



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 036-DETS-IETSI-2021 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

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Noviembre, 2021



EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
4. Carlos Jesus Toro Huamanchumo - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
5. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
6. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud

REVISOR CLÍNICO

- Marcos Lorenzo Pariona Javier, Médico cardiólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - ESSALUD. Eficacia y seguridad de eplerenona en pacientes varones con insuficiencia cardíaca 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. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 036-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ICFEr	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida
ICFEp	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
INCOR	Instituto Nacional Cardiovascular
ARM	Antagonista de los receptores de mineralocorticoides
ARA II	Antagonistas de los receptores de angiotensina II
BB	Beta bloqueadores
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
FDA	Del inglés, <i>Food and Drug Administration</i>
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
NYHA	Clase Funcional de la <i>New York Heart Association</i>
EMA	Del inglés, <i>European Medicines Agency</i>
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Del inglés, <i>Hazard ratio</i>
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
SIGN	Del inglés, <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
NICE	Del inglés, <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
RS	Revisión sistemática
MA	Meta-análisis
RAAS	Sistema de la renina-angiotensina-aldosterona
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales

IC	Insuficiencia cardiaca
ACTH	Hormona adrenocorticotropica
EA	Evento adverso
TFG	Tasa de filtración glomerular
BNP	Del inglés, <i>Brain natriuretic peptide</i>
NT-proBNP	Del inglés, <i>N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide</i>

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	6
II.	INTRODUCCIÓN	9
A.	ANTECEDENTES.....	9
B.	ASPECTOS GENERALES.....	10
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: IXABEPILONA	12
III.	METODOLOGÍA	14
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	14
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	14
IV.	RESULTADOS	16
A.	SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA	17
B.	DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	19
i.	Guías de práctica clínica.....	19
ii.	Ensayo clínico.....	23
V.	DISCUSIÓN	35
VI.	CONCLUSIONES	38
VII.	RECOMENDACIONES	40
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	44

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La insuficiencia cardiaca (IC) es un conjunto de síntomas y signos que resultan de anomalías estructurales y/o funcionales de la función cardiaca y que conducen a un gasto cardiaco reducido o altas presiones de llenado al reposo o con esfuerzo. Se clasifica según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) como IC con fracción de eyección reducida (ICFER) o IC con fracción de eyección preservada (ICFEp). La ICFEr tiene una FEVI < 40 %.
- Todos los pacientes con ICFEr clase NYHA II-IV deben iniciar tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueador del receptor de la angiotensina II (ARA II), y un beta bloqueador (BB). Se debe agregar a este esquema un antagonista de los receptores de mineralocorticoides (ARM).
- El ARM disponible en EsSalud es la espironolactona. Sin embargo, algunos pacientes pueden sufrir el evento adverso de ginecomastia con dolor mamario con su uso, afectando de manera negativa las actividades diarias y la calidad de vida. Según opinión de los especialistas en cardiología, esta situación podría impactar también en la adherencia al tratamiento.
- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la eficacia y seguridad de eplerenona como tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca 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 ensayos clínicos aleatorizados (ECA); tres de ellos fueron controlados con placebo y uno comparó eplerenona con espironolactona. Los tres primeros fueron el estudio RALES que evaluó a espironolactona, el estudio EMPHASIS-HF que evaluó a eplerenona y el estudio J-EMPHASIS-HF que evaluó la eplerenona. El cuarto ensayo comparó espironolactona con eplerenona (Khondokar 2020).
- La información respecto al beneficio en la supervivencia de los ARM como tratamiento añadido al de primera línea estándar (IECA/ARAII + BB) en pacientes con ICFEr, proviene de los estudios RALES (n=1663) y EMPHASIS-HF (n=2737). El estudio RALES mostró que agregar espironolactona al tratamiento con un IECA, reducía la mortalidad por todas las causas en aproximadamente la tercera parte de los pacientes con ICFEr clase NYHA III-IV y FEVI ≤ 35 % (hazard ratio [HR]: 0.70; IC 95 %: 0.60 - 0.82; p<0.001) y la hospitalización por causas cardiacas (HR: 0.70; IC 95 %: 0.59 - 0.82; p<0.001); y en el estudio EMPHASIS-HF, comparado con placebo, la eplerenona redujo

el riesgo de muerte por cualquier causa en un 24 % (HR 0.76; IC 95 %: 0.62 - 0.93; $p=0.008$), y la hospitalización total (HR: 0.77; IC 95 % 0.67 - 0.88, $p<0.001$), en pacientes con ICFeR menos sintomáticos (NYHA II). Se debe precisar que el uso de los BB difirió entre ambos estudios, mientras que en el estudio EMPHASIS-HF la mayoría lo recibía como parte del régimen (86 %), solo el 11 % lo recibía en el estudio de RALES.

- El ensayo J-EMPHASIS-HF fue un estudio de menor tamaño muestral ($n=221$), aunque de duración similar a los dos anteriores, cuyo objetivo fue mostrar consistencia del desenlace primario del estudio EMPHASIS-HF. Este consistía en mostrar un HR <1 en el desenlace primario. El objetivo se cumplió aunque los intervalos fueron amplios y no hubo significancia estadística. Es probable que el tamaño muestral haya afectado el cálculo de los intervalos de confianza, así como también a la distribución de los factores de pronóstico entre los grupos. El ensayo de Khondokar et al. (2020) comparó directamente a espirolactona con eplerenona en pacientes con ICFeR. Se trató de un estudio pequeño ($n=224$) con muchas limitaciones. Los autores presentaron datos insuficientes respecto a las características basales de los pacientes incluidos. No se reportó la distribución de pacientes con clase funcional III y IV de la NYHA, la función renal o los valores de potasio sérico. Hubo riesgo incierto de sesgo de selección, por información insuficiente acerca de los métodos de la generación aleatoria de la secuencia y del ocultamiento de la secuencia de aleatorización; fue de corta duración (6 meses) y no se evaluaron desenlaces clínicos relevantes. Así, sus resultados tienen alta incertidumbre y deben ser tomados con cautela.
- Las GPC consultadas recomiendan, sin ninguna preferencia, el uso de la espirolactona o eplerenona, como terapia adjunta al tratamiento estándar óptimo en pacientes con ICFeR clase funcional NYHA II-IV, para mejorar su supervivencia y morbilidad. Existe evidencia de una reducción clínicamente importante de la mortalidad por todas las causas y la hospitalización por cualquier causa, con su uso. Igualmente, se consideró que estos beneficios sobrepasaban a los efectos adversos como la hipercalcemia y falla renal. Por ello, se recomienda ofrecer un ARM a todas las personas con ICFeR y que permanecen sintomáticas a pesar del tratamiento con IECA y BB. Asimismo, en dichas guías se agregó a la recomendación principal enunciada, que la eplerenona puede sustituir a la espirolactona en los pacientes que desarrollan el evento adverso de ginecomastia. Esta recomendación no tuvo la misma fuerza que la recomendación principal, sino que tuvo carácter complementario a ella, ya que se consideró como punto de buena práctica clínica y que debería ser parte de una decisión compartida con el paciente, debido a diferencias en la valoración de este efecto adverso.
- La información procedente de dos ECA de buena calidad metodológica mostraron que, comparados con placebo, el uso de espirolactona se asoció con una mayor incidencia

de ginecomastia (espironolactona: 9 %, placebo: 1 %) o mastodinia (espironolactona: 2 %, placebo: 0.1 %), que con el uso de eplerenona (GINECOMASTIA u otros problemas de la mama con eplerenona: 0.7 % y con placebo 1 %). Por estas diferencias, las GPC recomiendan 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.

- Existe información que explica la mayor incidencia de ginecomastia y otros problemas asociados con espironolactona y no con eplerenona. Una importante diferencia entre espironolactona y eplerenona es la alta selectividad que tiene eplerenona por los receptores de aldosterona. La introducción del grupo epoxi presente en la eplerenona afecta solo marginalmente su afinidad por los receptores de mineralocorticoides, pero disminuye su afinidad por los receptores de andrógenos y progesterona tres a diez veces menor que el de aldosterona.
- De este modo, considerando que: i) eplerenona, al igual que espironolactona, ha mostrado ser eficaz en la reducción de la mortalidad y hospitalización por causas cardíacas, cuando es agregada al tratamiento de primera línea de pacientes con ICfEr; ii) comparados con placebo, el uso de espironolactona presentó una mayor incidencia de ginecomastia y mastodinia; a diferencia de eplerenona, que tuvo una incidencia similar a placebo; iii) eplerenona tiene mayor selectividad por los receptores de mineralocorticoides a diferencia de la espironolactona; iv) las guías consultadas recomiendan cambiar el uso de espironolactona a eplerenona en casos de ginecomastia; v) según los expertos clínicos de la institución, la ginecomastia con mastodinia afectan negativamente la calidad de vida de los pacientes, quienes podrían decidir suspender la medicación, con el incremento en la morbimortalidad y mayor uso de recursos del sistema de salud, se concluye que eplerenona puede sustituir a espironolactona en pacientes con ICfEr que desarrollan ginecomastia y mastodinia debido al uso de espironolactona.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – 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 a uso de espironolactona. La vigencia del presente dictamen es de dos años, según lo establecido en el Anexo N° 1 y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de eplerenona como tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida < 35 %, clase funcional NYHA II-IV y con terapia óptima, que desarrollan ginecomastia con mastodinia debido a uso de espironolactona. De esta manera, el Dr. Walter Alberto Alarco León, médico especialista en cardiología clínica del Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR) - EsSalud, siguiendo la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso del producto farmacéutico eplerenona, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO formulada por el INCOR-EsSalud

Población	Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica Fracción de Eyección (FE) < 35 % Clase Funcional NYHA II-IV con terapia médica óptima que presenta reacción adversa medicamentosa como ginecomastia, mastodinia, disfunción sexual debido a espironolactona. Además se puede restringir a: Varones, menores de 55 años. con depuración de creatinina > 30 y potasio menor a 5 mEq/L.
Intervención	Eplerenona
Comparador	Espironolactona
Desenlaces	Disminución muerte cardiovascular Disminución hospitalización por insuficiencia cardíaca Disminución de ginecomastia y mastodinia

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con el médico especialista en cardiología, Dr. Marcos Pariona, además de los representantes del equipo técnico del IETSI. En esta reunión, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad de los pacientes asegurados con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. De esta manera la versión final de la pregunta PICO es la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes varones con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección (FE) < 35 %, clase funcional NYHA II-IV con terapia médica óptima, que presentan ginecomastia con mastodinia debido al uso de espironolactona.
------------------	--

Intervención	Eplerenona + IECA/ARAI + Beta bloqueador
Comparador	Espironolactona* + IECA/ARAI + Beta bloqueador
Desenlace	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ginecomastia y mastodinia 2. Muerte cardiovascular 3. Hospitalización por insuficiencia cardiaca 4. Mortalidad por todas las causas 5. Eventos adversos 6. Calidad de vida

*Espironolactona puede suspenderse para resolución de los eventos adversos.

