60 a 1,15), sin diferencia estadísticamente significativa. Para hospitalización relacionada con insuficiencia cardíaca se obtuvo una eficacia de HR 0,75 (IC 95% 0,66 a 0,84) para eplerenona y de 0,64 (IC 95% 0,52 a 0,78) para espironolactona. La comparación directa de espironolactona frente a eplerenona dio un HR de 0,86 (IC 95% 0,62 a 1,19).

En relación con falla renal aguda la comparación directa de eplerenona y espironolactona versus placebo reflejaron un RR de 0,70 (IC 0,05 a 9,78) y 1,151 IC (0,11 s 20,05) respectivamente. La comparación directa de las dos moléculas dio un RR de 2,17 IC (0,01 a 404,15). Y frente a la hiperkalemia los RR obtenidos fueron 2,15 IC (0,91 a 5,07) eplerenona, 3,63 (IC 1,18 a 11,20) espironolactona y 1,69 (0,23 a 12,29) a favor del comparador (eplerenona).

Al analizar la ginecomastia, la eplerenona pareció ser superior en comparación con los otros brazos de tratamiento, frente al brazo referencia dio un RR de 0,77 (IC 95% 0,31 a 1,88) versus espironolactona frente a la referencia de un RR de 8,44 (IC 95% 3,90 a 18,28) y comparación directa entre los dos ARM de 0,09 (IC 95% 0,02 a 0,48); obteniéndose un SUCRA de 0,12 para eplerenona y 0,98 para espironolactona, relacionado con la presencia de ginecomastia asociado a cada tratamiento.

Los autores concluyeron, que en el metanálisis en red encontraron resultados comparables con respecto a la mortalidad por todas las causas, así como la mortalidad cardiovascular, las hospitalizaciones relacionadas con la insuficiencia cardíaca para eplerenona y espironolactona. Sólo en lo que respecta a la ginecomastia se pudo encontrar una superioridad de la eplerenona (14).

El metaanálisis de Vukadinović, et al. (2017) (26) que incluyó ensayos aleatorios controlados con placebo que informaron hiperpotasemia en ARM en pacientes después de un infarto de miocardio o con insuficiencia cardíaca crónica con el fin de objetivo de determinar la tasa de hiperpotasemia verdaderamente relacionada con la ARM. El análisis incluyó 16.065 pacientes de 7 ensayos, un total de 8.030 pacientes recibieron ARM y 8.035 recibieron placebo. La prueba de asimetría de regresión de Egger no mostraron evidencia de sesgo de publicación. En los ensayos que utilizaron eplerenona se documentó hiperpotasemia en el 5,0% de los pacientes (564/ 5282) y en el 2,6% (138/ 5275) de los pacientes con placebo ($P < 0,0001$). El RR para eplerenona fue 1,91 (IC 95% 1,56 a 2,33; $P < 0,0001$). El RR para la espironolactona fue 2,45 (IC 95% 1,56 a 3,85; $P = 0,0001$). La tasa de hiperpotasemia verdaderamente relacionada con la eplerenona fue del 48% del 5% de los casos de hiperpotasemia notificados entre pacientes que tomaban eplerenona, lo que indica que el 52% tenía hiperpotasemia no relacionada con la eplerenona. La tasa de hiperpotasemia verdaderamente relacionada con la espironolactona fue del 57% de los casos notificados de hiperpotasemia entre pacientes que tomaban espironolactona, lo que indica un 43% de hiperpotasemia no relacionada con la espironolactona. En la mayoría de

los estudios analizados la dosis equivalente media de espironolactona fue ligeramente mayor en comparación con la dosis equivalente de eplerenona. Además, fue considerado que 25 mg de espironolactona equivalen aproximadamente a 50 mg de eplerenona, basándose en la vida media más larga de varios metabolitos activos de la espironolactona y la mayor afinidad por el receptor de mineralocorticoides. Los hallazgos clave de este estudio fueron similares para la espironolactona y la eplerenona en pacientes después de un infarto de miocardio o con ICC. Los datos no respaldan ninguna conclusión sobre tasas diferentes de hiperpotasemia con espironolactona o eplerenona (26).

Evaluaciones económicas

Ademi Z, et al. (2014) (1) elaboraron una evaluación económica con el objetivo de evaluar la costo efectividad de la eplerenona en comparación con el placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica crónica (FEVI <35%) y síntomas de clase II de la New York Heart Association (NYHA) aplicando un modelo de Markov de transición de estado analítico de decisión con ciclos de 1 año para comparar los efectos económicos y de salud, la población modelo estaba compuesta por 1.000 sujetos arbitrarios, cuyo perfil se basó en la población de estudio del estudio EMPHASIS-HF. Para el análisis se asumió que aparte de la eplerenona, el uso de medicamentos no difirió entre los dos grupos durante todo el horizonte temporal, la eplerenona probablemente disminuiría la necesidad de otros medicamentos para la insuficiencia cardíaca y, por lo tanto, disminuiría los costos asociados. Así mismo, distinguió a los sujetos vivos según la clase de la NYHA, la falta de datos no permitió estimar las probabilidades de transición para sustentar el movimiento entre las clases de la NYHA, las cuales se derivaron del estudio EMPHASIS-HF. El costo de la eplerenona se tomó del Plan Australiano de Beneficios Farmacéuticos. Los datos de servicios públicos se derivaron de fuentes publicadas y se aplicó una tasa de descuento anual del 5% a los costos y beneficios futuros. El modelo predijo que el grupo de placebo experimentaría 697 hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, 791 muertes cardiovasculares y 97 muertes no cardiovasculares en un período de 10 años. El grupo de eplerenona experimentaría 488 hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, 731 muertes cardiovasculares y 86 muertes no cardiovasculares. Las diferencias equivalían a un número necesario a tratar (NNT) de 5, 17 y 90 para hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, muertes cardiovasculares y muertes no cardiovasculares, respectivamente. Durante el período de 10 años, se predijo que los sujetos del grupo de placebo vivirían un promedio de 4,6 años y 3,3 AVAC (con descuento), e incurrieron en un costo neto de 6.010 dólares australianos (con descuento) por persona. Los sujetos del grupo de eplerenona vivieron una media de 5,1 años y 3,7 AVAC (con descuento) e incurrieron en un coste neto de 12.127 dólares australianos por persona (con descuento). Por lo tanto, el RICE de eplerenona versus placebo durante 10 años fueron de 12.024 dólares australianos por año de vida y de 16.700 dólares australianos por AVAC ahorrados (Ver Anexo 3). Los resultados de los

análisis de sensibilidad probabilísticos se resumieron en 8.570 a 27.239 dólares australianos por año de vida y de 11.880 a 38.108 dólares australianos por AVAC ahorrados. Con un umbral de disposición a pagar de ≤ 45.000 dólares australianos por año, habría una probabilidad del 99,0% de que la eplerenona fuera costo efectiva. Concluyéndose que la eplerenona puede representar una estrategia costo efectiva para prevenir la morbilidad y la mortalidad entre pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica crónica y síntomas de clase II de la NYHA (1).

McKenna, et al. (2010) (22) realizaron una revisión sistemática de la evidencia económica identificando tres estudios principales publicados, pero ninguno utilizó una perspectiva del Reino Unido ni intentó comparar la costo efectividad en la insuficiencia cardíaca postinfarto.

