

# 3er Curs D'ACTUALITZACIÓ EN INSUFICIÈNCIA CARDÍACA

📍 Hotel Hilton Barcelona  
Avda Diagonal 589-591. 08014 BCN  
📅 12 de novembre de 2021



## Valor dels ARM

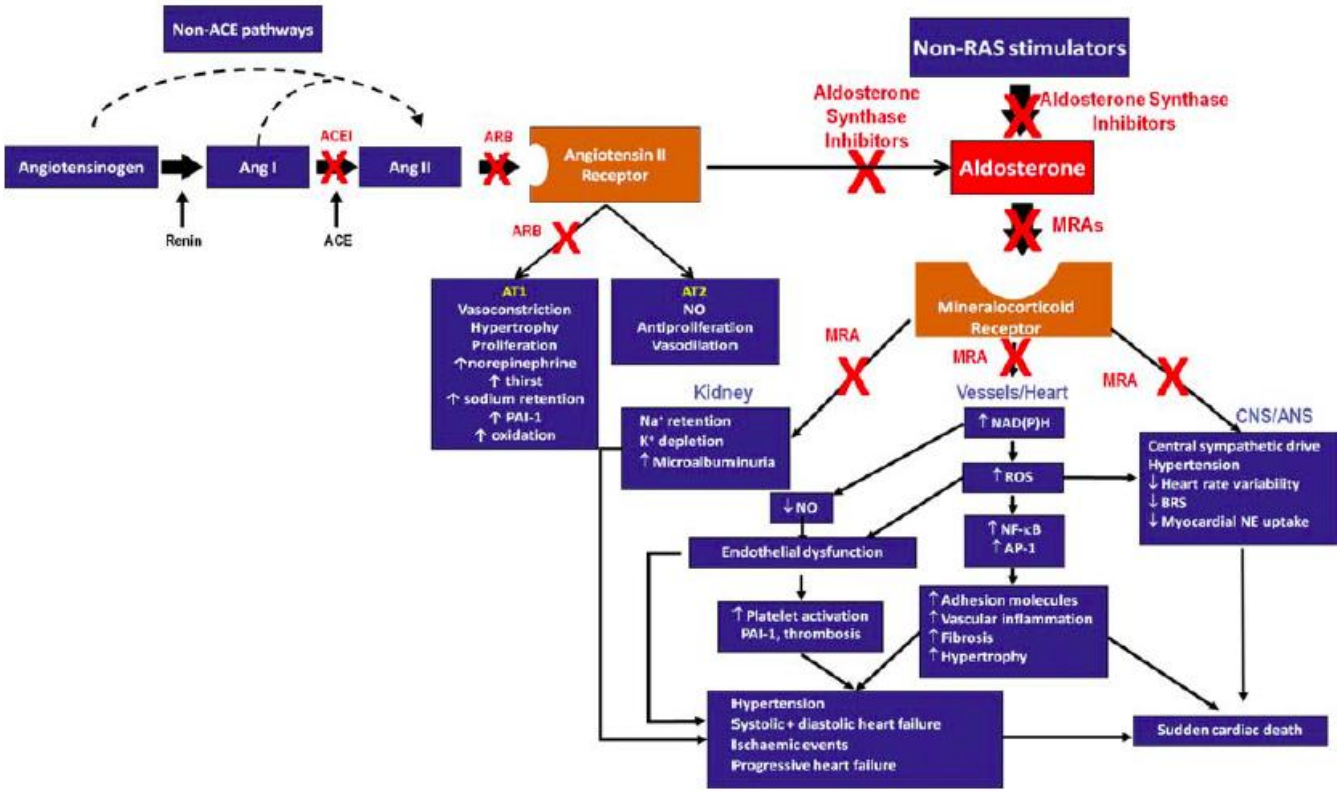
Elena García Romero  
Unitat d'Insuficiència Cardíaca Avançada i  
Trasplantament Cardíac  
Hospital Universitari de Bellvitge



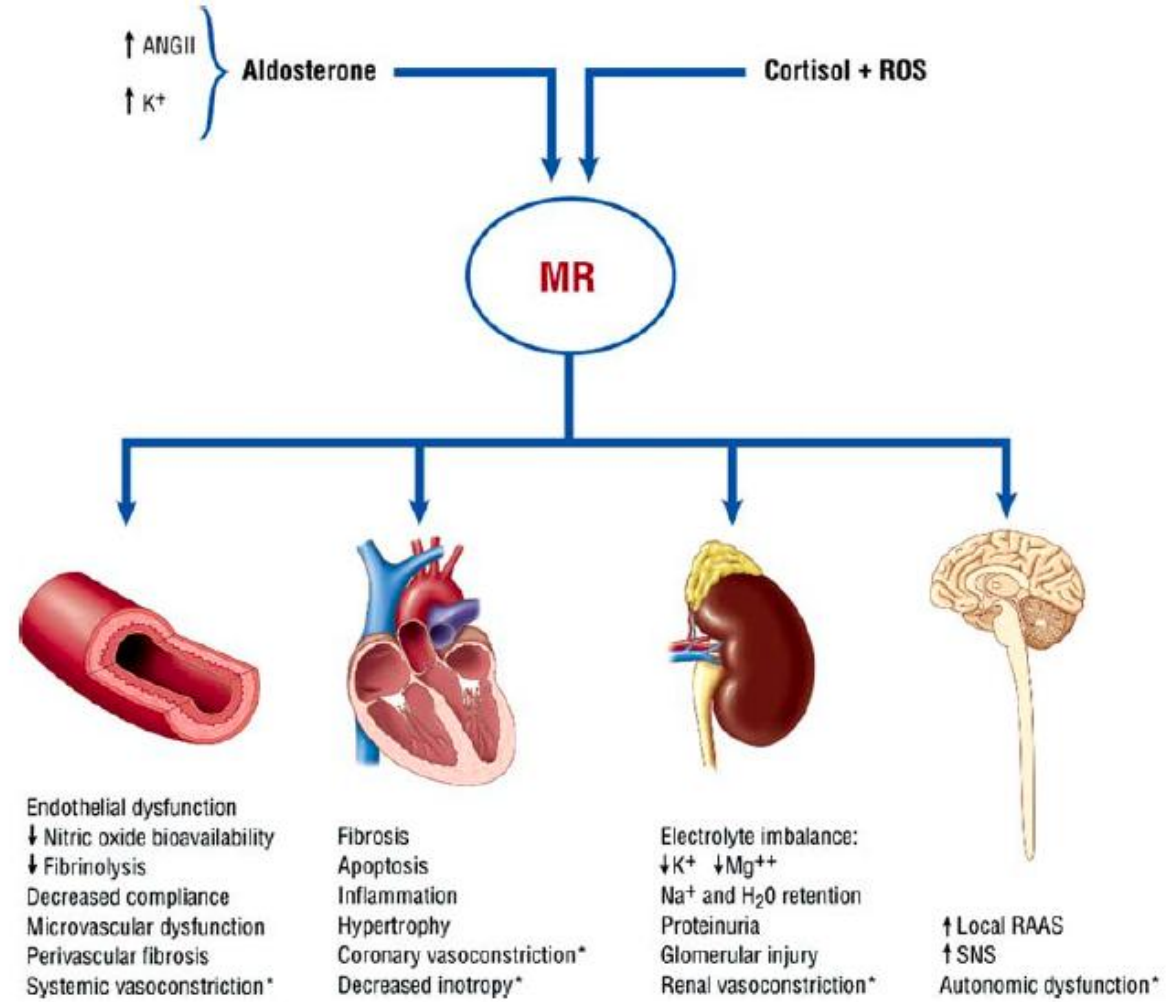
Amb la col.laboració de:



# Bloqueo SRAA en IC



F. Zannad et al. MRAs for HF-REF. EHJ 2012

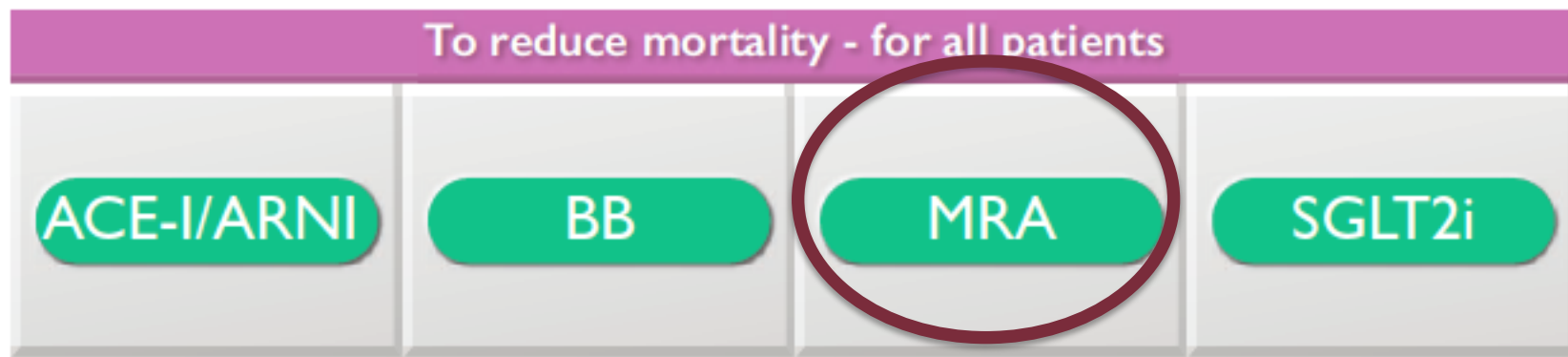


Albaghdadi et al. Mineralocorticoid receptor antagonism. EHJ 2011



# Guías Clínicas

## Management of HFrEF



IRC  
K<sup>+</sup> >5 mmol/L

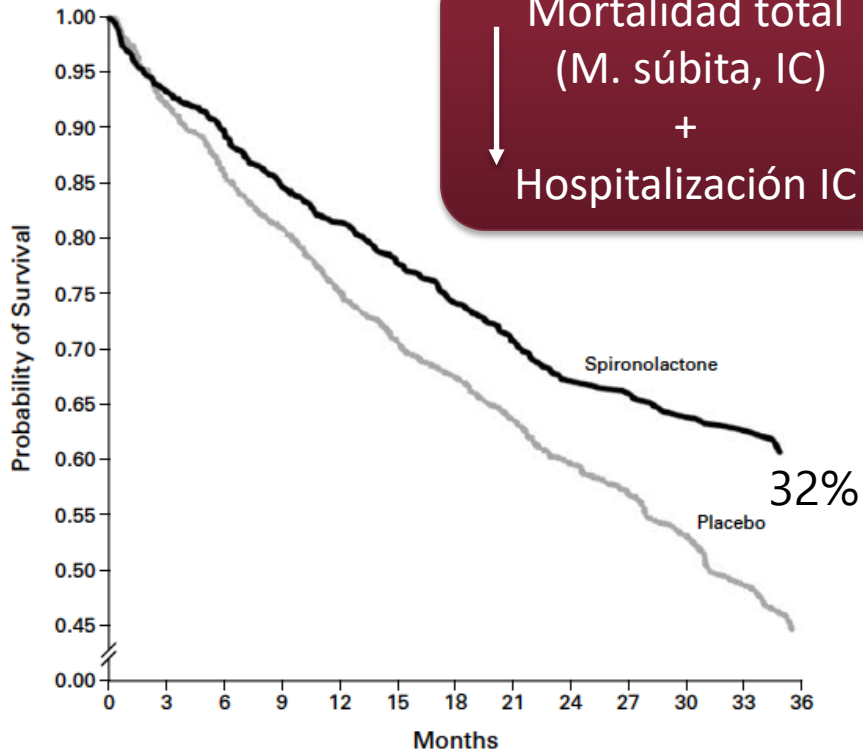
IC FE reducida (FEVI <40%): IA

IC FE ligeramente reducida (FEVI 40-49%): IIb C





# Evidencia

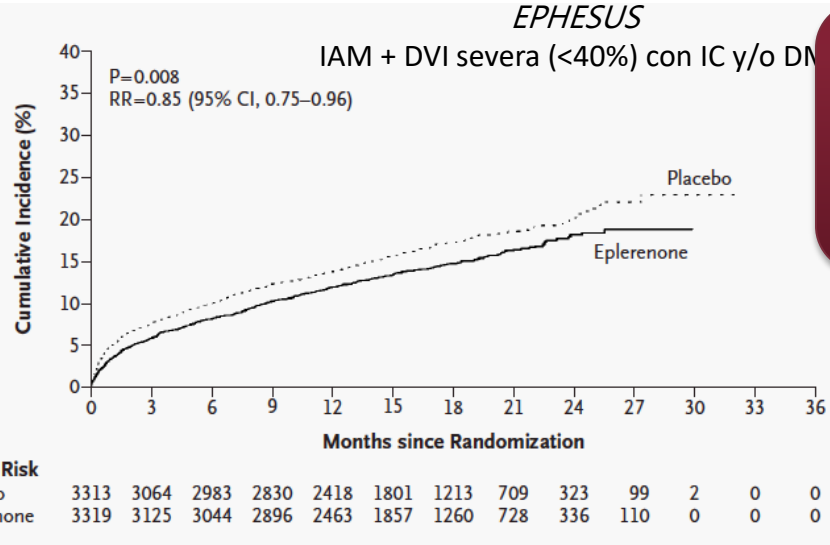


Mortalidad total (M. súbita, IC) + Hospitalización IC

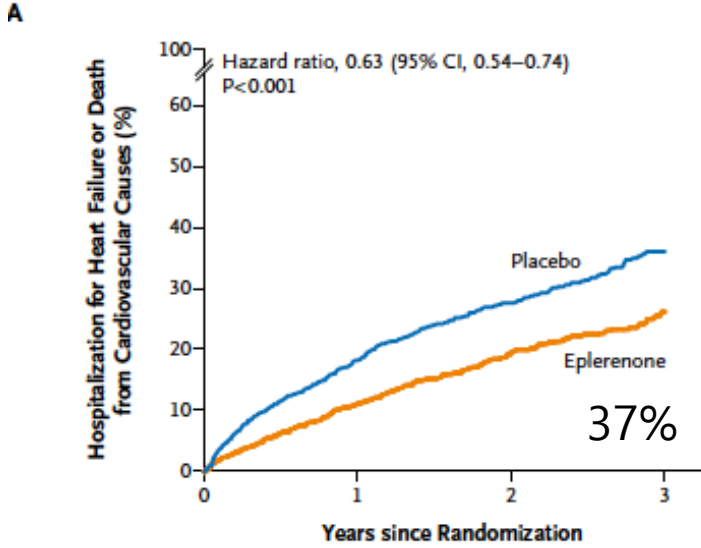
NO. AT RISK													
Placebo	841	775	723	678	628	592	565	483	379	280	179	92	36
Spironolactone	822	766	739	698	669	639	608	526	419	316	193	122	43

RALES trial. NEJM 1999

n= 1.663, FEVI ≤ 35% con IC severa, espironolactona vs. placebo



No. at Risk													
Placebo	3313	3064	2983	2830	2418	1801	1213	709	323	99	2	0	0
Eplerenone	3319	3125	3044	2896	2463	1857	1260	728	336	110	0	0	0



No. at Risk				
Placebo	1373	848	512	199
Eplerenone	1364	925	562	232

Mortalidad total  
Mort CV+ Hosp CV

+ efectiva temprano (3-7 d)

EMPHASIS trial. NEJM 2011  
n= 2.737, FEVI ≤ 35%, NYHA II, eplerenona vs. placebo

Mortalidad CV + Hospitalización IC

= alto riesgo +obesos  
↓ FA de novo



# Evidencia

**Table 1** RALES vs. EPHEBUS

	RALES	EPHEBUS
Patients	NYHA Class III–IV Chronic HF (class IV w/in 6 months) Mean EF 25.6%	3–14 days post-AMI with HF/REF and/or DM Mean EF 33%
Intervention	Spironolactone Mean dose 26 mg/day	Eplerenone Mean dose 43.5 mg/day Revascularization
Follow-up	24 months	16 months
Stunning/viability	?	+++
All-cause mortality	–30%	–15%
Progressive HF	–36%	NS
SCD	–29%	–21%
Re-hospitalization	–35%	–23%
Creatinine	NS	+0.06 mg/dL
Hyperkalaemia	+2% <sup>a</sup>	+1.6% <sup>a</sup>
ACE-I/ARBs	95%	86%
Beta-blockers	11%	75%
Diuretics	100%	60%

F. Zannad et al. MRAs for HF-REF. EHJ 2012

**Table 1** Key exclusion criteria and monitoring procedures in major mineralocorticoid receptor antagonist heart failure trials