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARAII: antagonista del receptor de angiotensina II.

B. ASPECTOS GENERALES

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico de síntomas (falta de aire, fatiga) y signos (edema, crepitantes pulmonares) que resultan de anomalías estructurales y/o funcionales del corazón y que conducen a un gasto cardiaco reducido o altas presiones de llenado ventricular al reposo o con estrés (Poole-Wilson 1997). La IC puede desarrollarse como consecuencia de un problema miocárdico, valvular, pericárdico, del endocardio o una arritmia (o combinaciones de estos) (Ponikowski 2016). La IC puede ser definida de varias maneras, según la fracción de eyección ventricular (reducida versus preservada), estado clínico (estable versus agudamente descompensada) y severidad de los síntomas (clasificación de la *New York Heart Association* [NYHA] o de la *American College of Cardiology/American Heart Association* [ACC/AHA]) (Yancy 2013).

Según la fracción de eyección ventricular (FEVI), la IC puede ser definida como IC con fracción de eyección reducida (ICFER) o IC con fracción de eyección preservada (ICFEP). La ICFER, también referida como IC con disfunción sistólica, es definida como la presencia de signos y síntomas de IC con una fracción de eyección ventricular < 40 % (aunque los puntos de corte varían de $\leq 35\%$ a $\leq 40\%$ o $\leq 45\%$) (McDonagh 2021). La ICFEP se define como la presencia de signos y síntomas de IC con una fracción de eyección normal o levemente reducida, con un ventrículo no dilatado (existen otras anomalías estructurales como crecimiento de la aurícula izquierda, hipertrofia del ventrículo izquierdo). La ICFEP ha sido conocida previamente como IC con disfunción diastólica (Zile 2001 y Borlaug 2011). Esta diferenciación es crucial en el manejo de la IC. Actualmente, el uso de IECA ha mostrado efectos desfavorables en pacientes con ICFER, mientras que ninguna terapia ha mostrado beneficios sobre la morbimortalidad en los pacientes con ICFEP (McDonagh 2021).

Los objetivos del tratamiento de la IC incluyen mejorar el estado clínico, la capacidad funcional y la calidad de vida; así como prevenir la hospitalización y reducir la mortalidad (Ponikowski 2016). En línea con esto, las guías internacionales recomiendan que todos los pacientes con ICFer clase NYHA II-IV deben iniciar tratamiento con un beta bloqueador (BB), un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), o en caso de intolerancia a los IECA, un bloqueador del receptor de la angiotensina II (ARA II). Se debe agregar a este esquema, a pesar de tratamiento óptimo, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides (ARM), a menos de la presencia de falla renal (enfermedad renal crónica estadio > 4-5) y/o concentración elevada de potasio sérico ($K > 5.0$ mEq/L) (McDonagh 2021).

La activación de los receptores de mineralocorticoides por la aldosterona y el cortisol produce efectos adversos extra renales, por ejemplo en la función vascular y la fibrosis miocárdica. La aldosterona se une a los receptores de mineralocorticoides tanto en el tejido epitelial (como los riñones) y tejidos no epiteliales (corazón, vasos sanguíneos y cerebro) y aumenta la presión sanguínea por medio de la inducción de la reabsorción del sodio y posiblemente por otros mecanismos (Sztechman 2018). Los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) se unen a estos receptores y los bloquean. El primer ARM instaurado en el esquema de tratamiento fue la espironolactona. El ECA controlado con placebo (RALES) evaluó los efectos de agregar espironolactona al régimen recomendado en pacientes con ICFer y síntomas moderados a severos (clase funcional NYHA III o IV)¹ (Pitt 1999). Comparado con placebo, la adición de espironolactona al régimen de primera línea disminuyó la tasa de muerte por cualquier causa y el riesgo de hospitalización por causas cardiovasculares. Posteriormente, se desarrolló otro ARM: eplerenona. En el estudio EMPHASIS-HF, el cual incluyó a pacientes menos sintomáticos pero con IC severa (NYHA II) con tratamiento óptimo, que habían sido hospitalizados en los últimos seis meses por un evento cardiovascular, la eplerenona redujo el riesgo de muerte por cualquier causa y la hospitalización total, comparado con placebo (Zannad 2011). En base a la información de estos dos principales ensayos, los ARM como la espironolactona y eplerenona, están recomendados junto con los IECA (o ARA II) y BB, en el tratamiento en pacientes con ICFer clase funcional NYHA II-IV, para mejorar su sobrevida.

¹ Clase I: sin limitación, ejercicio físico cotidiano no causa fatiga, disnea o palpitaciones.

Clase II: leve limitación de la actividad física, cómodo al reposo pero las actividades cotidianas producen fatiga, palpitaciones o disnea.

Clase III: limitación marcada de la actividad física: cómodo al reposo pero actividades menores a las cotidianas producen síntomas.

Clase IV: incapaz de realizar alguna actividad física sin causar incomodidad: síntomas de insuficiencia cardíaca están presentes incluso al reposo con aumento de la incomodidad sin actividad física

En EsSalud, el ARM disponible es la espironolactona, sin embargo, según los especialistas de la Institución, su uso está asociado con ginecomastia y mastodinia en un bajo porcentaje de pacientes varones. La ginecomastia se define clínicamente como un crecimiento benigno de la mama masculina debido a la proliferación del componente glandular con depósito de grasa (Braunstein 2007). La ginecomastia usualmente resulta debido a un desbalance entre las acciones de los estrógenos y los andrógenos en el tejido mamario. El uso de medicamentos es una causa frecuente de ginecomastia y representa cerca del 20 %-25 % de todos los nuevos casos en adultos. Los medicamentos asociados con ginecomastia incluyen diferentes clases como antibióticos, quimioterapia, antipsicóticos, antiácidos y medicamentos cardiológicos (Braunstein 2007 y Barros 2012).

Los especialistas en cardiología de la institución han manifestado que una pequeña proporción de pacientes que recibe espironolactona como tratamiento para la ICFe desarrolla ginecomastia con mastodinia. Esta situación afecta de manera importante las actividades diarias de las personas, así como la calidad de vida en general, y en muchos casos el paciente afectado opta por suspender la administración, decisión que aumentaría su riesgo de muerte u hospitalización por descompensaciones. Para estos casos los especialistas proponen usar como alternativa a eplerenona. Por ello, el objetivo del presente dictamen es la evaluación de la mejor evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad de eplerenona como tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida < 35%, clase funcional NYHA II-IV y con terapia óptima, que desarrollan ginecomastia con mastodinia debido a uso de espironolactona.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: EPLERENONA

Eplerenona (Inspra®) es un bloqueador de la unión de la aldosterona a su receptor mineralocorticoide y está disponible en tabletas para administración por vía oral con 25 mg o 50 mg de eplerenona. Eplerenona está indicado para mejorar la supervivencia de los pacientes estables con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección \leq 40 %). El tratamiento se inicia con 25 mg una vez al día y luego se va aumentando hasta la dosis recomendada de 50 mg diario, preferiblemente dentro de las 4 semanas y según tolerancia del paciente (FDA 2002).

La eplerenona ejerce su acción al unirse a los receptores de mineralocorticoides y de esta manera impide su unión a la aldosterona, la cual es un componente del sistema de la renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). La síntesis de la aldosterona, que ocurre principalmente en las glándulas suprarrenales, está modulada por múltiples factores, incluyendo la angiotensina II, la hormona adrenocorticotropica (ACTH) y el potasio. La aldosterona se une a los receptores de mineralocorticoides tanto en el tejido epitelial y no epitelial, aumentando

la presión sanguínea por medio de la inducción de la reabsorción del sodio y posiblemente por otros mecanismos. La eplerenona se une de manera selectiva a los receptores de mineralocorticoides sobre los receptores de andrógenos y de progesterona.

Se debe medir el potasio sérico antes de iniciar el tratamiento con eplerenona, dentro de la primera semana de su uso y un mes después de iniciar el tratamiento o del ajuste de dosis. Luego evaluar el potasio sérico periódicamente. Eplerenona está contraindicado en los pacientes con: 1) Potasio > 5.5 mEq/L al inicio, 2) Depuración de creatinina ≤ 30 mL/min, y 3) Administración concomitante de inhibidores de CYP3A (e.g., ketoconazol, itraconazol, nefazodona, troleandomicina, claritromicina, ritonavir y nelfinavir).

En el Perú, eplerenona cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación de Eppone 25 / Eppone 50, Inspra y Eplen, descrito en la Tabla 2. Sin embargo, eplerenona no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (Ministerio de Salud-MINSA & Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas-DIGEMID, 2018; MINSA, 2020) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2021).

Tabla 5. Registro sanitario de eplerenona en el Perú

Registro Sanitario	Vigencia	Nombre	Laboratorio	Presentación	Costo
EE06308	28/5/2023	EPNONE 50	MSN.LABS PERU S.A.C	Tableta 50 mg	ND
EE06309	28/8/2023	EPNONE 25	MSN.LABS PERU S.A.C	Tableta 25 mg	ND
EE06991	11/2/2024	INSPRA 50	PFIZER S.A.	Tableta 50 mg	S/. 4.29
EE06992	11/2/2024	INSPRA 25	PFIZER S.A.	Tableta 25 mg	S/. 1.96

ND: no disponible en la página <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>

Considerando las dosis recomendadas de 50 mg/día de la Food and Drug Administration (FDA 2002), se estima que para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección disminuida, cada paciente requeriría una tableta al día (de 50 mg); lo cual equivale a S/ 128.7 para el tratamiento mensual y S/ 1,565.85 para el tratamiento anual.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de la literatura científica se realizó con el objetivo de identificar evidencia sobre eplerenona en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida < 35 %, clase funcional NYHA II-IV y con terapia óptima, que desarrollan ginecomastia con mastodinia debido a uso de espirolactona.