La revisión de los estudios de coste-efectividad identificó limitaciones en los estudios previamente publicados sobre los antagonistas de la aldosterona en el Reino Unido. Específicamente, la falta de estudios previos que evaluaran la relación coste-efectividad tanto de eplerenona como de espironolactona, y la ausencia de estudios en el Reino Unido que informaran sobre la relación coste-efectividad de los antagonistas de la aldosterona para el manejo de la insuficiencia cardíaca postinfarto de miocardio, representan lagunas importantes en la evidencia para la toma de decisiones en el NHS. Por lo tanto, se desarrolló un nuevo modelo analítico de decisión para evaluar y comparar de manera más formal la relación coste-efectividad de la espironolactona y la eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca postinfarto de miocardio en el NHS.

El modelo de decisión indicó que la eplerenona era la estrategia más costo efectiva para la insuficiencia cardíaca postinfarto (RICE de eplerenona en comparación con la atención estándar fue de 4457 libras por AVAC, aumentando a 7893 libras por AVAC si el tratamiento continuaba durante toda la vida del paciente); en ninguno de los escenarios la espironolactona pareció costo efectiva. El RICE de eplerenona estuvo constantemente por debajo del umbral de 20.000 a 30.000 libras por AVAC utilizado para establecer la relación calidad-precio en el NHS (Ver Anexo 3).

La incertidumbre dio como resultado estimaciones del EVPI entre 820 millones de libras (caso base) y 1265 millones de libras (escenario de duración del tratamiento de por vida). Cuando se asumió el efecto para la mortalidad y las hospitalizaciones, la espironolactona surgió como el tratamiento más costo efectiva y las estimaciones del EVPI fueron insignificantes (22).

Cuando los resultados de la síntesis bayesiana se aplicaron dentro del modelo económico, la eplerenona pareció ser la estrategia más rentable para el tratamiento de la IC postIM. Los resultados de rentabilidad fueron notablemente sólidos ante una variedad de supuestos alternativos y parámetros de entrada y la RICE de eplerenona estuvo consistentemente por debajo del umbral de rentabilidad utilizado convencionalmente para establecer la relación calidad-precio en el NHS. El único escenario considerado que dio lugar a una conclusión

diferente con respecto a la rentabilidad fue cuando se ignoraron los resultados de la síntesis de evidencia y en su lugar se asumió un efecto de clase para ambos antagonistas de la aldosterona. Es decir, el uso de un antagonista de la aldosterona en términos más generales parece ser una estrategia altamente rentable para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca postinfarto de miocardio en el NHS del Reino Unido (22).

Lee et al. (2014) (27) hacen un estudio de costo efectividad evaluando la eplerenona en pacientes con falla cardíaca sistólica con síntomas moderados, adicionando eplerenona al tratamiento estándar. Los desenlaces se presentan en términos de expectativa de vida, calidad de vida ajustada por calidad de vida, costos directos y razón incremental de costo-efectividad (RCE). Se usaron datos del estudio EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) (6). Resultando en RICE de £3520 por AVAC en el Reino Unido y de €5532 en España (27) cuales están por debajo del umbral de la disposición a pagar (willingness to pay) para estos dos países, considerando el uso de eplerenona sumada al tratamiento habitual estándar en pacientes con falla cardíaca sistólica crónica y síntomas leves (NYHA clase II) Ver Anexo 3 (27).

Thanh, et al. (2016) (28), realizan una evaluación de costo efectividad de la eplerenona, para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica y síntomas leves en varios estados de un modelo de simulación de eventos discretos. Se usaron datos de Alberta (Canadá) junto con una perspectiva de atención médica, un horizonte de vida y una tasa de descuento anual del 3% para los análisis. El modelo constaba de dos brazos, atención estándar y atención estándar más eplerenona, cada uno de los cuales simulaba los mismos siete eventos, incluidos tres que pueden ocurrir repetidamente (hospitalización por insuficiencia cardíaca, otras hospitalizaciones por causas cardiovasculares y eventos adversos) y cuatro eventos que pueden ocurrir una vez (muerte CV, muerte no CV, fibrilación auricular e implantación de un desfibrilador cardíaco o un dispositivo de terapia de resincronización cardíaca). Además, en el grupo de eplerenona se incluyó el evento de interrupción del tratamiento con eplerenona debido a un evento adverso, hospitalización o por cualquier otro motivo.

Esto implica que las ecuaciones de riesgo calculadas para eplerenona ya incluyen los riesgos para los pacientes que interrumpen el tratamiento. Al inicio del modelo, se simularon los tiempos del paciente hasta el evento y el paciente avanzó hasta el primer evento que ocurrió. Luego, el paciente permanecía en el modelo y se calculaba el tiempo hasta el siguiente evento, o salía del modelo si ocurría una muerte o un evento de implantación del dispositivo. Si el evento influyó en el tiempo de otros eventos, se recalcularon los tiempos de estos eventos. Se consideró que los eventos que interactúan de esta manera fueron las hospitalizaciones (IC y otros eventos cardiovasculares), que aumentan la probabilidad tanto de muerte CV como de rehospitalizaciones, y los eventos adversos, que aumentan la probabilidad de eventos adversos posteriores.

Clínicamente, la eplerenona previno hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, fibrilaciones auriculares y muertes cardiovasculares, pero provocó más eventos adversos e implantes de dispositivos que la atención estándar. La vida restante de los pacientes que recibieron eplerenona fue de 7,08 frente a 5,83 años para los que recibieron atención estándar. La eplerenona ganó 1,25 años de vida y 1,18 años de vida ajustados por calidad (AVAC), con un coste incremental de 7.200 dólares canadienses. Por lo tanto, la relación coste-efectividad incremental (RICE) fue de 5.700 dólares canadienses por año de vida ganado y de 6.100 dólares canadienses por AVAC ganado.

Dado que el umbral RICE más citado es de 50.000 dólares canadienses, el uso de eplerenona como complemento de la atención estándar para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica y síntomas leves es costo efectiva en el contexto de Alberta. La eplerenona le costaría al sistema de salud de Alberta alrededor de 4,6 millones de dólares canadienses al año en costos de medicamentos. Al incorporar las reducciones en la utilización de los servicios de salud asociadas con la eplerenona, el impacto presupuestario es menor. Durante el primer año, el uso de eplerenona ahorra costos y durante cinco años el costo es de aproximadamente 6 millones de dólares canadienses (Ver Anexo 3) (28).

Ademi, et al. (2016) (29) determinaron la costo efectividad de la eplerenona en comparación con la atención habitual en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y síntomas de Clase II de INYHA, para ello diseñaron un modelo de Markov de 5 ciclos donde las probabilidades de transición se derivaron del estudio Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF), los ciclos a 1 año para reflejar el estado de los sujetos con ICC Clase II inicial de la NYHA y su progresión a otras clases de la NYHA en un horizonte temporal de 10 años. En la atención habitual, se supuso que el 47,3% de los sujetos de la Clase II y el 93,7% de los sujetos de las Clases III y IV estaban tomando espironolactona. En el análisis del caso base se utilizó una tasa anual del 5,0% después del primer ciclo, y para el análisis de escenarios fue considerada una tasa del 3,0% después del primer ciclo para descontar costos y efectos. El número de años de vida vividos y los AVAC ganados por persona en el grupo de atención habitual (GAH) fueron 6,1 y 4,4 respectivamente, en comparación con 6,3 y 4,6 respectivamente en el grupo eplerenona (GE), los costos totales por persona para GAH y el GE fueron de 4.869 AUD (dólares australianos) y 11.849 AUD. Los análisis mostraron que el tratamiento con eplerenona puede ser una opción costo efectiva en comparación con la atención habitual, entre los pacientes australianos con ICC Clase II de la NYHA, con un RICE de 37,452 AUD por AVAC ganado (Ver Anexo 3) (29).