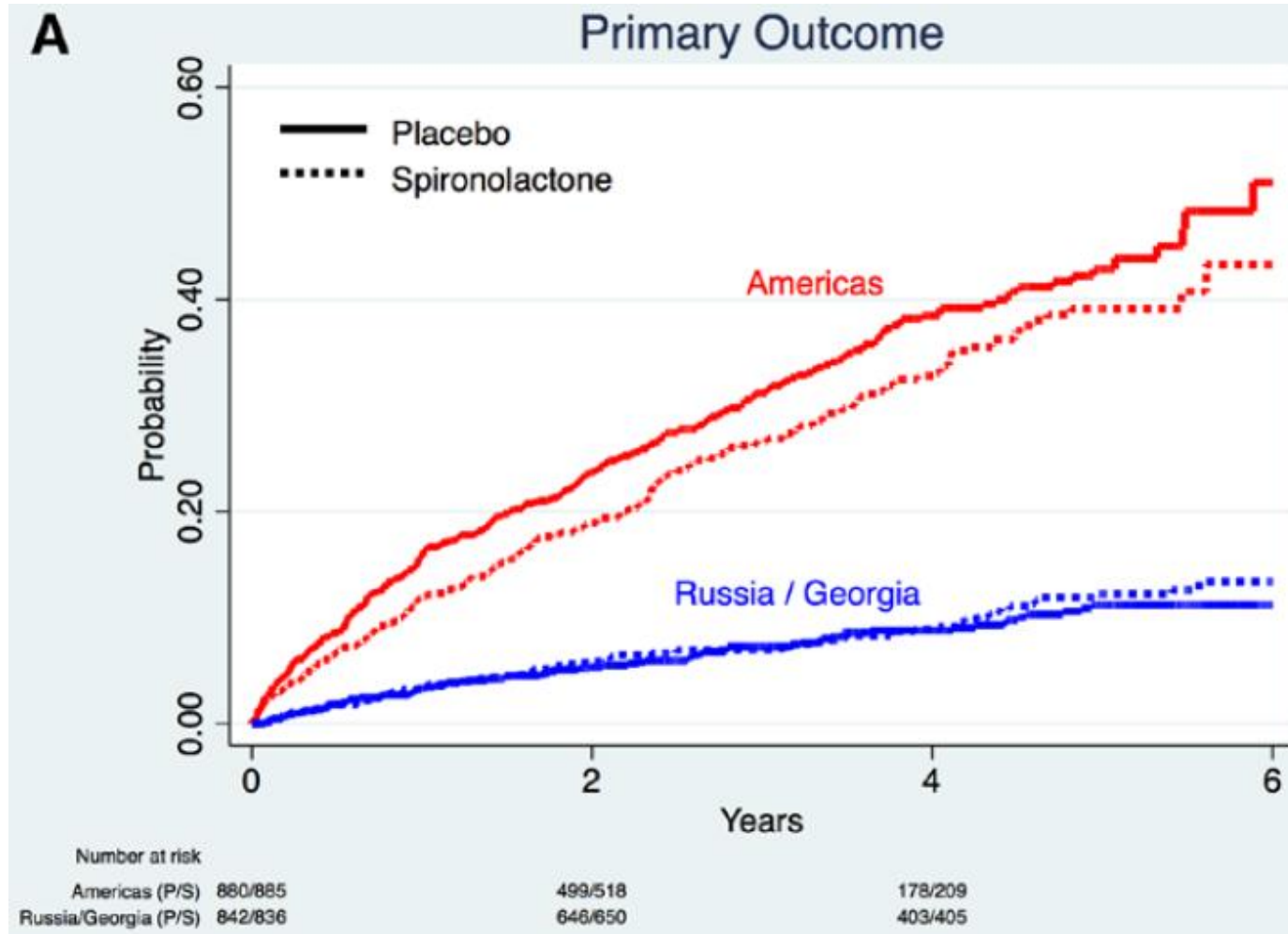
Trial	Major exclusions			Monitoring schedule	Dose adjustment
	Renal exclusions	Potassium exclusions	Other relevant exclusions		
RALES <sup>2</sup>	SCr > 2.5 mg/dL (221 μmol/L)	>5 mmol/L	Potassium-sparing diuretics Oral potassium supplements (unless hypokalaemia, K < 3.5 mmol/L)	At weeks 1 and 5, and every 4 weeks for first 12 weeks, then every 3 months for 1 year, then every 6 months thereafter	Decrease dose to 25 mg every other day for hyperkalaemia, but dose adjustment of other medications encouraged first
EPHEBUS <sup>3</sup>	SCr > 2.5 mg/dL (221 μmol/L)	>5 mmol/L	Potassium-sparing diuretics	At 48 h after initiation; at 1, 4, and 5 weeks; then every 3 months thereafter; and within 1 week after any dose change	Dose reduced or temporarily discontinued for serum potassium >5.5 mmol/L, until it fell below this value
EMPHASIS-HF <sup>1</sup>	eGFR < 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	>5 mmol/L	Potassium-sparing diuretics	At 4 weeks, then every 4 months thereafter Within 72 h of a dose adjustment due to hyperkalaemia	Decrease dose for potassium 5.5–5.9 mmol/L Withhold drug for serum potassium >6 mmol/L, and restart when potassium < 5 mmol/L

**Table 2** Comparison of study populations

Trial/drug	N	NYHA class III/III/IV (%)	Mean LVEF	Ischaemic Aetiology (%)	Background therapy (%)				Placebo Mortality (1-year) (%)	NNT (to save 1 life in 1 year)
					ACEI or ARB	Beta-blocker	CRT	ICD		
RALES <sup>2</sup> and spironolactone	1663	0.5/72/27	25.6 ± 6.7	55	95	11	n/a	n/a	27.3	9
EPHEBUS <sup>3</sup> and eplerenone	6642	90% with HF symptoms	33 ± 6	100	86	75	n/a	n/a	13.6	50
EMPHASIS-HF <sup>1</sup> and eplerenone	2737	100/0/0	26.2 ± 4.6	69.7	94	86.6	2.8	13	7.1	51



# Evidencia en IC FE preservada



Criterio: hospitalización  
Más jóvenes  
Menos comorbilidades

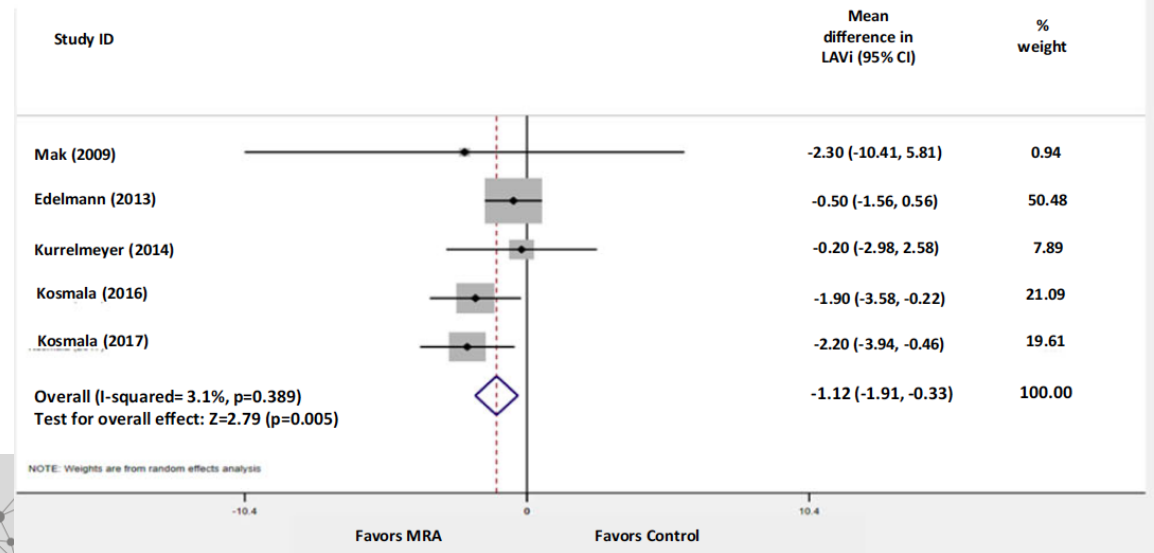
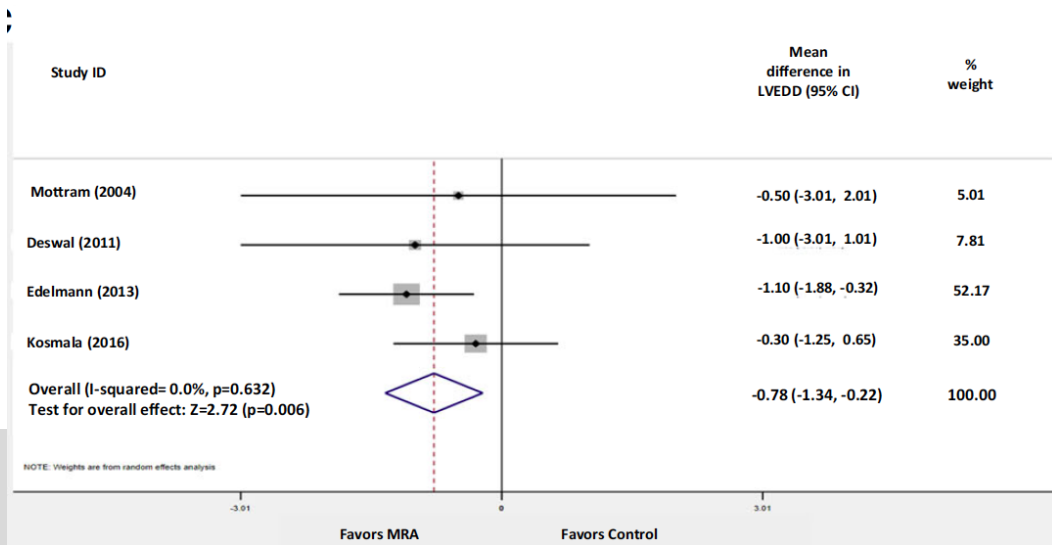
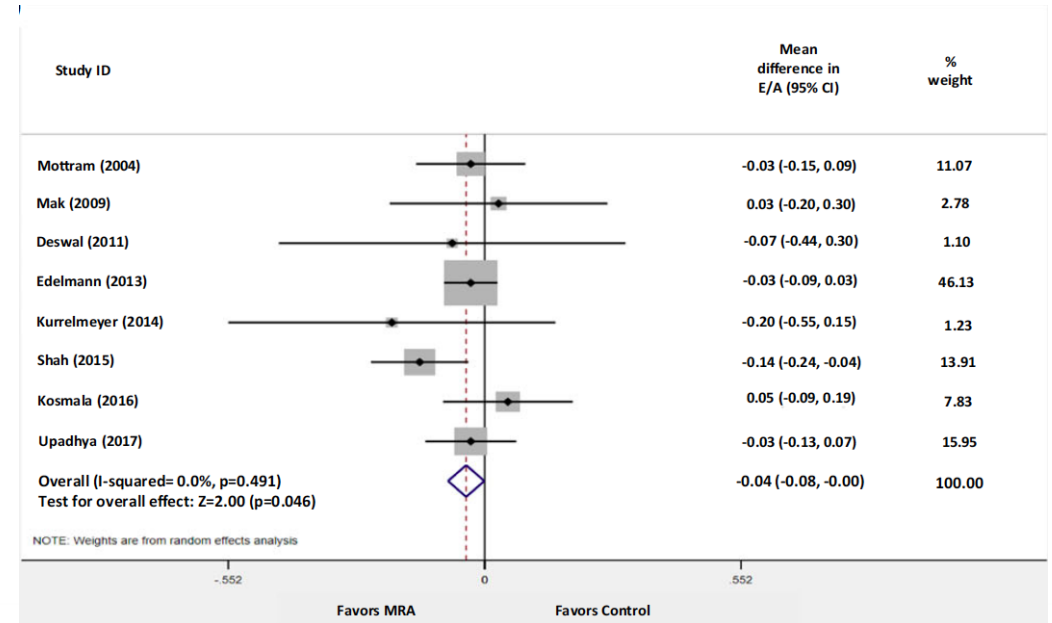
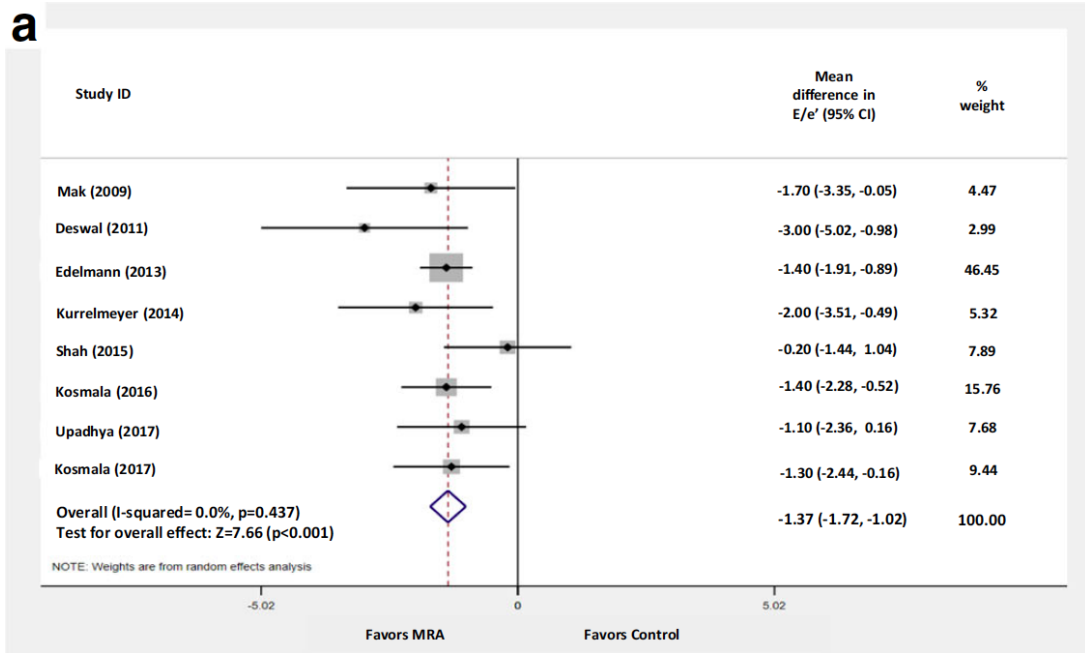
Pfeffer MA et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015