La búsqueda de la evidencia se realizó en las bases de datos bibliográficas: PubMed, Cochrane Library y LILACS. Adicionalmente, se revisó la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Guidelines International Network* (G-I-N), el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), el *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), la *European Society for Medical Oncology* (ESMO), la *European Medicines Agency* (EMA) y el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), y guías de las principales sociedades o instituciones especializadas en cardiología, tales como la *European Society of Cardiology* (ESC), la *American College of Cardiology* (ACC) y *American Heart Association* (AHA). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal *ClinicalTrials.gov* del *National Institutes of Health* (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en cada una de las bases de datos bibliográficas incluyeron términos controlados y términos de lenguaje libre relacionados a la población y la intervención de interés. Las estrategias de búsqueda en cada una de las bases de datos bibliográficas junto con el número de registros obtenidos, se encuentran en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La metodología de tipo escalonada fue utilizada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen y se realizó en el siguiente orden: GPC, ETS, RS de ensayos clínicos con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos controlados aleatorizados

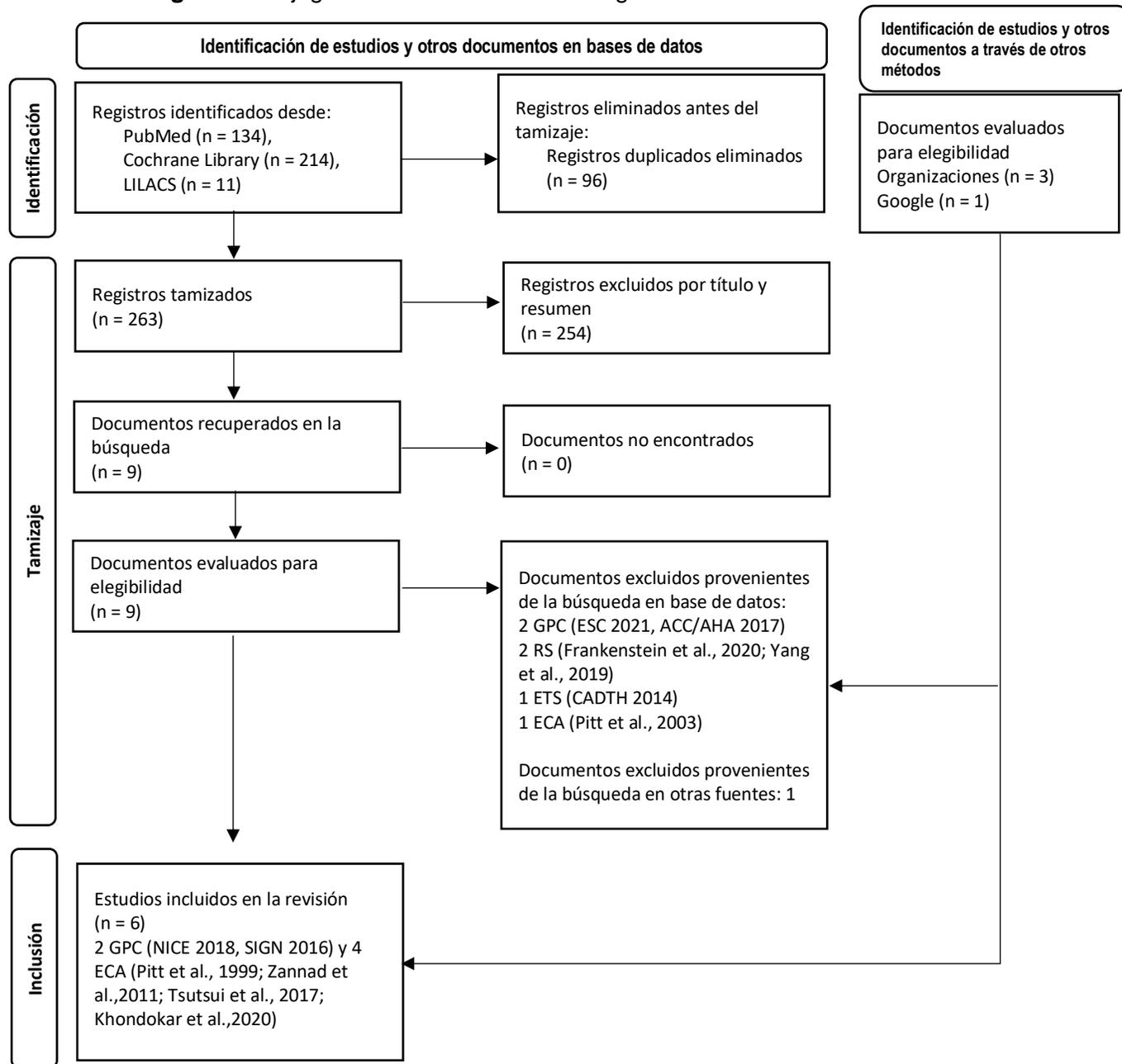
(ECA) fase III. Los documentos incluidos debían responder de manera directa a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados, luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.ai/>). La selección de los estudios se llevó a cabo evaluando los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO por dos revisores de manera independiente, quienes resolvieron cualquier discrepancia tras discusión conjunta de los resúmenes seleccionados. Posteriormente, en una segunda fase, un evaluador revisó a texto completo los documentos seleccionados en la primera fase.

La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen está descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; ESC: European Society of Cardiology.

Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de eplerenona como tratamiento en pacientes con IC crónica con FEVI < 35 %, clase funcional NYHA II-IV y con terapia óptima, que desarrollan ginecomastia con mastodinia debido a uso de espirolactona. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 “Chronic heart failure in adults. Diagnosis and management” (National Guideline Centre 2018).
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2016 “Management of chronic heart failure” (SIGN 2016).

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

- European Society of Cardiology (ESC), 2021 “Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure” (McDonagh 2021).

En esta guía, recientemente publicada en 2021 y desarrollada por la European Society of Cardiology (ESC), no hubo una recomendación específica para la pregunta PICO del presente dictamen y la recomendación fue para ambos ARM, sin hacer alguna mención a la subpoblación que desarrolló ginecomastia asociada al uso de espirolactona.

- American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure (Yancy 2017).

En esta guía tampoco se formuló alguna recomendación para la población objetivo de la pregunta PICO de este dictamen.

Revisiones sistemáticas

Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia

Se identificaron algunas revisiones sistemáticas con metaanálisis en red que realizaron una comparación indirecta entre espironolactona y eplerenona, pero no fueron incluidas por ser consideradas metodológicamente inapropiadas. Las poblaciones del estudio RALES (espironolactona) y EMPHASIS-HF (eplerenona) no son comparables, ya que en el estudio de RALES solo el 10 % de la población recibía tratamiento con BB y eran sintomáticos moderados o severos (NYHA III-IV), mientras que en la de eplerenona, la mayoría estaba recibiendo BB y todos tenían clasificación de clase funcional NYHA II. Al no ser comparables estas poblaciones, no se cumple la presunción de transitividad, requisito para hacer una comparación indirecta.

- Frankenstein et al.; 2020 – “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” (Frankenstein 2020).
- Yang et al.; 2019 – “Comparative efficacy and safety of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Heart Failure Reviews) (Yang 2019).

Evaluación de tecnologías sanitarias

Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2014 - “Eplerenone for NYHA Functional Class III/ IV Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction: Clinical and Cost-effectiveness” (CADTH 2014).

Esta evaluación se centra en la IC posinfarto del miocardio (aguda) y cita información del estudio EPHEBUS (Pitt 2003), que no corresponde con la población de interés del presente dictamen.

Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Zannad et al.; 2011 – “Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms” (Zannad 2011).
- Pitt et al.; 1999 – “The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure” (Pitt 1999).

- Tsutsui et al.; 2017 – “Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Eplerenone in Japanese Patients With Chronic Heart Failure (J-EMPHASIS-HF)” (Tsutsui 2017).
- Khondokar et al.; 2020 – “Comparison between Spironolactone and Eplerenone on LV Systolic Function in Patients with Chronic Heart Failure” (Khondokar 2020).

Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia

- Pitt et al.; 2003 – “Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction” (Pitt 2003).

Este ensayo incluyó a pacientes con IC postinfarto agudo del miocardio, lo cual no corresponde con la población de interés del presente dictamen.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 “Chronic heart failure in adults. Diagnosis and management” (National Guideline Centre 2018).

Esta guía de Inglaterra encargada al NICE tuvo como objetivo proveer recomendaciones, basadas en la evidencia usando el sistema GRADE, para el diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y monitoreo de adultos con IC crónica (incluyendo a la ICFeR y ICFeP). La guía fue realizada por un comité multidisciplinario compuesto por profesionales de salud e investigadores, así como miembros laicos. En esta GPC se respondió a la siguiente pregunta: ¿cuál es la efectividad clínica y la costo efectividad de agregar un ARM al tratamiento de primera línea estándar en uso, en pacientes con ICFeR.

Para elaborar las recomendaciones, el comité desarrollador de la guía (CDG) eligió como desenlaces críticos a la mortalidad por todas las causas, la calidad de vida, y la hospitalización por todas las causas. El CDG prefirió la mortalidad y hospitalización por todas las causas sobre las relacionadas con la insuficiencia cardíaca, debido a que estas toman en cuenta las consecuencias más amplias no intencionadas de las intervenciones (por ejemplo, un incremento en la mortalidad u hospitalizaciones debido a eventos adversos). Los desenlaces considerados como importantes fueron la mejora de la clase NYHA y eventos adversos específicos (hipercalcemia, función renal, hipotensión y ginecomastia). Se identificó evidencia para todos los desenlaces elegidos, excepto para la

calidad de vida. Asimismo, para todos los desenlaces, excepto la ginecomastia, la evidencia de eplerenona y espironolactona fue analizada de manera conjunta. En el caso de la ginecomastia, los datos se analizaron de manera separada debido a que el CDG consideró que la ginecomastia es un evento adverso común de la espironolactona pero infrecuente de la eplerenona. Esta guía incluyó la información de los ECA EMPHASIS-HF (Zannad 2011), J-EMPHASIS-HF (Tsutsui 2017) y RALES (Pitt 1999).

El CDG consideró que la evidencia de la mortalidad y hospitalización por todas las causas tenían riesgo de sesgo debido a que la mayoría de la población incluida no recibía BB, pero también notó que los intervalos de confianza alrededor del efecto absoluto eran razonablemente estrechos. Por ello, el comité tenía confianza que en cada caso había un efecto clínicamente importante. La calidad de la evidencia fue graduada como moderada para los desenlaces de función renal (medida como una reducción del 30 % de la tasa de filtración glomerular [TFG] respecto al basal) y de la ginecomastia asociada con el uso de espironolactona, y como baja calidad para el desenlace de hipercalemia. Todos ellos mostraron un daño clínicamente importante con el uso de los ARM.

El CDG consideró que los beneficios de los ARM en la mortalidad y la hospitalización sobrepasan los riesgos de hipercalemia y el posible impacto en la función renal. El CDG reconoció que la calidad de la evidencia del riesgo de hipercalemia y el compromiso de la función renal estaba afectado por el riesgo de sesgo por información incompleta al seguimiento (sesgo de desgaste), el cual puede haber conducido a una infraestimación del riesgo real de hipercalemia y compromiso renal en esta población (ya que hubo una proporción de participantes que discontinuaron el tratamiento asignado pero permanecieron en el estudio, y debido a los estrictos criterios de inclusión). El CDG consideró que la infraestimación potencial de estos riesgos está confirmado por los resultados de otros estudios, los cuales sugieren una mayor tasa de estos eventos adversos en pacientes que usaron ARM (Jurlink 2004). Sin embargo, el CDG señaló que estos riesgos pueden ser manejados ofreciendo dosis apropiadas a los pacientes, midiendo los niveles de potasio sérico y la función renal al inicio y regularmente durante el tratamiento y realizando ajustes apropiados de las dosis.

Recomendación

La guía recomienda de manera fuerte ofrecer un ARM, en adición a IECA o un ARA II y BB, a personas con ICFe si ellos continúan con síntomas de IC. Se recomienda medir el sodio, el potasio y la función renal antes de empezar el tratamiento con un ARM y después de cada incremento de la dosis, así como también la medición de la presión arterial antes y después de cada incremento de la dosis del ARM. Una vez se alcance el objetivo o la dosis máxima tolerada del ARM, se recomienda monitorear el tratamiento mensualmente por tres

meses y luego cada 6 meses. Respecto a la ginecomastia asociada al uso de espirolactona, en esta guía se recomienda cambiar a eplerenona en pacientes que experimentan ginecomastia tomando espirolactona, pero el 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.