Evaluaciones de tecnología en Salud

La agencia canadiense de evaluación de tecnologías en salud (CADTH) publica en 2014 (30) la recomendación final para el eplerenona con relación a su indicación en el manejo de

falla cardíaca. La recomendación sugiere que no se liste al precio presentado argumentando que la costo-efectividad no podía establecerse claramente debido a la falta de transparencia de los métodos y datos incluidos en el modelo (30); adicionalmente, indica que en un ECA doble ciego, comparando el eplerenona con placebo en 2737 pacientes, el EMPHASIS-HF (6) mostró la reducción del riesgo de muerte de origen cardiovascular y primera hospitalización por falla cardíaca comparada con placebo en pacientes con falla cardíaca sistólica crónica NYHA clase II. En relación con la efectividad, para el desenlace compuesto de muerte de origen cardiovascular y primera hospitalización por falla cardíaca se encontró una razón de riesgo con diferencia estadísticamente significativa a favor de la eplerenona de 0,63 (IC 95% 0,54 a 0,74; $p < 0,0001$). La mortalidad cardiovascular mostró una diferencia en el tiempo al evento estadísticamente significativa, con una razón de riesgo de 0,76 (IC 95% 0,61 a 0,94; $p = 0,012$) a favor de la eplerenona. El estudio evaluado adicionalmente señala que los beneficios en mortalidad no se observan en pacientes ≥ 75 años con razón de riesgo (HR) de 0,98 (IC 95% 0,67 a 1,45) en el análisis para este subgrupo. La hospitalización por falla cardíaca mostro una diferencia estadísticamente significativa a favor de la eplerenona con un HR de 0,58 (IC 95% 0,47 a 0,70; $p < 0,0001$). La mortalidad por cualquier causa también mostró una diferencia estadísticamente significativa, con un HR de 0,76 (IC 95% 0,62 a 0,93; $p = 0,0081$) a favor de la eplerenona. Así mismo para la hospitalización por cualquier causa con una diferencia estadísticamente significativa a favor de la eplerenona con un HR de 0,77 (IC 95% 0,67 a 0,88; $p < 0,0001$). Los análisis de subgrupo (FE menor y mayor igual a 30% y edad $< y \geq 75$ años) fueron consistentes para el desenlace principal agrupado (6).

Con relación a la seguridad se reportaron eventos adversos en frecuencia baja y similar, exceptuando falla cardíaca (eplerenona: 17,4% vs. placebo: 21,8%) e hiperpotasemia (eplerenona: 8,0% vs. placebo: 3,7%). Los eventos adversos serios, exceptuando la falla cardíaca (eplerenona: 13,8% vs. placebo: 17,8%), fueron infrecuentes y sin mayores diferencias, incluyendo la hiperpotasemia e hipotensión. La suspensión del medicamento por eventos adversos fue de 16,2% en pacientes con eplerenona vs. 13,8% en pacientes que recibieron placebo, siendo la hiperpotasemia la causa más frecuente (6).

El RICE por año de vida ajustado por calidad presentado fue de dólares canadienses (CAD\$) 7347 comparado con el tratamiento estándar óptimo al precio presentado de CAD\$ 2,61 por tableta de 25 o 50 mg, con un costo anual de CAD\$955 (30).

CADTH en 2014 (31) publica el reporte de la revisión clínica, una de las principales fuentes para la recomendación descrita, e incluye los hallazgos del estudio EMPHASIS-HF (6), incluyendo las 9 publicaciones encontradas derivadas de este estudio.

La agencia canadiense de evaluación de tecnologías en salud (CADTH) ante la pregunta ¿Cuál es la eficacia clínica y costo efectividad de la eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase funcional III y IV de la NYHA y alteración de la fracción de

eyección/ disfunción sistólica del ventrículo izquierdo? identificaron solo un estudio de eplerenona (EPHESUS: Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) (7) y uno de espironolactona (Randomized Aldactone Evaluation Study) (5), las pruebas sugirieron intercambiabilidad entre eplerenona y espironolactona debido a la similitud estructural, pero no se proporcionaron conclusiones formales con respecto a la efectividad a partir de la comparación indirecta debido a limitaciones graves en las diferencias de los ensayos. Los autores sugirieron que estos fármacos pueden reducir la mortalidad por todas las causas en personas con insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo, pero también pueden aumentar el riesgo de hiperpotasemia. El modelo de decisión incluido en la ETES indicó que la eplerenona era la estrategia más costo efectiva entre los examinados por insuficiencia cardíaca post-IM. La relación coste-efectividad incremental calculada de eplerenona frente a la atención estándar fue de £4457 por año de vida ajustado por calidad (AVAC), y aumentó a £7893 por AVAC si el tratamiento se continuaba durante toda la vida del paciente (31).

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación de Perú (IETSI-2021) (32), recoge la mejor evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de eplerenona como tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con FEVI < 35%, clase funcional NYHA II-IV y con terapia óptima, que desarrollan ginecomastia con mastodinia debido a uso de espironolactona. La búsqueda de la literatura científica identificó tres GPC (ESC 2021, NICE 2018 y SIGN 2016) y cuatro ECA. Tres ensayos fueron controlados con placebo: el estudio RALES que evaluó a espironolactona (Pitt 1999), el estudio EMPHASIS-HF que evaluó a eplerenona (Zannad 2011) y el estudio J-EMPHASIS-HF que evaluó la consistencia de los resultados con los del estudio EMPHASIS-HF (Tsutsui 2018). El cuarto ensayo comparó espironolactona con eplerenona (Khondokar 2020).

Los estudios RALES (5) y EMPHASIS-HF (6) constituyen los estudios pivotaes de los ARM, ambos estudios fueron grandes y con una duración aproximada de dos años. En ellos, los ARM se compararon con placebo en personas con IC FEp y recibiendo tratamiento de primera línea estándar. El estudio RALES mostró que el agregar espironolactona al tratamiento con un IECA, reducía la mortalidad por todas las causas en aproximadamente la tercera parte de los pacientes con IC FEp clase NYHA III-IV y FEVI \leq 35 %; mientras que en el estudio EMPHASIS-HF, la eplerenona redujo el riesgo de muerte por cualquier causa y la hospitalización total, comparado con placebo en pacientes con IC FEp clase NYHA II.

Una diferencia importante entre estos estudios y que impide compararse indirectamente es porque la mayoría de los pacientes del estudio RALES no recibían beta bloqueadores como tratamiento de base, ya que para entonces los Beta Bloqueadores no constituían tratamiento de primera línea; a diferencia de los pacientes del estudio EMPHASIS-HF, en el que la mayoría recibía beta bloqueadores como régimen estándar.

Todas las guías clínicas consultadas (ESC 2021, NICE 2018 y SIGN 2016) recomiendan agregar un ARM como la espironolactona o eplerenona, al tratamiento óptimo con Beta Bloqueadores e IECA/ARAI, en pacientes con IC-FEp, clase funcional NYHA II-IV, para mejorar su sobrevida. Además, dichas GPC recomiendan que los clínicos deben considerar cambiar a eplerenona en pacientes que experimentan ginecomastia tomando espironolactona, pero este cambio debe ser considerado como parte de una toma de decisiones compartida, ya que la valoración en evitar la aparición de ginecomastia varía de paciente a paciente.