# Evidencia en IC FE preservada

Kapellos et al. Heart Fail Rev (2019)  
9 ensayos, N=1164

a





# Evidencia

## ✓ Reducción muerte súbita

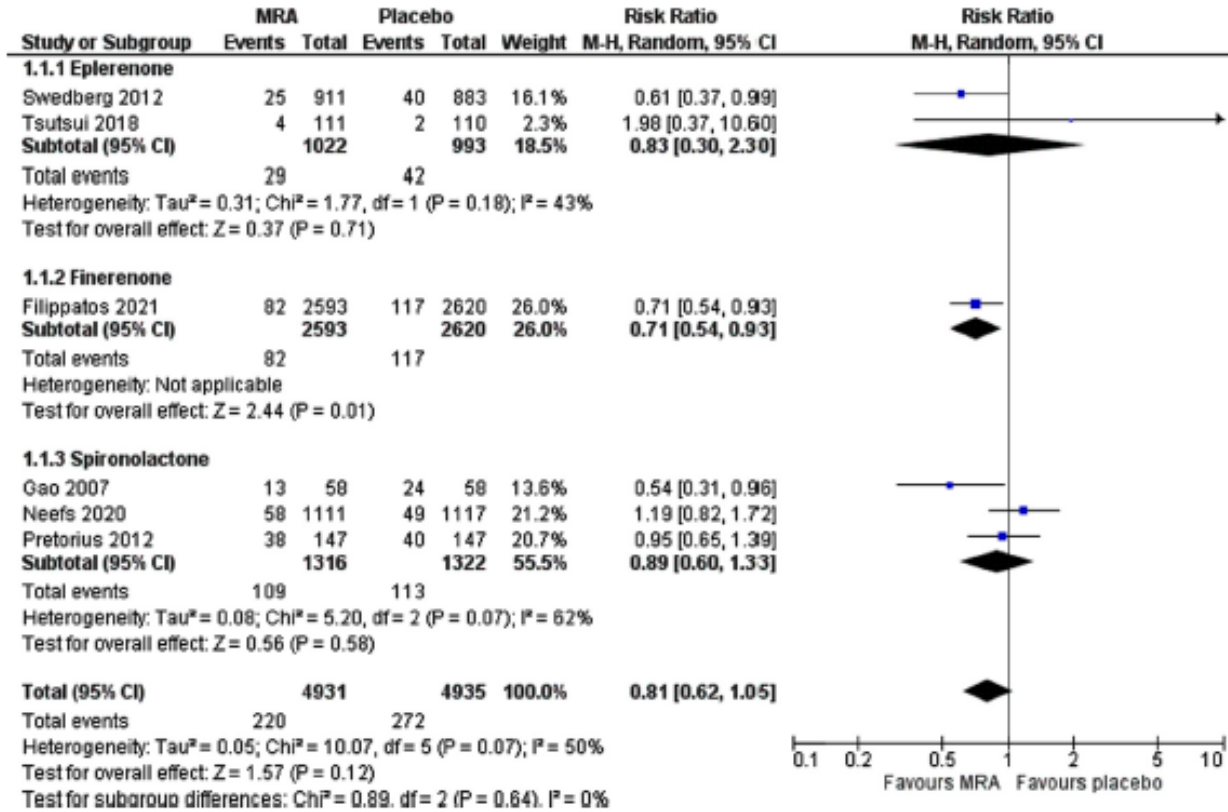


Figure 1. Effect of mineralocorticoid receptor agonists compared with placebo on the risk for new-onset atrial fibrillation.

Bapoe SR, et al. *Circ Heart Fail.* 2013 Mar;6(2):166-73.

## ¿? Remodelado cardíaco inverso

Table 2  
Myocardial scintigraphy and echocardiography findings at baseline and after 6 months

Parameter	Placebo (n = 79)			Spironolactone (n = 79)			p Value ANOVA*
	Baseline	End of Study	p Value	Baseline	End of Study	p Value	
Gated single photon emission computed tomography Left ventricular ejection fraction (%)	35.4 ± 10	34.6 ± 10	0.5	35.2 ± 0.7	39.1 ± 3.5	0.01	<0.001

n=168, FEVI ≤ 40%, NYHA I-II, espironolactona vs. placebo

Vizzardi E, et al. *Am J Cardiol.* 2010

Table 2. Baseline and Changes Over 36 Weeks in LV Volumes and Function (Table view)

	Baseline (Mean±SE)		Δ Week 36 (Mean±SE)		P*
	Eplerenone (n=117)	Placebo (n=109)	Eplerenone (n=104)	Placebo (n=89)	
LVEDVI, mL/m <sup>2</sup>	167.0 (4.41)	161.7 (4.49)	-3.7 (1.76)	-1.8 (2.39)	0.48
LVESVI, mL/m <sup>2</sup>	124.3 (3.94)	119.9 (3.97)	-5.1 (1.47)	-3.0 (1.87)	0.35
LVEF, %	26.2 (0.64)	27.0 (0.56)	1.8 (0.37)	1.4 (0.41)	0.47

n=226, FEVI ≤ 35%, NYHA II-III, eplerenona vs. placebo

Udelson JE et al. *Circ Heart Fail.* 2010





### Diabetes mellitus 2

- Reducción significativa del riesgo de muerte CV u hospitalización por IC.
- Espironolactona puede aumentar hbA1c, pero no se encontró esta asociación con eplerenona.