Análisis crítico

Esta guía es bastante detallada en los procedimientos para su desarrollo. Se encuentra detallado el método sistemático de búsqueda de la evidencia, los criterios de selección, la evaluación de la calidad de los estudios y se describió claramente el balance de riesgos y beneficios. El análisis de la evidencia y el conjunto de los aspectos mencionados, llevó al CDG a considerar que el uso de los ARM ofrece una reducción clínicamente importante de la mortalidad y hospitalización por todas las causas, a todas las personas con ICFe y que permanecen sintomáticas a pesar del tratamiento con IECA y BB. Asimismo, considerando que la ginecomastia está más asociada con el uso de espirolactona, se recomendó el cambio a eplerenona después de ser considerado conjuntamente con el paciente.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2016 “Management of chronic heart failure” (SIGN 2016).

Esta guía realizada por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* y tuvo como objetivo brindar recomendaciones basadas en evidencia sobre la mejor práctica en el manejo de los pacientes con IC, y así reducir la variación en los tratamientos ofrecidos a los pacientes en los diferentes establecimientos de salud de Escocia. La guía está dirigida a los profesionales de salud que manejan a pacientes con IC, incluyendo a los enfermeros, cirujanos cardiacos, cardiólogos, médicos generales, farmacólogos, cuidadores de pacientes y decisores políticos.

La pregunta en esta guía fue: ¿cuáles son los beneficios y daños de los ARM (espirolactona, eplerenona) en pacientes con ICFe, comparado con el tratamiento usual óptimo, en términos de la mortalidad general, la mortalidad cardiovascular, la hospitalización general, la hospitalización por IC, la calidad de vida y eventos adversos, entre otros?

En el desarrollo de sus recomendaciones se incluyó información procedente de los ECA RALES y EMPHASIS-HF. En el ensayo RALES se mostró que la espirolactona redujo la mortalidad global en 30 % (RR: 0.70; IC 95 %: 0.60 - 0.82, $p < 0.001$) y la mortalidad cardiaca en 31 % (RR 0.69; IC 95 %: 0.58 - 0.82, $p < 0.001$) en pacientes con ICFe clase II-IV. Así también, la frecuencia de la hospitalización por empeoramiento de la IC fue un 35 % menor en el grupo de espirolactona que en el de placebo (RR: 0.65; IC 95 %: 0.54 - 0.77,

$p < 0.001$). Del mismo modo, en el estudio EMPHASIS-HF, que incluyó a pacientes menos sintomáticos pero con IC severa (ICFEr, clase II) y recibiendo tratamiento óptimo, se observó que el uso de eplerenona redujo el riesgo de muerte por cualquier causa en 24 % (HR 0.76; IC 95 %: 0.62 - 0.93) y la hospitalización general en 23 % (HR 0.77; IC 95 %: 0.67 - 0.88) comparado con placebo. Ambos ensayos fueron catalogados por el CDG como ECA con bajo riesgo de sesgo.

Se agregó también información de una RS que presentó los datos metaanalizados de los ensayos de eplerenona versus placebo, así como estudios de otros ARM versus placebo (Chatterjee 2012). De ella, el CDG señaló que la tasa de ginecomastia fue más baja en los pacientes que recibieron eplerenona (RR: 0.74; IC 95 %: 0.43 - 1.27) que otros ARM (RR: 6.26; IC 95 %: 3.38 - 11.57).

El *Scottish Medicines Consortium* (SMC) reportó que el uso de eplerenona como terapia adjunta al tratamiento estándar óptimo comparado con terapia estándar óptima sola en pacientes con IC NYHA clase II y disfunción ventricular sistólica ($FEVI \leq 30$ %) es costo efectiva. La tasa costo efectividad base por año de calidad de vida (QALY) fue de £3.140 en base a la ganancia de 1.21 de QALY y un costo incremental de £3.822.

Recomendación

En esta guía se recomienda de manera fuerte que los pacientes con IC y ICFEr y que continúan con síntomas de IC, NYHA clase II-IV, y $FEVI \leq 35$ %, a pesar de recibir tratamiento, deben recibir ARM a menos que estén contraindicados debido a falla renal (enfermedad renal crónica estadio $\geq 4-5$) y/o potasio sérico elevado ($K^+ > 5.0$ mmol/L). De manera adicional, se señala que la eplerenona puede sustituir a espironolactona en pacientes que desarrollan ginecomastia. Esta recomendación es considerada como punto de buena práctica clínica, basada en la experiencia clínica del grupo que desarrolló la guía.

Análisis crítico

Esta GPC coincide con la guía NICE en recomendar agregar un ARM a pacientes con ICFEr y que continúan sintomáticos a pesar de recibir tratamiento óptimo. La evidencia principal que la sustenta también provino de los dos ensayos grandes en ICFEr (estudio RALES y EMPHASIS-HR). Los desenlaces considerados para la toma de decisiones también fueron los mismos. La recomendación tomó en cuenta la calidad de la evidencia, la que fue considerada como de alto nivel y por ello está asociada a una recomendación fuerte. Aunque no está detallado en el documento disponible, se menciona en su metodología que se tomaron en cuenta factores como la aplicabilidad y el balance de riesgo-beneficio.

En lo que respecta a la pregunta PICO de este dictamen, en la guía se sugiere que la eplerenona puede sustituir a espironolactona en pacientes que desarrollan ginecomastia.

Esto fue catalogado como un punto de buena práctica clínica en base a la experiencia clínica del grupo que desarrolló la guía, lo cual va acorde con el nivel de evidencia menor que se adjudicó a la RS. Esta misma recomendación fue de naturaleza menos fuerte en la guía NICE al dejarlo como parte de una toma de decisión compartida y considerar distinto patrón de valores de preferencias entre los pacientes.

ii. Ensayo clínico

Pitt et al 1999. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure (Pitt 1999).

Este ECA de fase III, multicéntrico y realizado en 15 países, fue denominado RALES (del inglés *Randomized Aldactone Evaluation Study*). Su objetivo fue evaluar si el tratamiento diario con 25 mg de espironolactona reduciría significativamente el riesgo de morir por cualquier causa, en pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca severa debido a una disfunción ventricular sistólica, y que estaban recibiendo tratamiento estándar, incluyendo un IECA, si era tolerado.

El desenlace primario de eficacia fue la muerte por cualquier causa. Los secundarios comprendieron muerte por causas cardíacas, hospitalización por causas cardíacas y la incidencia combinada de muerte por causas cardíacas u hospitalización por causas cardíacas, y el cambio de la clase funcional de NYHA. El efecto de la espironolactona fue también evaluado con el uso de seis variables de prealeatorización: FEVI, la causa de la IC, la concentración de la creatinina sérica, edad y el uso de IECA.

Los pacientes fueron elegibles si tenían IC que hubiera sido catalogada como clase IV del NYHA dentro de los seis meses previos al reclutamiento y eran clase III o IV del NYHA en el momento del reclutamiento. Además, debían haber sido diagnosticados con IC al menos seis semanas antes del reclutamiento, recibían tratamiento con un IECA (si era tolerado) y un diurético de asa, y tenían una FEVI ≤ 35 % dentro de los seis meses antes del reclutamiento (sin algún evento clínicamente significativo intercurrente). No se permitía el uso de diuréticos ahorradores de potasio. Se excluyeron a los pacientes que tenían una valvulopatía primaria operable (excepto regurgitación mitral o tricúspide con signos clínicos de falla cardíaca de ventrículo izquierdo), enfermedad cardíaca congénita, angina inestable, insuficiencia hepática primaria, cáncer activo; o si tenían concentración de creatinina sérica más de 2.5 mg/dL (221 $\mu\text{mol/L}$) o potasio sérico mayor a 5.0 mmol/L.

El tamaño de la muestra se calculó en base a los siguientes supuestos: la tasa de la mortalidad en el grupo placebo sería 38 %, el riesgo de muerte sería 17 % menor en el grupo de espironolactona comparado con el de placebo y aproximadamente el 5 % de los

pacientes del grupo de espironolactona descontinuarían el tratamiento cada año del estudio. El poder del estudio para detectar una diferencia entre los grupos fue del 90 % (con un nivel alfa a dos colas de 0.05).

El análisis de muerte por cualquier causa (desenlace primario) incluyó a todos los pacientes de acuerdo al principio de intención a tratar (ITT). Se usó el método de Kaplan–Meier para construir las curvas de supervivencia acumulativas para ambos grupos. La comparación primaria entre ambos grupos se basó en el test log-rank y se desarrollaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para estimar el efecto de la espironolactona. Para la evaluación de la eficacia se usó un plan de monitoreo secuencial con reglas de interrupción de Lan–DeMets y función de desgaste del alfa con la función de desgaste de O’Brien–Fleming.

Resultados

En el quinto análisis interino planeado, después de un seguimiento promedio de 24 meses, el riesgo de muerte por cualquier causa observado con espironolactona excedió el valor crítico de z preespecificado y por ello el ensayo fue parado en 1998.

Un total de 1663 pacientes de 195 centros en 15 países fueron aleatorizados: placebo = 841 y espironolactona = 822. La mayoría de los pacientes tenían IC clase funcional III y IV NYHA (clase III=70 % y clase IV=29 %); solo el 0.4 % y 0.5 % de los pacientes del grupo placebo y de espironolactona, respectivamente, tuvieron clase funcional II de la NYHA al momento de la aleatorización. Durante el estudio, 414 pacientes [200 (23.7 %) en el grupo placebo y 214 (26 %) en el de espironolactona] descontinuaron el tratamiento debido a falta de respuesta, eventos adversos o por razones administrativas. El tratamiento fue descontinuado en 19 pacientes adicionales (11 en el grupo placebo y 8 en el de espironolactona) debido a la necesidad de un trasplante cardíaco. Los pacientes que descontinuaron el tratamiento fueron seguidos mediante llamadas telefónicas regulares para determinar su estado vital.

Ginecomastia y mastodinia

La ginecomastia en varones fue reportada en el 9 % (55/603) de los varones del grupo de espironolactona y en el 1 % (8/614) de los varones del grupo de placebo ($p = 0.006$). La mastodinia en varones fue reportada en el 2 % (10/603) de los varones del grupo de espironolactona y en el 0.1 % (1/614) de los varones del grupo de placebo ($p < 0.001$). La ginecomastia o mastodinia fue reportada en el 10 % (61/603) de los varones en el grupo de espironolactona y en el 1 % (9/614) de los varones en el grupo placebo ($p < 0.001$), causando que más pacientes del grupo de espironolactona que del de placebo descontinuaran el tratamiento (10 vs. 1, $p = 0.006$).