En conclusión, el IETSI aprueba el uso de eplerenona como tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con FEVI < 35%, clase funcional NYHA II-IV y con terapia óptima, que desarrollan ginecomastia con mastodinia debido al uso de espironolactona (32).

Guías de práctica clínica

El consenso colombiano para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca (2017) de la Sociedad Colombiana de Cardiología & Cirugía Cardiovascular recomienda el uso de espironolactona o eplerenona en dosis de 25 mg o 50 mg cada 24 horas en todos los pacientes sintomáticos (a pesar del tratamiento con IECA y BB), con insuficiencia cardíaca con función sistólica reducida y FEVI \leq 35%, para reducir la mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Teniendo como precauciones de uso hiperkalemia significativa ($K > 5,0$ mEq/L) y disfunción renal (creatinina $> 2,5$ mg% o TFG < 30 ml/min/1,73 m²). En hombres que reciben espironolactona podrían desarrollar molestias en la región mamaria o ginecomastia (considerar cambiar a eplerenona) (33).

La guía de práctica clínica del Ministerio de Salud y Protección en Salud para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años (2016) recomienda la formulación de antialdosterónicos (espironolactona o eplerenona) cuando no pueda emplearse un beta bloqueador ni IECA o ARAII o cuando continúa con síntomas a pesar de tratamiento adecuado (34).

La guía Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2016 para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica recomiendan que los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida que presenten síntomas continuos de insuficiencia cardíaca, clase II-IV de la NYHA, FEVI \leq 35%, a pesar de un tratamiento óptimo, deben recibir antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, a menos que esté contraindicado por la presencia de insuficiencia renal (estadio de enfermedad renal crónica \geq 4-5) y/o concentración sérica elevada de potasio ($K^+ > 5,0$ mmol/l). Y la eplerenona puede sustituir a la espironolactona en pacientes que desarrollan ginecomastia. Los pacientes varones tratados con espironolactona pueden desarrollar molestias en las mamas y/o ginecomastia. Estos problemas son mucho menos frecuentes con la eplerenona (35).

La guía AHA/ACC/HFSA de 2022 recomienda en pacientes con HFrEF y síntomas de clase II a IV de la NYHA, se recomienda una ARM (espironolactona o eplerenona) para reducir la morbilidad y la mortalidad, si la tasa de filtración glomerular estimada es >30 ml/min/1,73 m² y el potasio sérico es $<5,0$ mEq/l. Se debe realizar una monitorización cuidadosa del potasio, la función renal y la dosificación de diuréticos al inicio y monitorizarse estrechamente posteriormente para minimizar el riesgo de hiperpotasemia e insuficiencia renal (Clase IA) (36).

La guía de la Cardiac Society of Australia and New Zealand para la prevención, detección y tratamiento de la insuficiencia cardíaca (2018) y la guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica recomienda para el uso de antagonistas de los receptores de mineralocorticoides usar en todos los pacientes con HFrEF asociada con una reducción moderada o grave de la FEVI (FEVI menor o igual al 40%) a menos que esté contraindicada o no se tolere, para disminuir la mortalidad y disminuir la hospitalización por insuficiencia cardíaca (Recomendación fuerte a favor; evidencia de alta calidad; recomendación clase IA) (37,38)

La guía NHF 2018 sugiere considerar una ARM en pacientes con HFrEF asociada con una reducción leve de la FEVI (FEVI 41–49%) a menos que esté contraindicada o no se tolere, para disminuir la mortalidad y disminuir la hospitalización por insuficiencia cardíaca (Recomendación débil a favor; evidencia de baja calidad) (38) La guía ESC 2021 recomienda tomar precauciones al administrar ARM a pacientes con la función renal afectada o con concentraciones séricas de potasio $\geq 5,0$ mmol/l (37). Así mismo, generan los siguientes consejos para la práctica (38):

- Se prescriben dosis bajas, comenzando con 25 mg diarios de espironolactona o eplerenona y aumentando en 4 a 8 semanas, con el objetivo de alcanzar dosis objetivo de 50 mg diarios de espironolactona o eplerenona.
- Los pacientes deben ser revisados después del inicio y cada aumento de la dosis con monitorización de la presión arterial y la bioquímica sanguínea (función renal, potasio) cada 1 a 2 semanas, luego cada 4 semanas durante 12 semanas, a los 6 meses y luego cada 6 meses.
- Si la eGFR disminuye en más del 30 % o el potasio sérico aumenta por encima de 5,5 mmol/L, evalúe el estado del volumen y revise la necesidad de otros medicamentos que no han demostrado mejorar los resultados en la insuficiencia cardíaca que afectan la función renal y el potasio (p. ej., AINE y suplementos de potasio). Si estas medidas no tienen éxito, los ARM deberían reducirse. Si el potasio sérico aumenta por encima de 6,0 mmol/L, se debe suspender la ARM y buscar asesoramiento de un especialista.

Discusión

Según las directrices actuales de la ESC y el ACC (37,39) se recomienda la prescripción de una ARM para reducir el riesgo de hospitalización y muerte por insuficiencia cardíaca en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección sintomática y sin contraindicaciones para esta terapia. Se da recomendación de clase I indistintamente a espironolactona y eplerenona; sin embargo, existen diferencias sustanciales entre estos dos fármacos en cuanto a su farmacocinética y metabolismo (40).

La evidencia clínica muestra que los ARM como la espironolactona y la eplerenona reducen la mortalidad y los reingresos de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida en comparación con el placebo. Las directrices del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón recomiendan el uso de ARM en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida con síntomas de Clase II-IV, tasa de filtración glomerular estimada >30 ml/min/1,73 m² y ausencia de hiperpotasemia (41).

Se ha demostrado que la eplerenona es beneficiosa tanto en monoterapia como en terapia combinada para reducir la presión arterial elevada en pacientes con hipertensión. La eficacia antihipertensiva de la eplerenona es más o menos similar a la de otros agentes antihipertensivos. Así mismo, se demostró que la eplerenona reduce significativamente la mortalidad y la morbilidad cardiovascular en pacientes postinfarto de miocardio con insuficiencia cardíaca sistólica que actualmente toman medicamentos estándar para la insuficiencia cardíaca. La eplerenona generalmente se tolera bien (42). Los beneficios de la eplerenona se atribuyen principalmente a una disminución en el número de hospitalizaciones (29).

No se observan diferencias significativas entre los pacientes tratados con espironolactona o eplerenona con respecto al criterio de valoración combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca (43). El perfil de seguridad de la eplerenona parece tener algunas ventajas sobre la espironolactona que pueden aumentar la eficacia del tratamiento en la práctica clínica diaria (44).

La eplerenona parece tener un mejor perfil metabólico en comparación con la espironolactona. La incidencia de hiperpotasemia parece ser menor en pacientes tratados con eplerenona que en pacientes tratados con espironolactona (26). Por otro lado, el coste de la espironolactona es sustancialmente menor que el de la eplerenona (40).

Debido a que el uso de eplerenona en la hipertensión generalmente se limita a personas que ya reciben otros fármacos antihipertensivos, son necesarios estudios adicionales de eplerenona de 50 mg/día a 100 mg/día como tratamiento de primera, segunda o tercera línea. Además, se necesitan estudios con un seguimiento más prolongado para permitir el

análisis del efecto de la eplerenona sobre resultados clínicamente significativos como la mortalidad y la morbilidad (15).