### IRC

- Beneficio en reducción mortalidad CV y hospitalización por IC en pacientes con eGFR >30
- Riesgo de hiperK+ aumentado a menor eGFR



### FA

- Reducción significativa del riesgo de muerte CV u hospitalización por IC.
- Posible reducción de FA de novo con eplerenona



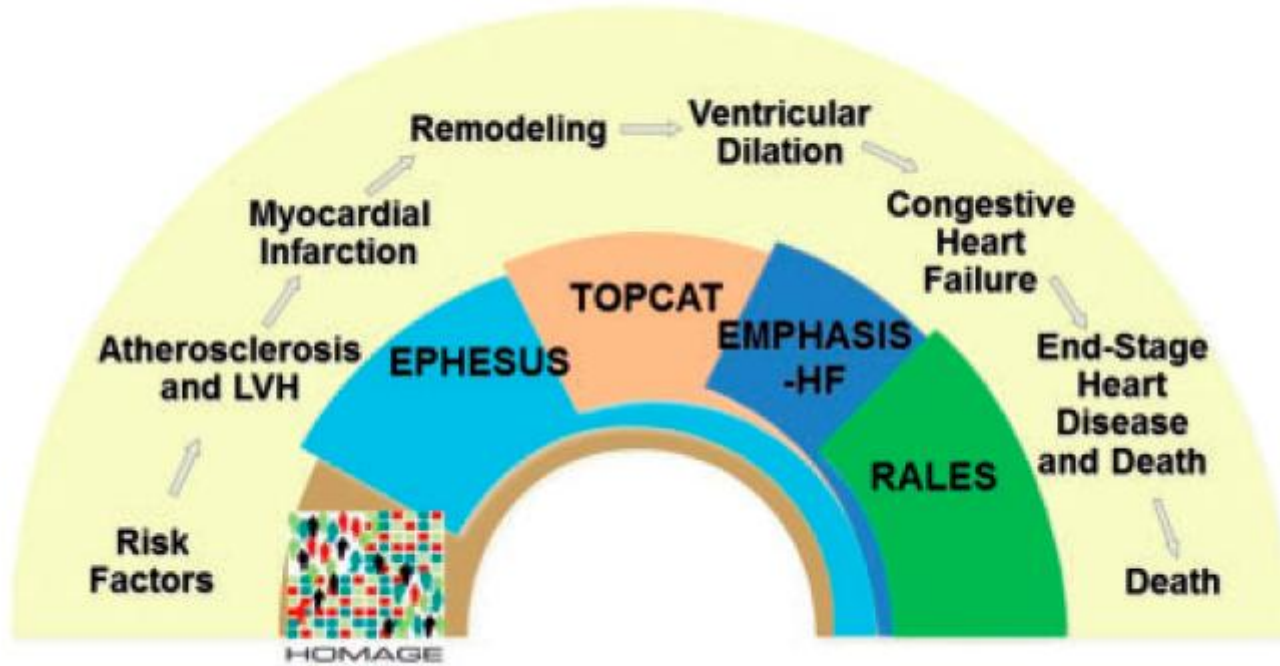
### Obesidad

- Reducción significativa del riesgo de muerte CV u hospitalización por IC, con posible aumento de la eficacia en pacientes con aumento de la circunferencia cintura.

*Chow et al. Curr Heart Fail Rep. 2021*

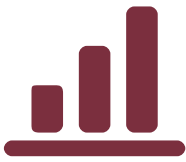


# Evidencia



Pitt et al. MRAs in patients with HF. EHF 2017

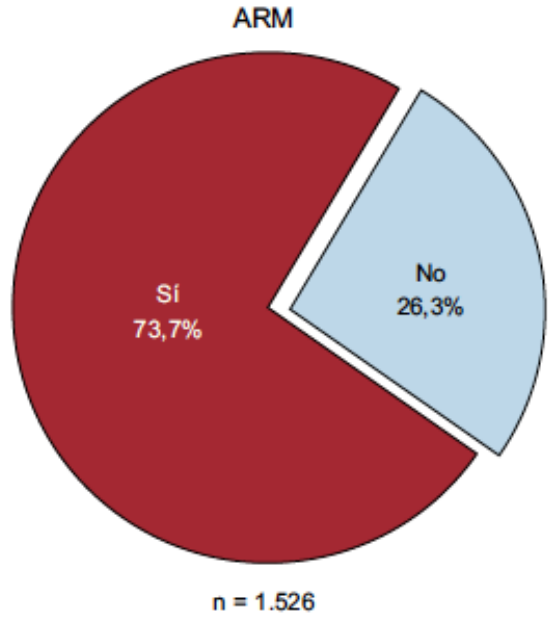
- Reducción mortalidad y hospitalización por IC
- Mejoría sintomática
- Reducción de la muerte súbita
- Reducción de la FA
- Remodelado inverso
- Igual eficacia en comorbilidades
- *IC FE preservada: mejoría parámetros eco y funcionales. Tendencia a disminución hospitalización por IC*



# Adecuación a las recomendaciones guías

Logro de la dosis objetivo en los tratamientos farmacológicos recomendados en pacientes ambulatorios con fracción de eyección reducida

	Alcanzan dosis objetivo	No alcanzan dosis objetivo	Razón para no alcanzar dosis objetivo	
ARM (905 pacientes)	213 (23,5)	692 (76,5)	Todavía en fase de titulación	185 (26,7)
			Hiperpotasemia	72 (10,4)
			Empeoramiento disfunción sexual	84 (12,1)
			Ginecomastia	4 (0,6)
			Otros/desconocido	347 (50,1)



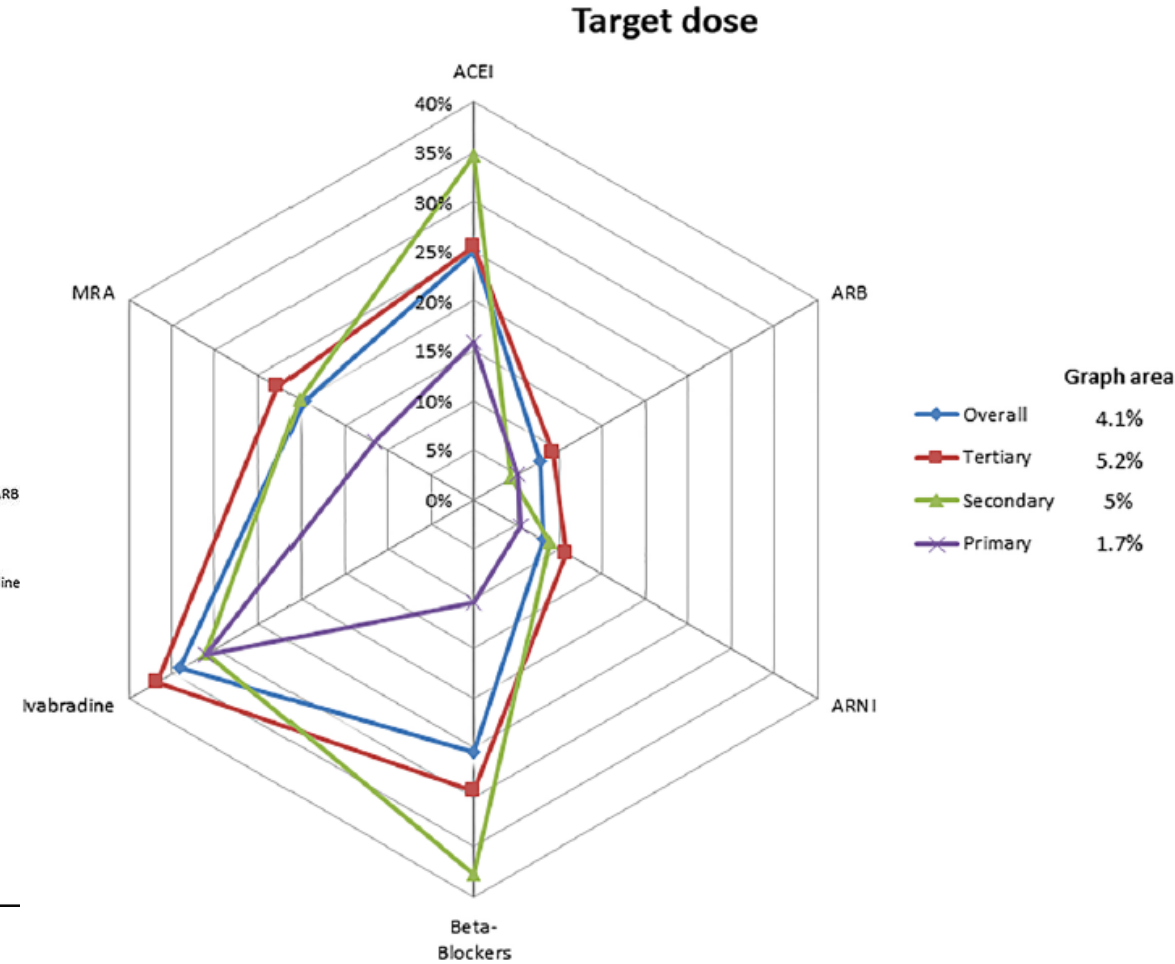
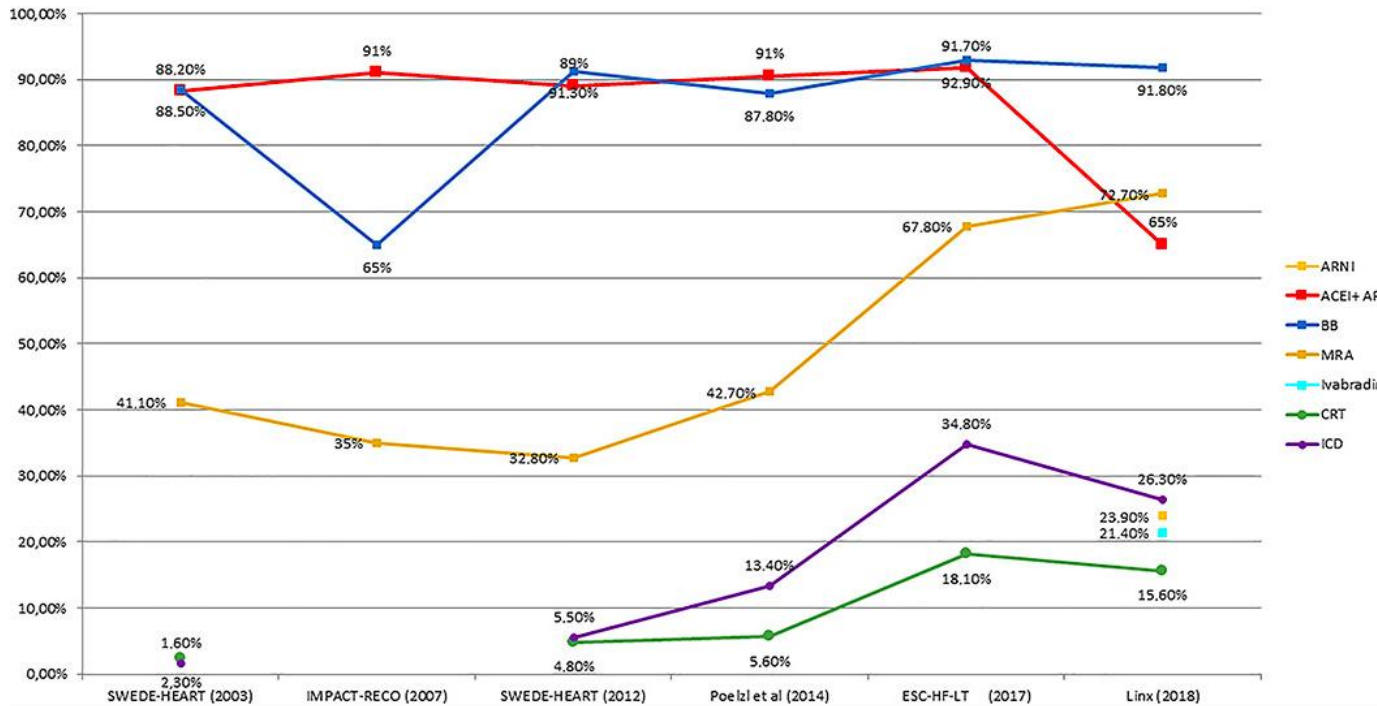
FEVI <40%