Muerte cardiovascular

Un total de 226 pacientes fallecieron (27 %) en el grupo de espironolactona y 314 (37 %) en el de placebo, atribuido a causas cardíacas (hazard ratio [HR]: 0.69; IC 95 %: 0.58 - 0.82; $p < 0.001$).

Hospitalización por causas cardíacas

De los pacientes recibiendo espironolactona, 260 (32 %) fueron hospitalizados por causas cardíacas, comparado con 336 pacientes (40 %) que recibían placebo (HR: 0.70; IC 95 %: 0.59 - 0.82; $p < 0.001$).

Mortalidad por cualquier causa

Hubo 284 (35 %) muertes totales en el grupo de espironolactona y 386 (46 %) en el grupo placebo (HR: 0.70; IC 95 %: 0.60 - 0.82; $p < 0.001$).

Eventos adversos

Un número similar de pacientes sufrió de al menos un evento adverso: 674 (82 %) en el grupo de espironolactona y 667 (79 %) en el de placebo ($p = 0.17$). Los EA más comunes entre los grupos de espironolactona y placebo fueron: desórdenes cardiovasculares (30 % en ambos grupos); desórdenes del tracto respiratorio (32 % vs. 34 %, respectivamente) y desórdenes gastrointestinales (29 % en ambos grupos). Por otro lado, durante el primer año de seguimiento (periodo para el cual los datos están completos), no hubo cambios en la mediana de las concentraciones de la creatinina y el potasio en el grupo placebo. Durante este mismo periodo, la mediana de las concentraciones de la creatinina en el grupo de espironolactona aumentó alrededor de 0.05 a 0.10 mg/dL (4 a 9 $\mu\text{mol/L}$) y la mediana de la concentración del potasio aumento en 0.30 mmol/L. Las diferencias entre los dos grupos fueron significativas ($p < 0.001$) pero no fueron clínicamente importantes. Se observó hipercalemia severa en diez pacientes en el grupo placebo (1 %) y 14 pacientes en el de espironolactona (2 %, $p = 0.42$). En general, la tasa de EA fue similar entre ambos grupos, excepto la ginecomastia y la mastodinia.

Calidad de vida

Este desenlace no fue evaluado.

Análisis crítico

En este estudio se mostró que el agregar el ARM espironolactona al tratamiento con un IECA, reducía la mortalidad por todas las causas en cerca de la tercera parte de los pacientes con ICFer clase NYHA III-IV y FEVI ≤ 35 %. Asimismo, la frecuencia de la hospitalización por empeoramiento de la IC fue 35 % más baja en el grupo de espironolactona que en el de placebo. La incidencia de ginecomastia o mastodinia en

varones fue significativamente mayor con espironolactona comparado con placebo (10 % vs.1 %). En el grupo de espironolactona, la ginecomastia predominó con el 9 % y la mastodinia fue del 2 %. Respecto a la hipercalemia, se debe destacar que hubo una importante proporción de pacientes que dejaron de usar la medicación (200 [24 %] en el grupo placebo y 214 [26 %] en el de espironolactona), indicando que de haber continuado con la medicación asignada, la incidencia de hipercalemia sería distinta a la estimada. Por otro lado, no se midió la calidad de vida.

Se debe precisar algunos aspectos importantes en la realización de este ensayo. La población era bastante sintomática con clasificación NYHA III y IV y apenas el 11 % de ellos estaba recibiendo tratamiento de primera línea con BB. La baja prevalencia de uso de los BB tiene implicancias por el hecho de que el efecto de la espironolactona haya sido sobreestimado. Asimismo, se realizaron varios análisis interinos y aunque se mencione que se utilizaron reglas por el desgaste del alfa, todo estudio terminado precozmente tiende a sobreestimar sus efectos. Aunque cabe resaltar que los intervalos de confianza fueron relativamente estrechos alrededor del estimado puntual y el número de eventos fue relativamente importante (más de 500), un número significativo que disminuye el riesgo de sobreestimación comparado con un menor número de eventos (por ej. 200) (Bassler 2010).

Zannad et al 2011. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms (Zannad 2011).

Este ECA de fase III multicéntrico realizado en varios países, tuvo como objetivo investigar los efectos de eplerenona como terapia adjunta al tratamiento estándar óptimo, en desenlaces clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica y síntomas leves (clase funcional II NYHA). Este estudio fue denominado EMPHASIS-HF (por "*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*"). El desenlace primario de eficacia fue uno compuesto por muerte por causas cardiovasculares o una primera hospitalización por falla cardíaca. Los secundarios fueron: hospitalización por falla cardíaca o muerte por cualquier causa, muerte por cualquier causa, muerte por causas cardiovasculares, hospitalización por cualquier causa, hospitalización por falla cardíaca, entre otros.

Los criterios de inclusión fueron tener al menos 55 años de edad, IC de clase funcional II del NYHA, tener una FE \leq 30 % y recibir tratamiento con un IECA o un ARA II o ambos, y un BB, a las dosis recomendadas o máximas toleradas. Se excluyeron a pacientes con infarto agudo de miocardio, IC de clase funcional III o IV del NYHA, potasio sérico $>$ 5.0 mmol/L, una TFG menor a 30 mL/min/1.73 m² de superficie corporal, necesidad de un diurético ahorrador de potasio y otras condiciones clínicas coexistentes. La asignación del paciente a un tratamiento se realizaba dentro de los seis meses de haber sido hospitalizado

por una causa cardiovascular. Los pacientes que no cumplían este criterio de hospitalización podían ser reclutados si el nivel del péptido natriurético tipo B (BNP) era al menos de 250 pg/mL o si el nivel de plasma del propéptido natriurético cerebral n-terminal (NT-proBNP) era de al menos 500 pg/mL en los hombres y 750 pg/mL en las mujeres.

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir eplerenona o placebo usando un sistema computarizado de aleatorización que incluyó asignación oculta a los grupos. Se administró eplerenona a la dosis de 25 mg una vez al día y este se incrementó después de 4 semanas a 50 mg una vez al día (o se empezó a 25 mg en días alternos y se incrementó a 25 mg diario, si el estimado de la TFG estaba entre 30 a 49 mL/min/1.73 m²), siempre y cuando el potasio sérico no era mayor a 5.0 mmol/L. Luego, los investigadores evaluaban a los pacientes cada 4 meses y disminuían la dosis si el potasio sérico estaba entre 5.5 a 5.9 mmol/L, y paraban la medicación si el potasio sérico llegaba a ser ≥ 6.0 mmol/L. La medicación se reinstauraba cuando el potasio sérico era < 5 mmol/L.

Inicialmente, el cálculo de la muestra fue de 2584 pacientes al considerar una tasa de eventos anual del 18 % en el grupo placebo. Se requería que 813 pacientes presenten el desenlace dentro de los 48 meses para que, con un poder de 80 %, se detecte una reducción relativa del 18 % del riesgo en el desenlace principal en el grupo de eplerenona comparado con placebo (con un alfa a dos colas de 0.05). Debido a que observaron que la tasa de eventos fue más baja de lo esperado, el tamaño de la muestra se incrementó a 3100 pacientes.

Los análisis del desenlace primario y los secundarios se realizaron con información de todos los pacientes que fueron aleatorizados, de acuerdo al principio de intención a tratar, con los estimados de Kaplan–Meier y los modelos de hazard proporcionales de Cox, los que fueron ajustados por los siguientes factores pronósticos: TFG, fracción de eyección, masa corporal, hemoglobina, diabetes mellitus, historia de hipertensión, infarto de miocardio previo, fibrilación atrial, bloqueo de rama izquierda y duración del QRS. Se especificaron dos análisis interinos del desenlace primario después de que hubieran ocurrido 271 y 542 eventos, respectivamente ($p < 0.001$ a dos colas a favor de eplerenona). El estudio fue detenido tras los resultados del segundo análisis interino el 6 de mayo de 2010.

Resultados

Entre marzo de 2006 y mayo de 2010, se reclutaron a 2737 pacientes de 278 centros en 29 países. De estos pacientes, 1364 fueron aleatorizados a eplerenona y 1373 a placebo. La mitad de los pacientes había sufrido un infarto de miocardio, pero todos los casos de infarto habían ocurrido más de 30 días antes de la visita inicial. Los pacientes tenían IC de una duración promedio de 5 años, con un promedio de FE de 26 ± 5 %, y causada principalmente

por enfermedad cardíaca isquémica. La edad promedio aproximada de los pacientes fue de 68 ± 8 años, el 80 % era de sexo masculino, más del 90 % recibía un IECA, un ARA II o ambos y el 87 % recibía un BB.

En el momento en que se detuvo el estudio, el 16.3 % ($n = 222$) de los pacientes del grupo de eplerenona había descontinuado su uso, y el 16.6 % ($n = 228$) en el grupo placebo. Entre estos pacientes, la mediana de tiempo desde la aleatorización hasta la última dosis fue de 533 días para eplerenona y 494 días para placebo (los autores no describen las razones de la descontinuación). En el momento de la interrupción del estudio, 17 pacientes (1.2 %) en el grupo de eplerenona y 15 pacientes (1.1 %) en el de placebo, fueron perdidos en el seguimiento. La mediana de la duración del seguimiento de todos los pacientes fue 21 meses, con 4783 paciente-años de seguimiento.

Ginecomastia y mastodinia

Este efecto adverso fue reportado como “ginecomastia u otros problemas de la mama”. La incidencia de los mismos fue de 10/1360 (0.7 %) en el grupo de eplerenona y 14/1369 (1.0 %) en el grupo placebo ($p = 0.54$).

Muerte cardiovascular

Un total de 147 pacientes fallecieron (10.8 %) en el grupo de eplerenona y 185 (13.5 %) en el de placebo, atribuido a causas cardíacas (HR: 0.76; IC 95 %: 0.61 - 0.94; $p = 0.01$).

Muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por IC

Este desenlace compuesto ocurrió en el 18.3 % ($n = 249$) de los pacientes del grupo de eplerenona y en el 25.9 % ($n = 356$) de los pacientes del grupo placebo. El HR de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por IC, en el grupo de eplerenona comparado con placebo fue 0.63 (IC 95 %: 0.54 - 0.74; $p < 0.001$).

Hospitalización por insuficiencia cardíaca

De los pacientes recibiendo eplerenona, 164 (12.0 %) fueron hospitalizados por IC, comparado con 253 pacientes (18.4 %) que recibían placebo (HR: 0.58; IC 95 %: 0.47 - 0.70; $p < 0.001$).

Mortalidad por todas las causas

Un total de 171 pacientes (12.5 %) fallecieron por cualquier causa en el grupo de eplerenona y 213 pacientes (15.5 %) en el grupo placebo (HR: 0.76; IC 95 %: 0.62 - 0.93; $p = 0.008$).

Calidad de vida

Este desenlace no fue evaluado.