La espironolactona es estructuralmente similar a la progesterona y se une a los receptores de progesterona, andrógenos y mineralocorticoides. La eplerenona es un antagonista selectivo de los receptores de mineralocorticoides, con un efecto mínimo a los receptores de progesterona y andrógenos (45), por lo que carece de los efectos secundarios antiandrogénicos de la espironolactona (46) minimizando así muchos de los efectos secundarios hormonales observados con la espironolactona, la cual provoca en un porcentaje significativo de pacientes efectos adversos relacionados con las hormonas sexuales, como la ginecomastia en los hombres (42,47) y la dismenorrea en las mujeres; y pueden constituir una barrera para la adherencia al tratamiento en el mundo real (46). La eplerenona se asocia con tasas más bajas de impotencia, ginecomastia o dolor de mama en comparación con la espironolactona (46).

Una de las principales tareas del equipo interprofesional de atención médica es garantizar que dichos pacientes reciban antagonistas de la aldosterona, incluida eplerenona, cuando corresponda, como parte del tratamiento médico dirigido por las directrices. En cuanto a la seguridad, la monitorización analítica periódica es de suma importancia para los pacientes que toman eplerenona. Cuando se utiliza en pacientes que han experimentado ginecomastia con espironolactona, el paciente requiere seguimiento para resolver este efecto adverso (48).

Referencias

1. Ademi Z, Pasupathi K, Krum H, Liew D. Cost effectiveness of eplerenone in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(3):209–16.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan;133(4):e38-360.
3. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(14):1787–847.
4. Schrier RW. Aldosterone “escape” vs “breakthrough”. Vol. 6, *Nature reviews. Nephrology*. 2010. p. 61.
5. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure.

- Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999 Sep;341(10):709–17.
6. Zannad F, McMurray JJ V, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011 Jan;364(1):11–21.
 7. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003 Apr;348(14):1309–21.
 8. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2004 Aug;351(6):543–51.
 9. Eschalier R, McMurray JJ V, Swedberg K, van Veldhuisen DJ, Krum H, Pocock SJ, et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2013 Oct;62(17):1585–93.
 10. Struthers A, Krum H, Williams GH. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin Cardiol.* 2008 Apr;31(4):153–8.
 11. Rossello X, Ariti C, Pocock SJ, Ferreira JP, Girerd N, McMurray JJ V, et al. Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with heart failure and left-ventricular systolic dysfunction: an individual patient-level meta-analysis of three randomized-controlled trials. *Clin Res Cardiol.* 20180927th ed. 2019;108(5):477–86.
 12. Frankenstein L, Seide S, Täger T, Jensen K, Fröhlich H, Clark AL, et al. Relative Efficacy of Spironolactone, Eplerenone, and cAnRenone in patients with Chronic Heart failure (RESEARCH): a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2020;25(2):161–71.
 13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution o. *Eur Heart J.* 2016 Jul;37(27):2129–200.
 14. Frankenstein L, Katus HA, Grundtvig M, Hole T, de Blois J, Schellberg D, et al. Association between spironolactone added to beta-blockers and ACE inhibition and survival in heart failure patients with reduced ejection fraction: a propensity score-matched cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2013;69(10):1747–55. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1512-x>

15. Tam TS, Wu MH, Masson SC, Tsang MP, Stabler SN, Kinkade A, et al. Eplerenone for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 20170228th ed. 2017;2(2):Cd008996.
16. Muldowney JA 3rd, Schoenhard JA, Benghe CD. The clinical pharmacology of eplerenone. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009 Apr;5(4):425–32.
17. Bonsu KO, Arunmanakul P, Chaiyakunapruk N. Pharmacological treatments for heart failure with preserved ejection fraction—a systematic review and indirect comparison. *Heart Fail Rev*. 2018;23(2):147–56.
18. Rossello X, Ferreira JP, Pocock SJ, McMurray JJ V, Solomon SD, Lam CSP, et al. Sex differences in mineralocorticoid receptor antagonist trials: a pooled analysis of three large clinical trials. *Eur J Heart Fail*. 20200219th ed. 2020;22(5):834–44.
19. Kapelios CJ, Murrow JR, Nührenberg TG, Montoro Lopez MN. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on cardiac function in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev*. 2019;24(3):367–77.
20. Chung EYM, Ruospo M, Natale P, Bolignano D, Navaneethan SD, Palmer SC, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2020;(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007004.pub4>
21. Pelliccia F, Patti G, Rosano G, Greco C, Gaudio C. Efficacy and safety of eplerenone in the management of mild to moderate arterial hypertension: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 20141014th ed. 2014;177(1):219–28.
22. McKenna C, Burch J, Suekarran S, Walker S, Bakhai A, Witte K, et al. A systematic review and economic evaluation of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of aldosterone antagonists for postmyocardial infarction heart failure. *Health Technol Assess*. 2010;14(24):1–162.
23. Yang P, Shen W, Chen X, Zhu D, Xu X, Wu T, et al. Comparative efficacy and safety of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev*. 2019;24(5):637–46.
24. Chatterjee S, Moeller C, Shah N, Bolorunduro O, Lichstein E, Moskovits N, et al. Eplerenone Is Not Superior to Older and Less Expensive Aldosterone Antagonists. *Am J Med* [Internet]. 2012 Aug 1;125(8):817–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.12.018>
25. Frankenstein L, Seide S, Täger T, Jensen K, Fröhlich H, Clark AL, et al. Relative Efficacy of Spironolactone, Eplerenone, and cAnRenone in patients with Chronic

- Heart failure (RESEARCH): a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2020;25(2):161–71.
26. Vukadinović D, Lavall D, Vukadinović AN, Pitt B, Wagenpfeil S, Böhm M. True rate of mineralocorticoid receptor antagonists-related hyperkalemia in placebo-controlled trials: A meta-analysis. *Am Heart J.* 20170323rd ed. 2017;188:99–108.
 27. Lee D, Wilson K, Akehurst R, Cowie MR, Zannad F, Krum H, et al. Cost-effectiveness of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *Heart.* 2014 Nov;100(21):1681–7.
 28. Thanh NX, Ezekowitz JA, Tran DT, Kaul P. Cost Effectiveness of Eplerenone for the Treatment of Systolic Heart Failure with Mild Symptoms in Alberta, Canada. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016;16(5):365–76.
 29. Ademi Z, Pasupathi K, Liew D. Cost-Effectiveness of Eplerenone Compared to Usual Care in Patients with Chronic Heart Failure and NYHA Class II Symptoms, an Australian Perspective. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(18):e3531.
 30. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Eplerenone (Inspra — Pfizer Canada Inc.) new indication: NYHA class II heart failure [Internet]. Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2014. Available from: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_SR0342_Inspra_Apr-28_14.pdf
 31. CADTH. Eplerenone for NYHA functional class III/ IV heart failure and left-ventricular systolic dysfunction: clinical and cost-effectiveness [Internet]. Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2014. Available from: http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/nov-2014/RB0696%20Eplerenone%20for%20NYHA%20FC%20III_IV%20Final.pdf
 32. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación I. Eficacia y seguridad de eplerenona en pacientes varones con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida, clase funcional II-IV NYHA y recibiendo terapia médica óptima y que presentan ginecomastia con mastodinia debido al uso de espironolactona [Internet]. 2021. Available from: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/j29nh>
 33. Sociedad Colombiana de Cardiología & Cirugía Cardiovascular. Consenso Colombiano para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca - Actualización 2017 - Versión de bolsillo [Internet]. Segunda ed. Bogotá, Colombia: SCCC; 2017. 102 p. Available from: <https://scc.org.co/wp-content/uploads/2018/04/GuiaFinal-actualizacion-falla.pdf>