Contraindicado	(n = 72; 4,7%)
• Hiperpotasemia	(n = 21; 29,2%)
• Disfunción renal	(n = 49; 68,1%)
• Otro	(n = 2; 2,8%)
No tolerado	(n = 39; 2,6%)
• Hiperpotasemia	(n = 13; 33,3%)
• Empeoramiento disfunción renal	(n = 13; 33,3%)
• Ginecomastia	(n = 0; 0,0%)
• Otro	(n = 13; 33,3%)
Infratratamiento real	(n = 290; 19,0%)

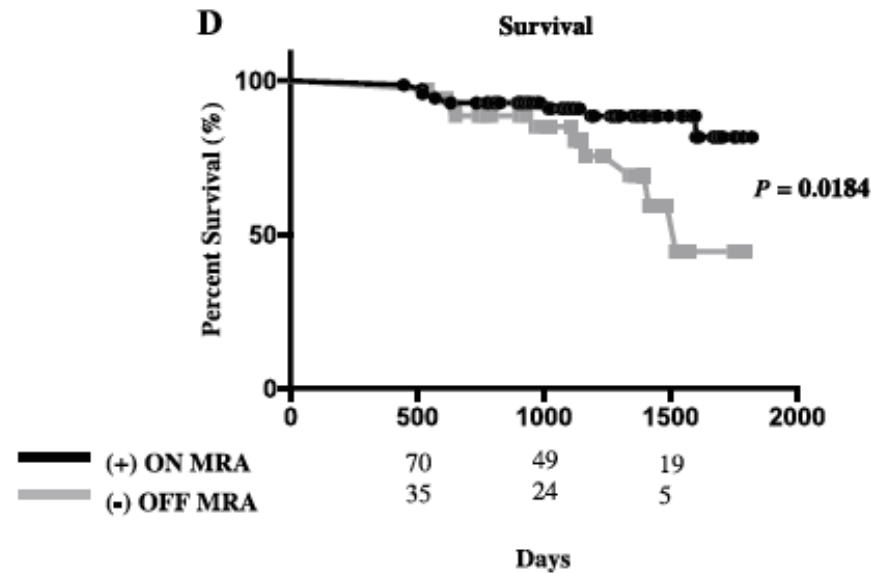
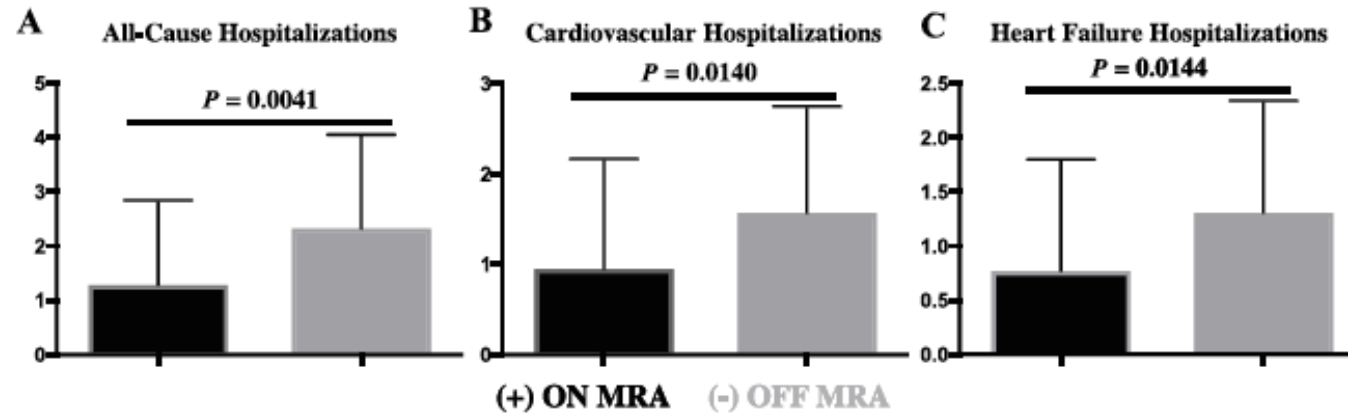
N=2800  
27 hospitales España

M.G. Crespo-Leiro et al. / Rev Esp Cardiol. 2015

# Uso subóptimo



F. De Frutos et al. ESC Heart Failure 2020  
 N= 1056 IC FE r  
 14 hospitales Cataluña

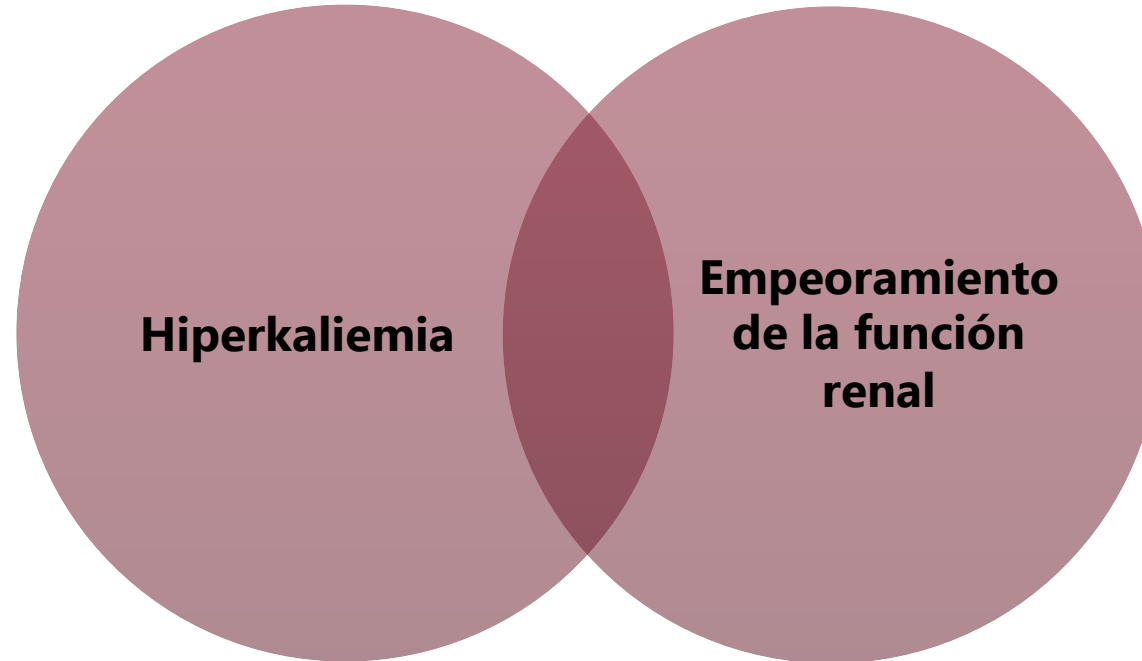
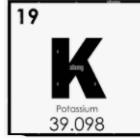