Eventos adversos

Un total de 979 pacientes (72 %) sufrió un EA en el grupo de eplerenona comparado con 1007 pacientes (73.6 %) en el grupo placebo ($p = 0.37$). Los EA más comúnmente reportados en el grupo de eplerenona comparado con placebo fueron: hipercalcemia (109 [8 %] vs. 50 [3.7 %], $p < 0.001$), hipotensión (46 [3.4 %] vs. 37 [2.7 %]; $p = 0.32$), falla renal (38 [2.8 %] vs. 41 [3 %], $p = 0.82$), hipocalcemia (16 [1.2 %] vs. 30 [2.2 %], $p = 0.05$). Durante el curso del estudio, 188 pacientes (13.8 %) del grupo eplerenona y 222 pacientes (16.2 %) del grupo placebo, discontinuaron el medicamento asignado debido a un evento adverso ($p = 0.09$).

Análisis crítico

Este estudio incluyó a una población relativamente diferente a la de Pitt et al 1999 (Pitt 1999). Aunque eran pacientes con ICFEr crónica, eran menos sintomáticos, con clase II de la NYHA, la mayoría estaba recibiendo tratamiento de base con BB y su desenlace primario de eficacia fue uno compuesto, que incluía la mortalidad por causas cardiovasculares u hospitalización por falla cardíaca. En el estudio de Pitt et al, todos los pacientes tenían clasificación III y IV de la NYHA, solo una pequeña proporción recibían tratamiento con BB y el desenlace principal fue la mortalidad por todas las causas. Para cuando se realizó el estudio de Pitt et al, el uso de BB no estaba aún extendido y es probable que los resultados presentados hayan sido sobreestimados. Esta premisa se refuerza al observar los estimados presentados por Zannad 2011 en la mortalidad por cualquier causa, con intervalos más amplios y una tasa de eventos más baja.

Este estudio fue detenido por aparente beneficio, con lo que existe un riesgo de sesgo de sobrestimación del efecto del desenlace de eficacia primario. Sin embargo, el número de eventos de muerte fue superior a 500 que se traduciría en una sobrestimación moderada (Bassler 2010). Además, los intervalos del estimado del efecto calculado en este estudio fue bastante estrecho y con un valor de p pequeño. Además, el tiempo de seguimiento fue importante (aproximadamente 2 años). La pérdida del seguimiento a los pacientes fue bastante pequeña ($\cong 1$ %), por lo que su afectación a los resultados sería mínima. Por otro lado, a diferencia del estudio de Pitt 1999, los autores no describieron claramente los métodos de imputación de la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a un evento adverso, tal como lo describió Pitt et al 1999, quien precisó que estos pacientes serían seguidos mediante llamadas telefónicas. Respecto a los efectos adversos de ginecomastia y mastodinia, este estudio no los reportó de manera desagregada. Tampoco estuvo disponible el protocolo para identificar qué otros problemas de la mama se agruparon. En general, la incidencia de todos ellos fue muy baja y similar entre eplerenona y placebo.

En este estudio se mostró que, comparado con placebo, la adición de eplerenona a la terapia recomendada para los pacientes con ICfEr y con síntomas leves, ofrecería una reducción de la mortalidad debido a causas cardiovasculares o de la hospitalización por falla cardíaca. Este desenlace fue consistente con los secundarios, en los que se observó similar dirección del efecto a favor de eplerenona. El uso de eplerenona se asoció también a mayor riesgo de desarrollar hipercalemia, mientras que la incidencia de ginecomastia u otros problemas de la mama fueron muy bajos y comparables en ambos grupos. No se midió la calidad de vida al igual que el estudio precedente.

Tsutsui et al 2018. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Eplerenone in Japanese Patients With Chronic Heart Failure (J-EMPHASIS-HF) (Tsutsui 2018)

Este ECA denominado J-EMPHASIS-HF por ser realizado en población japonesa, tuvo como objetivo evaluar la consistencia de los resultados con aquellos del estudio EMPHASIS-HF. Este estudio evaluó si eplerenona podía demostrar eficacia (desenlaces primario y secundario) en pacientes con ICfEr con clase funcional II de NYHA, independientemente de la severidad de los síntomas de la IC.

El desenlace primario fue uno compuesto de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por insuficiencia cardíaca (cualquiera que ocurriera antes). Los desenlaces secundarios fueron muerte por cualquier causa, muerte por causas cardiovasculares, hospitalización por cualquier causa, hospitalización por IC, hospitalización por causa cardiovascular, entre otros.

Los criterios de inclusión fueron tener al menos 55 años de edad con IC crónica de etiología isquémica o no isquémica (duración ≥ 4 semanas), clase funcional \geq II del NYHA, tener una FEVI $\leq 30\%$ ($o \leq 35\%$ y una duración del QRS > 130 ms en el ECG) y recibir tratamiento con un IECA o un ARA II, un BB o un diurético. Se excluyeron a pacientes con infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular dentro de los 30 días antes de la aleatorización, potasio sérico > 5.0 mEq/L, una TFG menor a 30 mL/min/1.73 m² dentro de las 24 horas antes de la aleatorización, necesidad de un diurético ahorrador de potasio como espirolactona y otras condiciones clínicas coexistentes. La asignación del paciente a un tratamiento se realizaba dentro de los 6 meses de haber sido hospitalizado por una causa cardiovascular. Los pacientes que no cumplían este criterio de hospitalización podían ser reclutados si el BNP era al menos de 250 pg/mL o su nivel plasmático del NT-proBNP era ≥ 500 pg/mL para los hombres y ≥ 750 pg/mL para las mujeres en los 15 días siguientes a la aleatorización.

Se planeó reclutar a 220 pacientes (180 con clase funcional II NYHA y 40 con clase funcional III/IV NYHA). Esta muestra fue calculada para tener suficiente poder para mostrar consistencia del desenlace primario del estudio EMPHASIS-HF. La consistencia fue predefinida como un estimado puntual de un HR < 1 en el desenlace primario, para mostrar resultados con direccionalidad similar al estudio EMPHASIS-HF. Con una muestra de 180 pacientes en la cohorte con clase funcional II de NYHA, la probabilidad de mostrar un estimado puntual de HR < 1 en el desenlace primario era de aproximadamente 80 %, ya que se esperaba una reducción del riesgo del 18% en el HR del desenlace primario. El cálculo de la muestra de pacientes con clase funcional III/IV NYHA fue 40 para tener la misma distribución de las clases funcionales NYHA como el de la población japonesa. Debido a que el estudio se diseñó para evaluar la consistencia del desenlace primario respecto al estudio EMPHASISHF, no se planeó evaluar alguna hipótesis. Los valores de p se calcularon solo para propósitos exploratorios.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir eplerenona o placebo. Se inició eplerenona a la dosis de 25 mg diario siempre que el potasio sérico fuera < 5.0 mEq/L y se incrementó después de 4 semanas a 50 mg once diario (o se empezó a 25 mg en días alternos y se incrementó a 25 mg diario, si el estimado de la TFG estaba entre 30 a 49 mL/min/1.73 m²). Los pacientes recibieron el tratamiento asignado por un máximo de 48 meses. el estudio fue terminado cuando el ultimo paciente aleatorizado fue seguido por 1 año.

Resultados

Un total de 221 (183 con clase funcional II NYHA y 38 con clase funcional III/IV NYHA) pacientes fueron aleatorizados a recibir eplerenona (n=111) o placebo (n=110). La mayoría de los pacientes eran varones (76.6 % y 82.7 % en los grupos de eplerenona y placebo, respectivamente), el promedio de edad (\pm DE) fue 69.0 \pm 8.7 años en el grupo de eplerenona y 68.4 \pm 7.7 años en el grupo placebo. En la mayoría de los pacientes, la principal causa de IC fue no isquémica (72.1 % en el grupo de eplerenona y 60.9 % en el de placebo).

Hubo diferencias en algunas características basales de los pacientes respecto a los del estudio EMPHASIS HF. Por ejemplo, los siguientes fueron más bajos en la población japonesa comparada a la población del estudio EMPHASIS HF, como el IMC (22.6 vs. 27.5 kg/m²), la TFG (56.6 vs. 70.8 mL/min/1.73 m²), la prevalencia de IC isquemia (33.5 % vs. 67.5 %) y el uso de un IECA (49.8 % vs. 77.6 %). Los siguientes fueron más altos en la población de este estudio, como una prevalencia más alta de cardiomiopatía dilatada (45.2 % vs. 22.3 %) y el uso de ARA II (36.7 % vs. 19.3 %).

Un total de 36 pacientes (32.4 %) del grupo de eplerenona y 36 pacientes (32.7 %) del de placebo descontinuaron el tratamiento. La mediana de la duración del tratamiento fue de

749 días en el grupo de eplerenona y 742 días en el de placebo. La mediana de la duración del seguimiento fue 862 días en el grupo de eplerenona y 895 días en el de placebo.

Ginecomastia

No se reportó ningún caso en ninguno de los grupos.

Muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por IC

Este desenlace compuesto ocurrió en el 29.7 % (n=33) de los pacientes del grupo de eplerenona y en el 32.7 % (n=36) de los pacientes del grupo placebo. El HR de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por IC en el grupo de eplerenona comparado con placebo fue 0.85 (IC 95 %: 0.53 - 1.36; p = 0.50).

Hospitalización por insuficiencia cardiaca

De los pacientes recibiendo eplerenona, 27 (24.3 %) fueron hospitalizados por IC, comparado con 33 pacientes (30 %) que recibían placebo (HR: 0.75; IC 95 %: 0.45 - 1.25; p = 0.27)

Mortalidad por todas las causas

Un total de 17 pacientes (15.3 %) fallecieron por cualquier causa en el grupo de eplerenona y 10 pacientes (9.1 %) en el grupo placebo (HR: 1.77; IC 95 %: 0.81 - 3.87; p = 0.15).

Calidad de vida

Este desenlace no fue evaluado.

Eventos adversos

La tasa de discontinuación del tratamiento fue similar entre los grupos: 36 pacientes en el grupo de eplerenona (32.4 %) y de placebo (32.7 %). La razón más común para la discontinuación fue un evento adverso (16 pacientes [14.4 %] en el grupo de eplerenona, 18 pacientes [16.4 %] en el de placebo). La segunda razón más frecuente fue la muerte (6 pacientes [5.4 %] en el grupo de eplerenona, 5 pacientes [4.5 %] en el de placebo).

Análisis crítico

El tamaño muestral del estudio J-EMPHASIS-HF fue pequeño (221 pacientes) comparado con el estudio EMPHASIS-HF (2737 pacientes). Esta muestra fue considerada por los investigadores como suficiente para evaluar la consistencia de los resultados de eficacia con los del estudio EMPHASIS-HF, pero no para evaluar la significancia estadística. El tamaño muestral afectó el cálculo de los intervalos de confianza, que son dependientes de la ocurrencia del evento así como el tamaño de la muestra. El número pequeño de la muestra podría haber limitado la distribución de los factores de pronóstico entre los grupos a comparar. Cinco pacientes con FEVI \leq 15 % fueron incluidos en este estudio, todos fueron

aleatorizados al grupo de eplerenona, dos de los cuales fallecieron. Más personas en el grupo de eplerenona tenían ≥ 75 años o tenían historia de infarto de miocardio y accidente cerebro vascular. Aunque hubo un balance de las características medidas entre los grupos de eplerenona y placebo, estas diferencias en características basales podrían haber afectado los desenlaces de mortalidad debido al número pequeño de pacientes. Por otro lado, no se reportó ningún evento de ginecomastia en esta población y no se midió la calidad de vida.