34. Ministerio de Salud y la Protección Social. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años, clasificación B, C y D [Internet]. Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación – Colciencias, editor. Bogotá, Colombia: Minsalud; 2016. 803 p. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-rehabilitacion-falla-cardiaca-poblacion-mayor-18-anos-b-c-d.pdf>
35. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). publication no. 147. Edinburgh: Healthcare Improvement Scotland (HIS); 2016 [cited 2024 Feb 18]. p. 82 Management of chronic heart failure. Available from: <http://www.sign.ac.uk>
36. A. HP, Biykem B, David A, A. AL, J. BJ, M. CM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2022 May 3;79(17):1757–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.011>
37. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep;42(36):3599–726.
38. Atherton JJ, Sindone A, De Pasquale CG, Driscoll A, MacDonald PS, Hopper I, et al. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018. *Heart Lung Circ* [Internet]. 2018 Feb 15;27(10):1123–208. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.06.1042>
39. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May;79(17):1757–80.
40. Pardo-Martínez P, Barge-Caballero E, Bouzas-Mosquera A, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Paniagua-Martín MJ, et al. Real world comparison of spironolactone and eplerenone in patients with heart failure. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2022;97:86–94. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620521004374>
41. Mares A, Rodriguez T, Deoker A, Lehker A, Mukherjee D. Effect of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and with Reduced Ejection Fraction - A Narrative Review. *Curr Vasc Pharmacol* [Internet]. 2022;20(1):46–51. Available from:

<http://www.epistemonikos.org/documents/3bd423677b7d37418f0cecab95fc7a9ea7947560>

42. Moore TD, Nawarskas JJ, Anderson JR. Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist for hypertension and heart failure. *Heart Dis.* 2003;5(5):354–63.
43. Pardo-Martínez P, Barge-Caballero E, Bouzas-Mosquera A, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Paniagua-Martín MJ, et al. Real world comparison of spironolactone and eplerenone in patients with heart failure. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2022;97:86–94. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620521004374>
44. Naser N, Durak-Nalbantic A, Sabanovic-Bajramovic N, Karic A. The Effectiveness of Eplerenone vs Spironolactone on Left Ventricular Systolic Function, Hospitalization and Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure-HFrEF. *Med Arch.* 2023 Apr;77(2):105–11.
45. Seferovic PM, Pelliccia F, Zivkovic I, Ristic A, Lalic N, Seferovic J, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists, a class beyond spironolactone--Focus on the special pharmacologic properties of eplerenone. *Int J Cardiol.* 2015 Dec;200:3–7.
46. Naser N, Durak-Nalbantic A, Sabanovic-Bajramovic N, Karic A. The Effectiveness of Eplerenone vs Spironolactone on Left Ventricular Systolic Function, Hospitalization and Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure-HFrEF. *Med Arch.* 2023 Apr;77(2):105–11.
47. Davis KL, Nappi JM. The cardiovascular effects of eplerenone, a selective aldosterone-receptor antagonist. *Clin Ther.* 2003 Nov;25(11):2647–68.
48. Hughes J, Cassagnol M. StatPearls [Internet]. 2024 [cited 2023 Apr 30]. Eplerenone. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553100/>

Anexos

Anexo 1 Estrategias de búsquedas buscadores

Revisiones sistemáticas

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Medline		
Plataforma	Pubmed		
Fecha de búsqueda	09/01/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Sin filtro		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	"heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields]	322,124
	#2	"heart failure"[MeSH Terms] OR "heart failure"[Text Word]	262,868
	#3	cardiac failure OR heart decompensation OR decompensation, heart myocardial failure OR congestive heart failure OR heart failure, congestive OR cardiac decompensation	348,493
	#4	"eplerenone"[MeSH Terms] OR "eplerenone"[All Fields] OR "eplerenone s"[All Fields]	1,752
	#5	"eplerenone"[MeSH Terms] OR "eplerenone"[Text Word]	1,715
	#6	"eplerenone"[MeSH Terms] OR "eplerenone"[All Fields] OR "eplerenon"[All Fields] OR "eplerenone"[MeSH Terms] OR "eplerenone"[All Fields] OR "inspra"[All Fields] OR "eplerenone s"[All Fields] OR "eplerenone"[MeSH Terms] OR "eplerenone"[All Fields]	1,756
	#7	"spironolacton"[All Fields] OR "spironolactone"[MeSH Terms] OR "spironolactone"[All Fields] OR "spironolactone s"[All Fields] OR "spironolactones"[All Fields]	10,009
	#8	"spironolactone"[MeSH Terms] OR "spironolactone"[Text Word]	9,988
	#9	spiro lactone OR spiractin OR spiro beta OR spiro gamma OR spiro lang OR shirone isis OR spironose OR spiro spiro OR aldactone OR verospiron OR aldactone a OR spironolactone alter OR spironolactone mundigen	11,773
	#10	#1 OR #2 OR #3	348,493
	#11	#4 OR #5 OR #6	1,752
	#12	#7 OR #8 OR #9	11,773
	#13	#10 AND #11 AND #12	544
	#14	#13 AND Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	26
Referencias identificadas	26		

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	EPISTEMONIKOS		
Plataforma	EPISTEMONIKOS		
Fecha de búsqueda	09/01/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Sin filtro		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	(title:((title:(heart failure) OR abstract:(heart failure))) OR abstract:((title:(heart failure) OR abstract:(heart failure)))) AND (title:(eplerenone) OR abstract:(eplerenone)) AND (title:(spironolactone) OR abstract:(spironolactone))	67
	#2	#1 AND Systematic review	27
Referencias identificadas	27		

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	COCHRANE		
Fecha de búsqueda	09/01/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Sin filtro		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	MeSH descriptor: [Heart Failure]	47,941
	#2	(Heart NEAR/3 Failure*):ti,ab,kw	37,324
	#3	(Cardiac NEAR/3 Failure*):ti,ab,kw	2,174
	#4	(Heart NEAR/3 Decompensation):ti,ab,kw	99
	#5	(Myocardial NEAR/3 Failure):ti,ab,kw	958
	#6	(Congestive Heart NEAR/3 Failure):ti,ab,kw	6997
	#7	(Heart Failure NEAR/3 Congestive):ti,ab,kw	6708
	#8	(Cardiac NEAR/3 Decompensation):ti,ab,kw	112
	#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	48508
	#10	MeSH descriptor: [Eplerenone]	587
	#11	(Eplerenon*):ti,ab,kw	571
	#12	(Inspra):ti,ab,kw	29
	#13	#10 OR #11 OR #12	589
	#14	MeSH descriptor: [Spironolactone]	2,416
	#15	(Spirolactone*):ti,ab,kw	20
	#16	(Aldactone):ti,ab,kw	97
	#17	#14 OR #15 OR #16	2440
	#18	#9 AND #13 AND #17	182
	#19	#9 AND #13 AND #17 en Revisiones Cochrane	12
Referencias identificadas	12		