*38% ARM al alta  
 1/3 discontinuación (mayoría hiperK+)*

*J.M. Duran et al. ESC Heart Failure 2020*

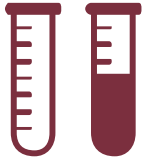


# Efectos adversos

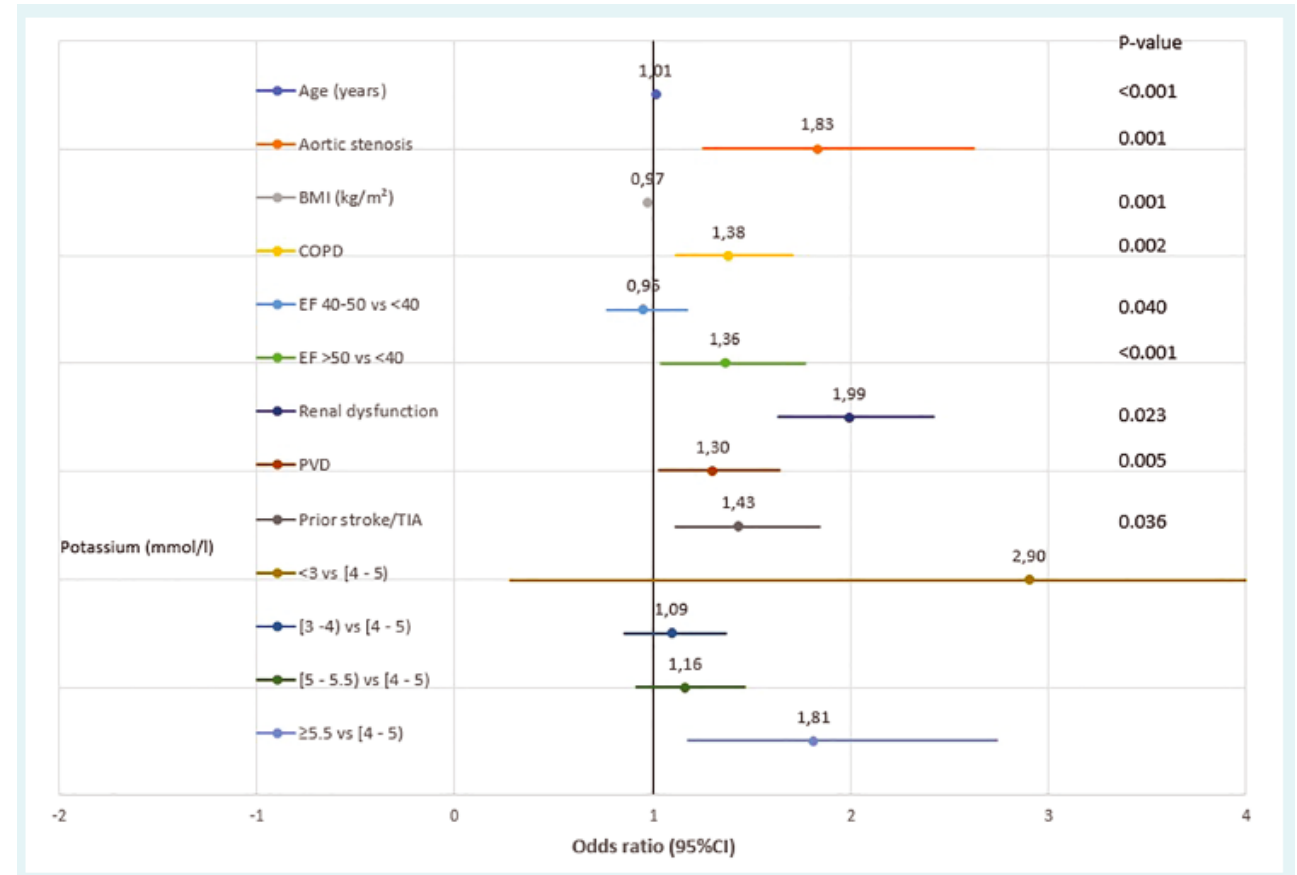
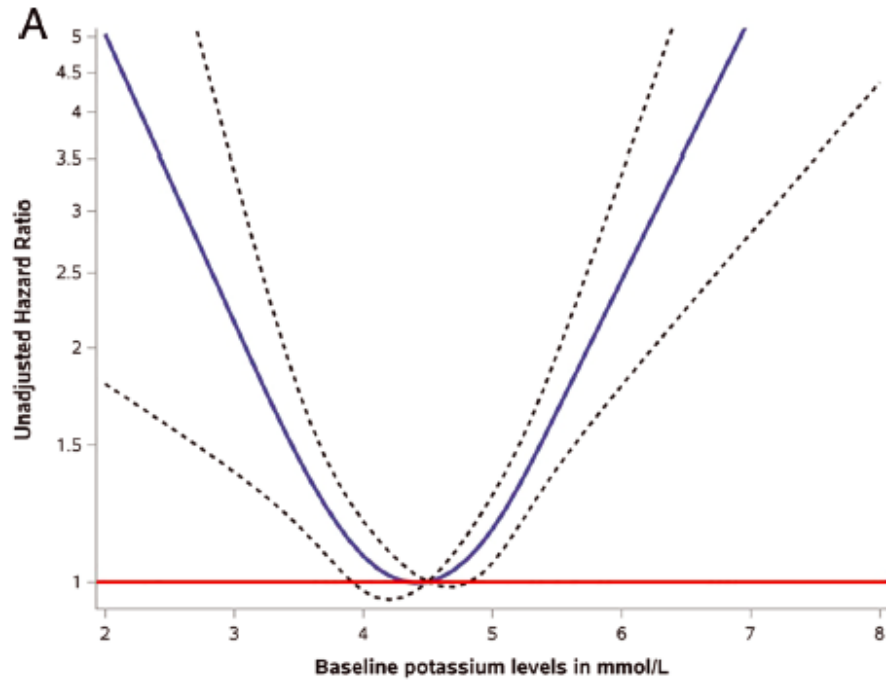


Baja incidencia pivotal trials (>5.5)  
Sobretudo FG <60 ml/min  
Beneficio CV mantenido

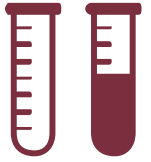
Reducen efecto activación RM a nivel renal  
Aumento diuresis (resistencia diuréticos)  
Atenúan desarrollo nefropatía vasomotora



# HiperK+

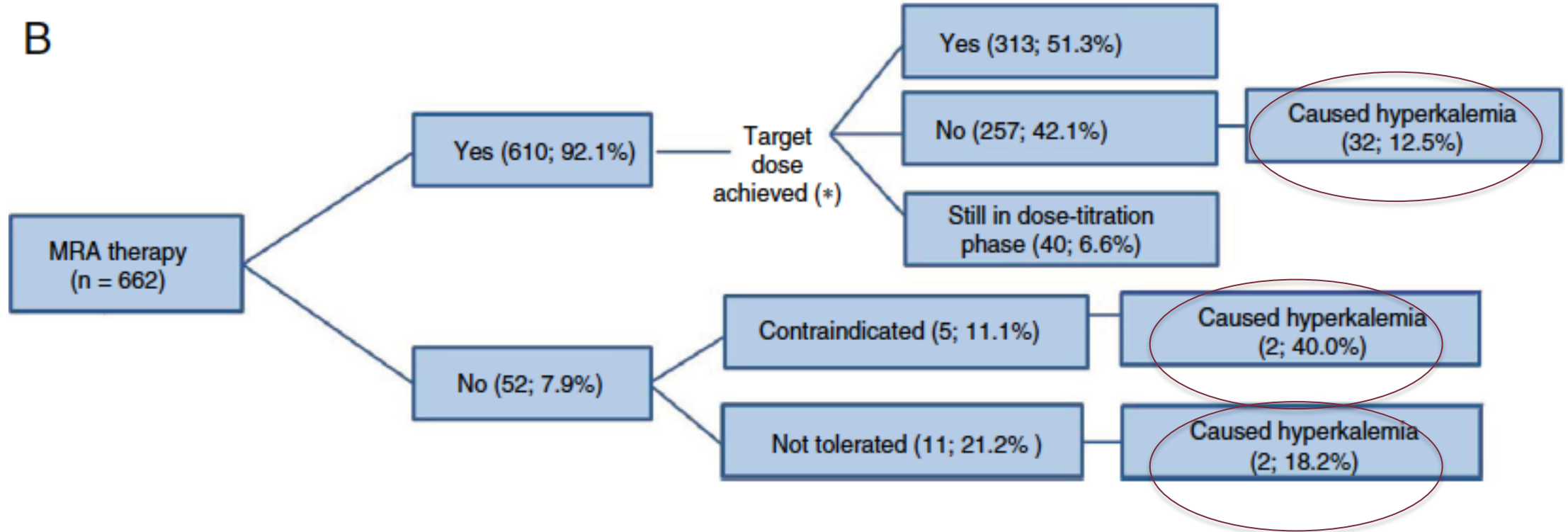


*P. Rossignol et al., Interplay between hyperkalaemia, RAASi use and clinical outcomes, EJHF 2020*