Noornabi Khondokar et al 2020. Comparison between Spironolactone and Eplerenone on LV Systolic Function in Patients with Chronic Heart Failure (Khondokar 2020).

Este ECA como objetivo comparar la función sistólica del ventrículo izquierdo en personas con insuficiencia cardíaca crónica tratadas con espironolactona y eplerenona en sus centros. Se trató de un estudio ciego simple realizado por la Universidad médica Mujib, Dhaka en Bangladesh.

Se incluyeron a 224 pacientes (edad >15 años) con ICFe. Todos los pacientes tenían clase funcional III o IV de la NYHA por ≥ 3 meses y una FEVI $< 40\%$ por ecocardiografía. Los pacientes fueron excluidos si la creatinina sérica era > 2.5 mg/dL o nivel potásico sérico > 5 mmol/L. El desenlace primario del estudio fue evaluar varios parámetros ecográficos del ventrículo izquierdo: dimensiones del ventrículo en las distintas fases de la actividad cardíaca y la fracción de eyección. El desenlace secundario fue la presión arterial. Los datos continuos a los seis meses y basales se compararon usando las prueba de t o la de U de Mann-Whitney y se definió un valor de $p < 0.05$ para determinar significancia estadística.

La aleatorización de los pacientes en ambos grupos (espironolactona o eplerenona) se hizo usando un software disponible online "graph pad". Se permitió el uso de tratamientos para la IC de acuerdo a la guía ACC/AHA 2013. La titulación o ajuste de las dosis de los ARM se realizó de acuerdo a las necesidades del paciente. A partir del primer mes de tratamiento, se monitorearon a los pacientes mediante mediciones de la creatinina sérica y electrolitos séricos y se hicieron los ajustes de dosis correspondientes. Al final del sexto mes de tratamiento, se compararon las mediciones de la función sistólica del ventrículo izquierdo con las basales. También se compararon otros desenlaces a los seis meses, respecto al basal, como mejora de los síntomas, eventos adversos en los grupos de espironolactona y eplerenona. Solo los ecocardiogramas fueron revisados de manera ciega.

Resultados

Los 224 pacientes seleccionados fueron similares entre espironolactona y eplerenona, en la mayoría de las características basales, con una edad promedio fue 53 años y una FEVI

de 34.7 % y 34.1 %, respectivamente. El uso de BB al inicio del estudio fue mayor en el grupo de espironolactona (48%) en comparación con el de eplerenona (43%). Asimismo, el uso de IECA fue de 56 % y 61 %, respectivamente; mientras que el uso de ARA II fue del 38 % en el grupo de eplerenona y 34 % en el de espironolactona. Se perdieron siete pacientes en el grupo de espironolactona y diez en el de eplerenona. Después de seis meses de tratamiento, se observó mejora significativa de la fracción de eyección del VI en el grupo de eplerenona. A continuación se presentan los resultados de los eventos adversos.

Ginecomastia y mastodinia

La ginecomastia fue reportada en el 10 % (11/112) de los pacientes del grupo de espironolactona y en el 0 % (0/112) de los pacientes del grupo de eplerenona ($p=0.0019$)². La mastodinia fue reportada en el 5 % (6/112) de los pacientes del grupo de espironolactona y en el 0 % (0/112) de los pacientes del grupo de eplerenona ($p=0.038$)².

Efectos adversos

En el grupo de espironolactona ocurrieron mareos en 11 %. En el grupo de eplerenona se observó mareos en el 3.9 %, solo un paciente desarrollo alteración de la menstruación 0.9 %.

Análisis crítico

Este fue estudio que padece de varias limitaciones metodológicas. A pesar de denominarse ensayo clínico aleatorizado, no se describió con suficiente detalle el método de aleatorización, como por ejemplo, si este era central y no había conexión entre el personal que realizaba la aleatorización y los investigadores a cargo de asignar el tratamiento; tampoco se describe a qué fase corresponde, aunque por la naturaleza de los desenlaces evaluados se trate de uno de fase II. Se trató de un estudio abierto y solo los evaluadores del desenlace primario estaban cegados. Los autores presentaron datos insuficientes respecto a las características basales de los pacientes incluidos. No se reportó la distribución de pacientes con clase funcional III y IV de la NYHA, la función renal o los valores de potasio sérico. Fue un estudio pequeño y de corta duración y cuyo desenlace primario no tenía relevancia clínica desde el punto de vista del paciente, como mortalidad u hospitalización. Se observó una mayor incidencia de ginecomastia y mastodinia en los pacientes del grupo de espironolactona, comparado con ninguno en el de eplerenona. Por otro lado, en su análisis estadístico, no describieron el método de comparación de las variables categóricas. Debido a las limitaciones del estudio, el estimado de mayor riesgo de ginecomastia y mastodinia con el uso a corto plazo de espironolactona en este estudio, está

² Comparación de frecuencias usando la prueba de Chi cuadrado con corrección Yates. Calculado por el equipo tecnico del IETSI con OpenEpi, disponible en <https://www.openepi.com/TwobyTwo/TwobyTwo.htm>

rodeado de incertidumbre, además que no aporta con desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen recoge la mejor evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de eplerenona como tratamiento en pacientes con IC crónica con FEVI < 35 %, clase funcional NYHA II-IV y con terapia óptima, que desarrollan ginecomastia con mastodinia debido a uso de espirolactona. 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 espirolactona (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 espirolactona con eplerenona (Khondokar 2020).

Los estudios RALES y EMPHASIS-HF 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 ICFEr y recibiendo tratamiento de primera línea estándar. El estudio RALES mostró que el agregar espirolactona al tratamiento con un IECA, reducía la mortalidad por todas las causas en aproximadamente la tercera parte de los pacientes con ICFEr 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 ICFEr clase NYHA II. Una diferencia importante entre estos estudios y que impide que sean comparados de manera indirecta se debe a que la mayoría de los pacientes del estudio RALES no estaban recibiendo BB como tratamiento de base, ya que para ese entonces los BB no constituían tratamiento de primera línea; a diferencia de los pacientes del estudio EMPHASIS-HF, en el que la mayoría si recibía BB como régimen estándar.

El ensayo J-EMPHASIS-HF fue un estudio más pequeño aunque de duración similar a los dos anteriores, pero tuvo como objetivo mostrar consistencia del desenlace primario del estudio EMPHASIS-HF. Para demostrar consistencia solo bastaba que el estimado puntual de un hazard ratio fuera <1 en el desenlace primario. El objetivo se cumplió aunque los intervalos fueron amplios y no hubo significancia estadística. Es probable que el tamaño muestral haya afectado el cálculo de los intervalos de confianza, así como también a la distribución de los factores de pronóstico entre los grupos. Un reciente ensayo de baja calidad metodológica realizado por Khondokar et al 2020 (Khondokar 2020), comparó directamente a espirolactona con eplerenona en pacientes con ICFEr. Se trató de un estudio pequeño y de corta duración, en el que no se evaluaron desenlaces clínicos

relevantes. Aunque se describieron los criterios de inclusión, el reporte de la distribución de las características basales fue pobre. Hubo alto riesgo de sesgo del ocultamiento de la secuencia de aleatorización y riesgo incierto sobre la generación aleatoria de la secuencia. Debido a estas limitaciones los estimados presentados en este estudio están rodeados de alta incertidumbre y deben ser tomados con cautela.

En base a la información de los dos principales ensayos (RALES y EMPHASIS-HF), los ARM como la espironolactona y eplerenona están recomendados junto con los IECA (o ARA II) y BB, en el tratamiento en pacientes con ICFEr clase funcional NYHA II-IV, para mejorar su sobrevida. La GPC del NICE hizo una evaluación conjunta de la evidencia de ambos ARM (espironolactona y eplerenona) y consideró que existía evidencia de una reducción clínicamente importante de la mortalidad por todas las causas y la hospitalización por cualquier causa, con su uso. Igualmente, consideró que estos beneficios sobrepasaban a los efectos adversos como la hipercalcemia y falla renal (NICE 2018). Por ello, recomendaron ofrecer un ARM a todas las personas con ICFEr y que permanecen sintomáticas a pesar del tratamiento con IECA y BB. El resto de GPC consultadas, aunque hacen la misma recomendación presentaron limitaciones en su desarrollo. La GPC SIGN citó una RS que hizo una comparación indirecta entre ambos ARM y la guía de ESC se limitó a citar a los dos ensayos principales sin presentar un proceso sistemático desde la evaluación de la evidencia hasta la formulación de la evidencia (SIGN 2016, McDonagh 2021). Igualmente, las GPC del NICE y SIGN recomendaron sustituir espironolactona por eplerenona en caso que los pacientes desarrollen ginecomastia, 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.

La evidencia muestra que, comparado con placebo, existe un aumento del riesgo de ginecomastia o mastodinia en los pacientes que toman espironolactona, pero es una pequeña proporción de pacientes que experimentaron este evento adverso. La incidencia de este evento adverso fue semejante entre el uso de eplerenona y placebo. De ahí que las guías consultadas recomienden que eplerenona puede sustituir a la espironolactona en pacientes que desarrollan ginecomastia. Existe información que explica la mayor incidencia de ginecomastia y otros problemas asociados con espironolactona y no con eplerenona. Una importante diferencia entre espironolactona y eplerenona es la alta selectividad que tiene eplerenona por los receptores de aldosterona. La introducción del grupo epoxi presente en la eplerenona afecta solo marginalmente su afinidad por los receptores de mineralocorticoides, pero disminuye su afinidad por los receptores de andrógenos y progesterona tres a diez veces menor que el de aldosterona (de Gaspar 1986). La espironolactona puede producir ginecomastia y otras alteraciones endocrinas por medio de varios mecanismos. La espironolactona bloquea a los receptores de andrógenos y previene su unión a la testosterona y dihidrotestosterona. Disminuiría la producción de testosterona

en los testículos por la inhibición de las enzimas 17α -hidroxilasa y $17, 20$ -desmolasa. También desplazaría a la testosterona de las globulinas ligadoras de hormonas sexuales y aumentaría el aclaramiento metabólico de la testosterona. Esto incrementa los niveles de estrógenos mediante la conversión periférica de testosterona a estradiol (Rose 1977). Todo ello produce un desbalance entre las acciones de los estrógenos y los andrógenos en el tejido mamario, que se traduce en crecimiento mamario y dolor de la mama.

Los especialistas de la institución han manifestado que una pequeña proporción de pacientes que recibe espironolactona como tratamiento para la ICFe desarrolla ginecomastia con mastodinia. Esta situación afecta de manera importante las actividades diarias de las personas así como la calidad de vida en general, y en muchos casos el paciente afectado opta por suspender la administración, decisión que aumentaría su riesgo de muerte u hospitalización.