Evaluaciones económicas

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Medline		
Plataforma	Pubmed		
Fecha de búsqueda	09/01/2023		
Rango de fecha de búsqueda	Sin filtro		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Estrategia de búsqueda	#1	"heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields]	322,124
	#2	"heart failure"[MeSH Terms] OR "heart failure"[Text Word]	262,868
	#3	cardiac failure OR heart decompensation OR decompensation, heart myocardial failure OR congestive heart failure OR heart failure, congestive OR cardiac decompensation	348,493
	#4	"eplerenone"[MeSH Terms] OR "eplerenone"[All Fields] OR "eplerenone s"[All Fields]	1,752
	#5	"eplerenone"[MeSH Terms] OR "eplerenone"[Text Word]	1,715
	#6	"eplerenone"[MeSH Terms] OR "eplerenone"[All Fields] OR "eplerenon"[All Fields] OR "eplerenone"[MeSH Terms] OR "eplerenone"[All Fields] OR "inspra"[All Fields] OR "eplerenone s"[All Fields] OR "eplerenone"[MeSH Terms] OR "eplerenone"[All Fields]	1,756
	#7	"spironolacton"[All Fields] OR "spironolactone"[MeSH Terms] OR "spironolactone"[All Fields] OR "spironolactone s"[All Fields] OR "spironolactones"[All Fields]	10,009
	#8	"spironolactone"[MeSH Terms] OR "spironolactone"[Text Word]	9,988
	#9	spiro lactone OR spiractin OR spiro beta OR spiro gamma OR spiro lang OR shirono isis OR spironose OR spiro spiro OR aldactone OR verospiron OR aldactone a OR spironolactone alter OR spironolactone mundigen	11,773
	#10	"cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields] OR ("economic"[All Fields] AND "evaluation"[All Fields]) OR "economic evaluation"[All Fields]	131,657
	#11	#1 OR #2 OR #3	348,493
	#12	#4 OR #5 OR #6	1,752
	#13	#7 OR #8 OR #9	11,773
	#14	#11 AND #12 AND #13	544
	#15	#10 AND #14	18
Referencias identificadas	18		

Evaluaciones de tecnología en salud

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Medline		
Plataforma	Pubmed		
Fecha de búsqueda	09/01/2023		
Rango de fecha de búsqueda	Sin filtro		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Estrategia de búsqueda	#1	"heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields]	322,124
	#2	"heart failure"[MeSH Terms] OR "heart failure"[Text Word]	262,868
	#3	cardiac failure OR heart decompensation OR decompensation, heart myocardial failure OR congestive heart failure OR heart failure, congestive OR cardiac decompensation	348,493
	#4	"eplerenone"[MeSH Terms] OR "eplerenone"[All Fields] OR "eplerenone s"[All Fields]	1,752
	#5	"eplerenone"[MeSH Terms] OR "eplerenone"[Text Word]	1,715
	#6	"eplerenone"[MeSH Terms] OR "eplerenone"[All Fields] OR "eplerenon"[All Fields] OR "eplerenone"[MeSH Terms] OR "eplerenone"[All Fields] OR "inspra"[All Fields] OR "eplerenone s"[All Fields] OR "eplerenone"[MeSH Terms] OR "eplerenone"[All Fields]	1,756
	#7	"spironolacton"[All Fields] OR "spironolactone"[MeSH Terms] OR "spironolactone"[All Fields] OR "spironolactone s"[All Fields] OR "spironolactones"[All Fields]	10,009
	#8	"spironolactone"[MeSH Terms] OR "spironolactone"[Text Word]	9,988
	#9	spiro lactone OR spiractin OR spiro beta OR spiro gamma OR spiro lang OR shirono isis OR spironose OR spiro spiro OR aldactone OR verospiron OR aldactone a OR spironolactone alter OR spironolactone mundigen	11,773
	#10	"technology assessment, biomedical"[MeSH Terms] OR "biomedical technology assessment"[All Fields]	12,275
	#11	#1 OR #2 OR #3	348,493
	#12	#4 OR #5 OR #6	1,752
	#13	#7 OR #8 OR #9	11,773
	#14	#11 AND #12 AND #13	544
	#15	#10 AND #14	0
Referencias identificadas	0		

Anexo 2 Estrategias de búsquedas bases de datos

Fuente	Tipo de estudio	Algoritmo
ICER	EE	Mineralocorticoid Receptor Antagonists
ICER	EE	Eplerenone
SIGN	EE	Mineralocorticoid Receptor Antagonists
SIGN	EE	Eplerenone
NICE	EE	(Eplerenone) OR (eplerenona)
NICE	EE	Mineralocorticoid Receptor Antagonists
IETS	ETES	(Eplerenone) OR (eplerenona) OR (Mineralocorticoid Receptor Antagonists)
INAHTA	ETES	(("Eplerenone"[mh]) OR (eplerenone)) OR (eplerenona)
CADTH	ETES	eplerenone
LILACS - BRISA	ETES	(eplerenone OR inspra OR eplerenona) AND (spironolactone OR espironolactona OR aldactone) AND (db:("LILACS" OR "BRISA"))
NHS	ETES, EE, RSL	((Eplerenone) OR (eplerenona))) and ((Systematic review:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Systematic review:ZDT and Abstract:ZPS) OR (Cochrane review:ZDT) OR (Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Full publication record:ZDT) IN DARE, NHSEED, HTA

Anexo 3 Estrategias de búsquedas compiladores GPC

Fuente	Tipo de estudio	Algoritmo
NICE	GPC	Heart Failure OR Congestive Heart Failure AND Aldosterone/antagonists Filters: Guidance, Last 3 years, Published
Google	GPC	guidelines recommended eplerenone
SIGN	GPC	Heart Failure
GIN	GPC	heart failure Filters: English, Spanish, 2018 and 2023
AHRQ	GPC	Heart Failure AND eplerenone
Guíasalud	GPC	Filtro especialidad: Cardiología
Ministerio de Salud	GPC	Falla cardíaca
Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular	GPC	categoria/guias-de-atencion

Anexo 4 Síntesis evaluaciones económicas

Autor/ Año	Título	País	Población	Perspectiva	Horizonte temporal	Alternativas de evaluación	Desenlace	Tipo de modelo	Descripción del modelo (incluir los estados y la duración del ciclo)	Resultado de costo-efectividad (dominancia o RICE vs. umbral)	En el caso base ¿la intervención es costo efectivo?
Lee 2014	Cost-effectiveness of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms	Reino Unido	pacientes con falla cardíaca sistólica crónica y síntomas leves (NYHA clase II)	Perspectiva del Tercer pagador	Vital	atención estándar VS atención estándar más eplerenona	RICE	Eventos discretos	El modelo presenta dos brazos: atención estándar más eplerenona y la atención estándar. Cada brazo simula los mismos 8 eventos, cinco que pueden ser recurrentes (hospitalización por insuficiencia cardíaca, hospitalización por otros problemas cardiovasculares, fibrilación auricular, eventos adversos y suspensión del tratamiento) y cuatro eventos que pueden ocurrir una sola vez (muerte no cardiovascular, muerte no cardiovascular, dispositivos).	RICEs de £3520 por AVAC en el Reino Unido y de €5532 en España, los cuales están por debajo del umbral de la disposición a pagar (willingness to pay) para estos dos países, considerándola el uso de eplerenona sumada al tratamiento habitual estándar en pacientes con falla cardíaca sistólica crónica y síntomas leves (NYHA clase II).	Si
Ademi 2014	Cost effectiveness of eplerenone in patients with chronic heart failure	Australia	Pacientes con ICC de clase II de la New York Heart Association (NYHA)	Perspectiva del sistema de salud	10 años	Atención estándar VS atención estándar más eplerenona	RICE AVAC	Modelo de Markov	Modelo de Markov de 10 años con ciclos anuales para evaluar la costo efectividad de la eplerenona en comparación con el placebo, basándose en datos del estudio EMPHASIS-HF. El modelo clasificó a los sujetos en dos estados de salud: "vivos con ICC" y "muertos". Todos los sujetos ingresaron al modelo en el estado de salud "Vivo con ICC" y progresaron a través de cuatro posibles estados de transición: (i) "Sin hospitalización por insuficiencia cardíaca, permanecer con vida"; (ii) "Hospitalización por insuficiencia cardíaca, mantenerse con vida"; (iii) "muerte cardiovascular" independientemente de qué otros eventos no fatales puedan haber ocurrido en ese ciclo	El modelo predijo que la eplerenona conduciría a un ahorro de 0,5 años de vida (descontados) y 0,4 años de vida ajustados por calidad (AVAC) por persona. Esto equivalía a un RICE de 12.024 dólares australianos por año de vida ahorrado y 16.700 dólares australianos por AVAC ahorrado.	Si