De este modo, considerando que: i) eplerenona, al igual que espironolactona, ha mostrado ser eficaz en la reducción de la mortalidad cardíaca y hospitalización por causas cardíacas, cuando es agregado al tratamiento de primera línea de pacientes con ICFe; ii) comparados con placebo, el uso de espironolactona presentó una mayor incidencia de ginecomastia y mastodinia; a diferencia de eplerenona, que tuvo una incidencia de este evento adverso, similar a placebo; iii) eplerenona tiene mayor selectividad por los receptores de mineralocorticoides a diferencia de la espironolactona; iv) las guías consultadas recomiendan cambiar el uso de espironolactona a eplerenona en casos de ginecomastia; v) según opinión de expertos clínicos que atienden a estos pacientes, la ginecomastia con mastodinia afectan negativamente las actividades diarias así como la calidad de vida que los pacientes pueden decidir suspender la medicación, trayendo como consecuencia incremento del riesgo de la morbimortalidad y mayor uso de recursos del sistema de salud, se concluye que eplerenona puede sustituir a espironolactona en pacientes con ICFe recibiendo tratamiento óptimo pero que desarrollan ginecomastia y mastodinia debido al uso de espironolactona.

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI aprueba el uso de eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida < 35 %, clase funcional NYHA II-IV y con terapia óptima, que desarrollan ginecomastia con mastodinia debido a uso de espironolactona. La vigencia del presente dictamen es de dos años, según lo establecido en el Anexo N.º 1. Así, esta decisión de aprobación será revisada en el lapso de dos años en base a los resultados obtenidos de su eficacia y de la farmacovigilancia.

VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento, se evaluó la mejor evidencia científica disponible hasta la actualidad en relación con la eficacia y seguridad de eplerenona como tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida < 35%, clase funcional NYHA II-IV y con terapia óptima, que desarrollan ginecomastia con mastodinia debido a uso de espironolactona.
- La eplerenona ejerce su acción al unirse a los receptores de mineralocorticoides y de esta manera impide su unión a la aldosterona. Eplerenona está contraindicado en los pacientes con: 1) Potasio > 5.5 mEq/L al inicio, 2) Depuración de creatinina ≤ 30 mL/min. Una diferencia importante con la espironolactona es la alta selectividad que tiene eplerenona por los receptores de aldosterona. La introducción del grupo epoxi presente en la eplerenona afecta solo marginalmente su afinidad por los receptores de mineralocorticoides, pero disminuye su afinidad por los receptores de andrógenos y progesterona tres a diez veces menor que el de aldosterona
- Todas las guías clínicas consultadas recomiendan agregar un ARM como la espironolactona o eplerenona, al tratamiento óptimo con BB y IECA/ARAI, en pacientes con ICFe, clase funcional NYHA II-IV, para mejorar su supervivencia. Además, las 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.
- El primer ARM fue espironolactona y fue estudiado en el ECA de Pitt et 1999 (RALES), que evaluó los efectos de agregar espironolactona al régimen recomendado en pacientes con ICFe y síntomas moderados a severos (clase funcional NYHA III o IV). Comparado con placebo, la adición de espironolactona al régimen de primera línea disminuyó la tasa de muerte por cualquier causa y el riesgo de hospitalización por causas cardiovasculares, comparado con placebo.
- Posteriormente, se desarrolló otro ARM: eplerenona que fue comparado con placebo en el estudio EMPHASIS-HF, el cual incluyó a pacientes menos sintomáticos (NYHA II) con tratamiento óptimo. La eplerenona redujo el riesgo de muerte por cualquier causa y la hospitalización total, comparado con placebo.
- Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de eplerenona como tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con FEVI < 35 %, clase funcional NYHA

II-IV y con terapia optima, que desarrollan ginecomastia con mastodinia debido a uso de espirolactona. La vigencia del presente dictamen es de dos años, según lo establecido en el Anexo N° 1 y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. RECOMENDACIONES

El equipo evaluador recomienda a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que son tratados con eplerenona. Además, también se recomienda, reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bassler D, Briel M, Montori VM, et al. Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects: Systematic Review and Meta-regression Analysis. *JAMA*. 2010;303(12):1180–1187.

Barros, Alfredo Carlos Simões Dornellas de and Sampaio, Marcelo de Castro Moura Gynecomastia: physiopathology, evaluation and treatment. *Sao Paulo Medical Journal* [online]. 2012, v. 130, n. 3 [Accessed 11 October 2021], pp. 187-197

Bowman JD, Kim H, Bustamante JJ. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy*. 2012;32:1123–40

Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation* 2011; 123:2006.

Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med*. 1993;328(7):490-5.

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* 2012;125(8):817-25

CADTH. Eplerenone for NYHA functional class III/ IV heart failure and left-ventricular systolic dysfunction: clinical and cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rapid Response. 2014

Cuhaci N, Polat SB, Evranos B, Ersoy R, Cakir B. Gynecomastia: Clinical evaluation and management. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18:150–8

Cuculi F, Suter A, Erne P. Spironolactone-induced gynecomastia. *CMAJ*. 2007;176:620.

de Gasparo M, Joss U, Ramjoué HP, et al. Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987;240(2):650-656.

Deepinder F, Braunstein GD. Drug-induced gynecomastia: An evidence-based review. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11:779–95.

Engbaek M, Hjerrild M, Hallas J, Jacobsen IA. The effect of low-dose spironolactone on resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2010;4:290–4.

FDA 2002. INSPRA (eplerenone) tablets. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021437s006lbl.pdf

Frankenstein L, Seide S, Täger T, Jensen K, Fröhlich H, Clark AL, Seiz M, Katus HA, Nee P, Uhlmann L, Naci H, Atar D. 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 Mar;25(2):161-171.

Khondokar, M. N., Ahmed, K., Hossain, M. A., Rashed, R., Siraj, M. M., Rahman, M. W., Banerjee, S. K., Ahsan, S. A., Rahman, F., Zaman, S. M., & Hoque, M. H. (2020). Comparison between Spironolactone and Eplerenone on LV Systolic Function in Patients with Chronic Heart Failure. *University Heart Journal*, 16(2), 65–70.

Loriaux DL, Menard R, Taylor A, Pita JC, santen R. Spironolactone and endocrine dysfunction. *Ann Intern Med.* 1976;85:630–6

Margolis J, Gerber RA, Roberts C, Gheorghide M. Adherence to aldosterone-blocking agents in patients with heart failure. *Am J Ther.* 2010;17(5):446-54.

McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J., Coats, A., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*, 42(36), 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

National Guideline Centre (UK). (2018). *Chronic Heart Failure in Adults: Diagnosis and Management*. National Institute for Health and Care Excellence (UK).

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;348:1309–21.

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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 of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37:2129.

Poole-Wilson PA. History, definition, and classification of heart failure. In: Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, et al, eds. *Heart failure. Scientific principles and clinical practice*. Churchill Livingstone, 1997:269–277.

Rose LI, Underwood RH, Newmark SR, Kisch ES, Williams GH. Pathophysiology of spironolactone-induced gynecomastia. *Ann Intern Med.* 1977 Oct;87(4):398-403.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic heart failure. Edinburgh: SIGN; 2016.(SIGN publication no. 147). [March 2016]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>

Sztechman D, Czarzasta K, Cudnoch-Jedrzejewska A, et al. Aldosterone and mineralocorticoid receptors in regulation of the cardiovascular system and pathological remodelling of the heart and arteries. *J Physiol Pharmacol* 2018; 69.

Tsutsui H, Ito H, Kitakaze M, et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Eplerenone in Japanese Patients With Chronic Heart Failure (J-EMPHASIS-HF). *Circ J.* 2017;82(1):148-158. doi:10.1253/circj.CJ-17-0323

Yang P, Shen W, Chen X, et al. Comparative efficacy and safety of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Failure Reviews.* 2019 Sep;24(5):637-646.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):776–803.

Zannad F, McMurray JJV, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.

Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation* 2001; 104:779.

IX. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema de eplerenona debe cumplir con los siguientes criterios clínicos, los cuales deben ser acreditados por el médico* tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016).

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes varones con IC crónica FEVI \leq 35 % clase funcional NYHA II-IV con ginecomastia y/o mastodinia secundario al uso de espirolactona
Grupo etario	Pacientes adultos
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	12 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento*	Se deben cumplir con los siguientes criterios: Ginecomastia y/o mastodinia documentada y desarrollada mientras recibía espirolactona. Clase NYHA II-IV Recibiendo régimen óptimo con un IECA/ARAII + beta bloqueador
Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento y al seguimiento* con el Anexo N° 07	Información a ser enviada cada 12 meses: Ginecomastia y/o mastodinia Mortalidad por todas las causas Hospitalizaciones por todas las causas Mortalidad por causas cardíacas Hospitalización por causas cardíacas Notificación de sospecha de reacción adversa y/o informe de investigación de sospecha de reacción adversa del Comité de Farmacovigilancia**, de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento.	1) Potasio > 5.5 mEq/L 2) Depuración de creatinina \leq 30 mL/min, y 3) Administración concomitante de inhibidores de CYP3A (e.g., ketoconazol, itraconazol, nefazodona, troleandomicina, claritromicina, ritonavir y nelfinavir). 4) Informe de investigación de sospecha de reacción adversa del Comité de Farmacovigilancia**

* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de cardiología.

† El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

**El informe se origina previa notificación de sospecha de reacción adversa (hoja amarilla) enviada al Comité de Farmacovigilancia; todo lo señalado se encuentra establecido en la Directiva N° 002- IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".
http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoyteco/RS_002-IETSI-2019.pdf

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed		Resultado
	Fecha de búsqueda: 30 de julio de 2021		
Estrategia	#1	(Heart Failure[Mesh] OR Heart Failure*[tiab] OR Cardiac Failure*[tiab] OR Heart Insufficien*[tiab] OR Cardiac Insufficien*[tiab] OR Heart Decompensat*[tiab] OR Cardiac Decompensat*[tiab]) AND (Eplerenone[Mesh] OR Eplerenon*[tiab] OR Inspra[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	134

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library		Resultado
	Fecha de búsqueda: 30 de julio de 2021		
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	9865
	#2	(Heart NEAR/3 Failure*):ti,ab,kw	31861
	#3	(Cardiac NEAR/3 Failure*):ti,ab,kw	1925
	#4	(Heart NEAR/3 Insufficien*):ti,ab,kw	140
	#5	(Cardiac NEAR/3 Insufficien*):ti,ab,kw	387
	#6	(Heart NEAR/3 Decompensat*):ti,ab,kw	1178
	#7	(Cardiac NEAR/3 Decompensat*):ti,ab,kw	126
	#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	32834
	#9	MeSH descriptor: [Eplerenone] explode all trees	220
	#10	Eplerenon*:ti,ab,kw	505
	#11	Inspra:ti,ab,kw	28
	#12	#9 OR #10 OR #11	505
	#13	#8 AND #12	214

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS		Resultado
	Fecha de búsqueda: 30 de julio de 2021		
Estrategia	#1	MH Eplerenone OR Eplerenon\$ OR Inspra [Words]	11