Autor/Año	Título	País	Población	Perspectiva	Horizonte temporal	Alternativas de evaluación	Desenlace	Tipo de modelo	Descripción del modelo (incluir los estados y la duración del ciclo)	Resultado de costo-efectividad (dominancia o RICE vs. umbral)	En el caso base ¿la intervención es costo efectivo?
									antes de la muerte; y (iv) "Muerte no cardiovascular", independientemente de qué otros eventos no fatales puedan haber ocurrido en ese ciclo antes de la muerte. El estado de transición "Hospitalización por insuficiencia cardíaca, permanecer con vida" definió la aparición de cualquier número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (≥ 1) y la supervivencia (sin muerte) hasta el final del ciclo.		
Ademi 2016	Cost-Effectiveness of Eplerenone Compared to Usual Care in Patients with Chronic Heart Failure and NYHA Class II Symptoms, an Australian Perspective	Australia	Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y síntomas de Clase II de la New York Heart Association (NYHA).	Perspectiva institución de salud-profesional de salud	10 años	Atención habitual	RICE AVAC	Modelo de Markov	Modelo con 5 estados de salud ("Vivo, con NYHA I", "Vivo, con NYHA II", "Vivo, con NYHA III", "Vivo, con NYHA IV" y "Muerto") para reflejar el estado de los síntomas de la NYHA. (Clases I-IV) y muerte. Todos los sujetos comenzaron en el estado de salud "Clase II" y luego pasaron a otros estados de salud con síntomas o murieron. Ciclos de 1 año para reflejar el estado de los sujetos.	El modelo predijo que para cada paciente en comparación con la atención habitual, eplerenona generaría 0,26 años de vida y 0,19 AVAC ganados, a un costo neto de AUD \$6961. Esto equivale a RICE de 28,001 AUD por año de vida y 37,452 AUD por AVAC ganado. La eplerenona en comparación con la GAH fue costo efectiva en el 99,0% cuando se aplicó un umbral de 50.000 AUD por AVAC ganado.	Si
Nguyen 2016	Cost Effectiveness of Eplerenone for the Treatment of	Canadá	Pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con síntomas leve	Perspectiva institución de salud-profesional de salud	Vital	Atención estándar VS atención estándar más eplerenona	AVAC	Simulación de eventos discretos	El modelo consiste en dos brazos: el brazo de atención estándar y el brazo de atención estándar más eplerenona. Cada brazo simula los mismos siete eventos, incluyendo tres que pueden ocurrir repetidamente	\$Can6100 por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado. Esto indica que el uso de eplerenona es una opción de tratamiento coste-efectiva en	Si

Autor/Año	Título	País	Población	Perspectiva	Horizonte temporal	Alternativas de evaluación	Desenlace	Tipo de modelo	Descripción del modelo (incluir los estados y la duración del ciclo)	Resultado de costo-efectividad (dominancia o RICE vs. umbral)	En el caso base ¿la intervención es costo efectivo?
	Systolic Heart Failure with Mild Symptoms in Alberta, Canada								<p>(hospitalización por insuficiencia cardíaca, hospitalización por otros problemas cardiovasculares y eventos adversos) y cuatro eventos que pueden ocurrir una sola vez (muerte cardiovascular, muerte no cardiovascular, fibrilación auricular e implantación de un dispositivo de terapia de resincronización o desfibrilador cardíacos).</p> <p>El modelo también incluye eventos de discontinuación de eplerenona debido a eventos adversos, hospitalización o cualquier otra razón. Se asume que los pacientes que interrumpen el tratamiento regresan a la atención estándar y que su distribución de tiempo hasta el evento no cambia.</p>	comparación con la atención estándar para pacientes con insuficiencia cardíaca con síntomas leves en Alberta.	
McKeena 2010	A systematic review and economic evaluation of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of aldosterone antagonists for postmyocardial infarction	Reino Unido	Pacientes con insuficiencia cardíaca posterior a un infarto de miocardio	Perspectiva del sistema de salud	Vital		Los resultados del modelo se expresan en términos de Años de Vida Ajustados por Calidad (AVACs). Tanto los costos como los resultados se descuentan utilizando una tasa de descuento anual del	Modelo de markov	<p>El modelo consta de dos componentes: un elemento a corto plazo que caracteriza un período de 3 meses y un elemento a largo plazo que considera los costos y resultados durante el resto de la vida de un paciente condicionado a sobrevivir los primeros 3 meses. El modelo a corto plazo está estructurado como un modelo de Markov con ciclos mensuales utilizados para reflejar los eventos que ocurren en cada uno de los primeros 3 meses del período agudo posterior al infarto de miocardio. El modelo a largo plazo está estructurado como un modelo de Markov con ciclos anuales</p>	El modelo de decisión indicó que eplerenona era la estrategia más costo efectiva para la insuficiencia cardíaca posterior a un infarto de miocardio (postMI HF), con un Costo Incremental Efectivo (RICE) de £4457 por AVAC en comparación con la atención estándar, aumentando a £7893 por AVAC si el tratamiento continuaba durante toda la vida del paciente. En ninguno de estos escenarios, la espironolactona parecía ser costo efectiva. El	si

Autor/ Año	Título	País	Población	Perspectiva	Horizonte temporal	Alternativas de evaluación	Desenlace	Tipo de modelo	Descripción del modelo (incluir los estados y la duración del ciclo)	Resultado de costo-efectividad (dominancia o RICE vs. umbral)	En el caso base ¿la intervención es costo efectivo?
	heart failure						3.5%, de acuerdo con las directrices actuales del Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE)		utilizados para modelar la progresión de la insuficiencia cardíaca posterior al infarto de miocardio a largo plazo. Se definen cinco estados de salud, y la proporción de pacientes que comienzan en cada uno de estos estados diferirá entre las estrategias de tratamiento según su efectividad relativa durante el período agudo. Los cinco estados de salud definidos en el modelo son los siguientes: 1. Postinfarto de miocardio (IM) con insuficiencia cardíaca (IC) (es decir, sin eventos cardiovasculares adicionales desde la hospitalización inicial por IM). 2. Primer año posterior a un evento cardiovascular (CV). 3. Años posteriores al primer evento CV. 4. Muerte por causas cardiovasculares. 5. Muerte por causas no cardiovasculares	RICE de eplerenona estuvo consistentemente por debajo del umbral de £20,000-£30,000 por AVAC utilizado para establecer el valor en el Servicio Nacional de Salud (NHS). La incertidumbre resultó en estimaciones de EVPI entre £820M (escenario base) y £1265M (escenario de duración del tratamiento de por vida). Sin embargo, cuando se asumió un efecto de clase para la mortalidad y hospitalizaciones, la espironolactona surgió como el tratamiento más costo efectiva y las estimaciones de EVPI fueron insignificantes. Si se considera que el efecto de clase es más plausible que los resultados del modelo de síntesis de evidencia, entonces habría un valor limitado en la investigación adicional	