# HiperK+

B



No relación hiperK+ con rehospitalización o muerte

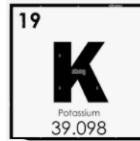
Crespo-Leiro et al. Rev Esp Cardiol. 2019

N=5242 España





# Efectos adversos



Selección cuidadosa del paciente  
Monitorización seriada K<sup>+</sup> y función renal

iSGLT2

Patiromer y ZS9

Finerenona

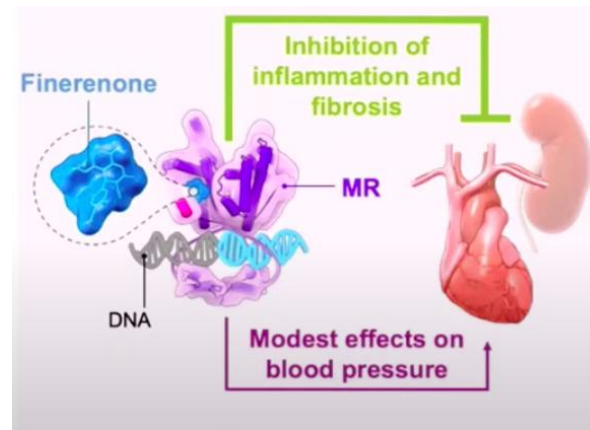
**Recomendaciones ESC guidelines :**  
1 y 4 semanas tras inicio o modificación dosis  
Repetir a las 8 y 12 semanas  
Controles cada 4 meses

**Precaución si:**  
K<sup>+</sup> >5 mmol/L  
Creatinina >221 mmol/L o FG <30 ml/min  
Interacciones medicamentosas  
"Sustitutos sal"  
**STOP:** K<sup>+</sup> >6 /creat >310 /FG <20

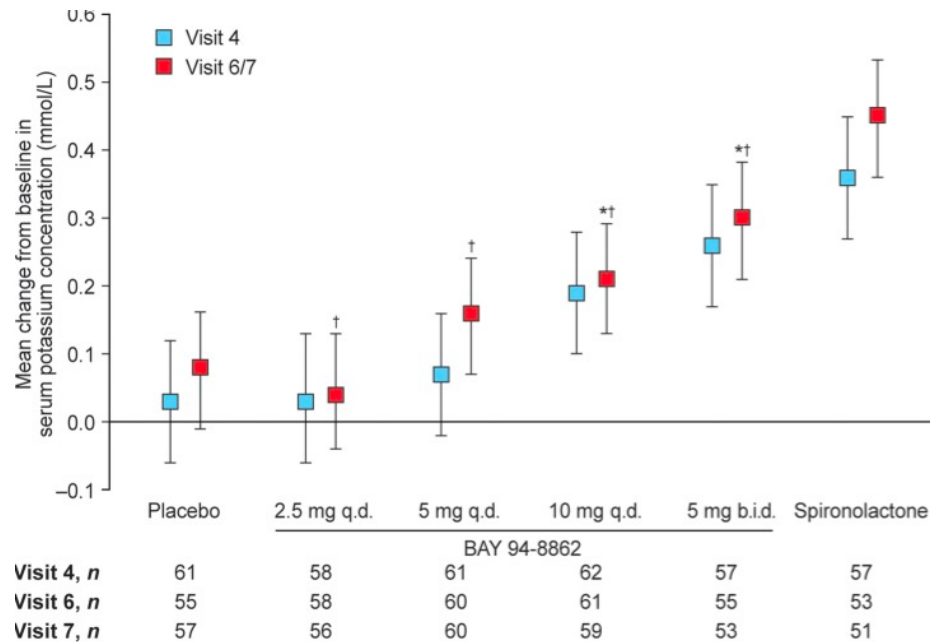




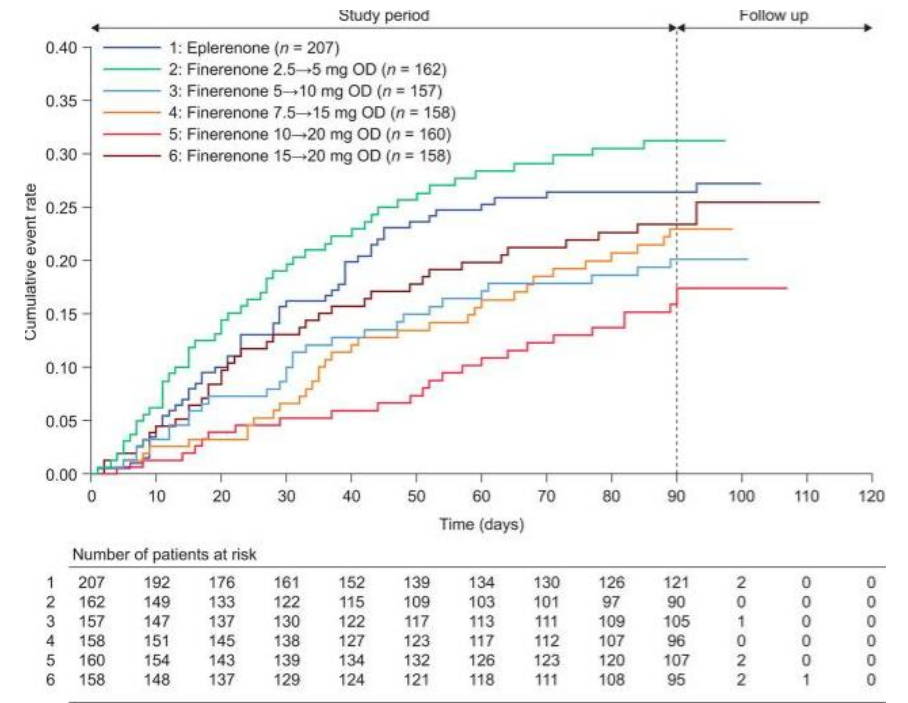
# Finerenona



ARTS trial



ARTS-HF trial



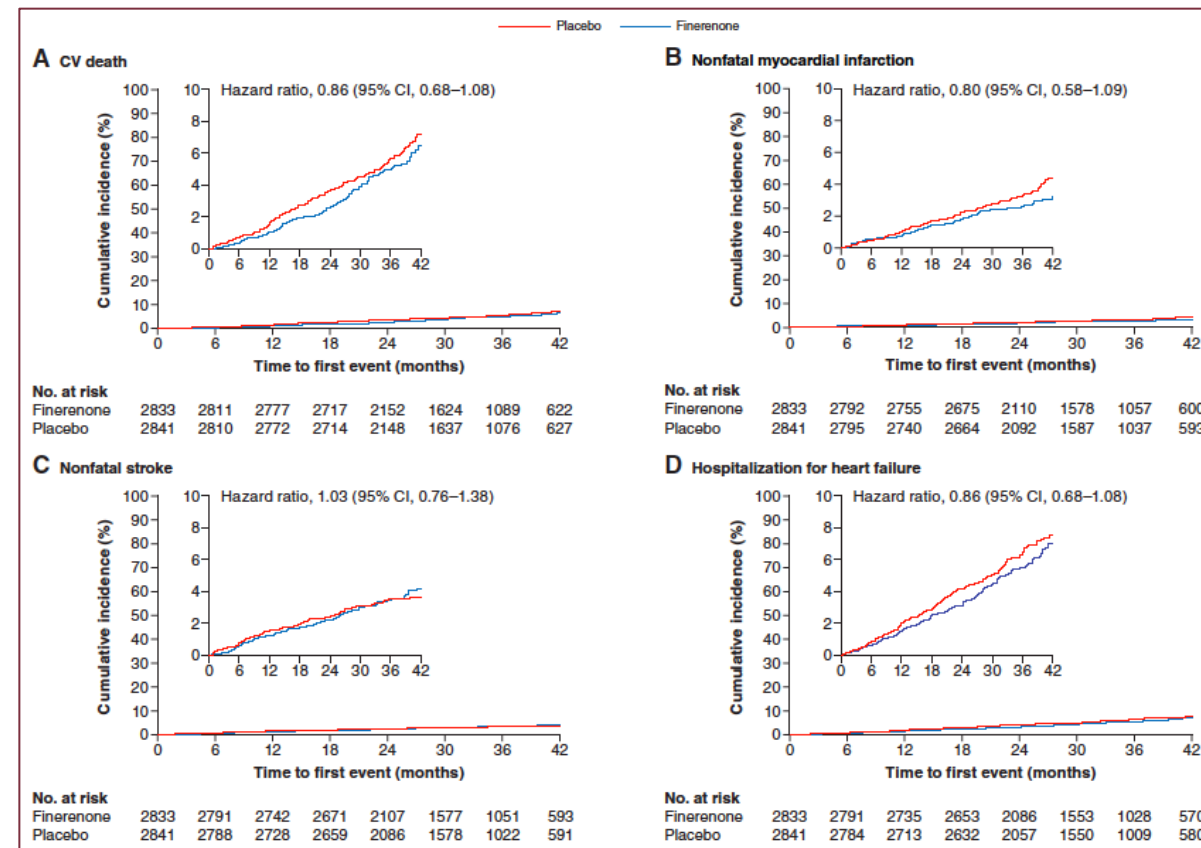
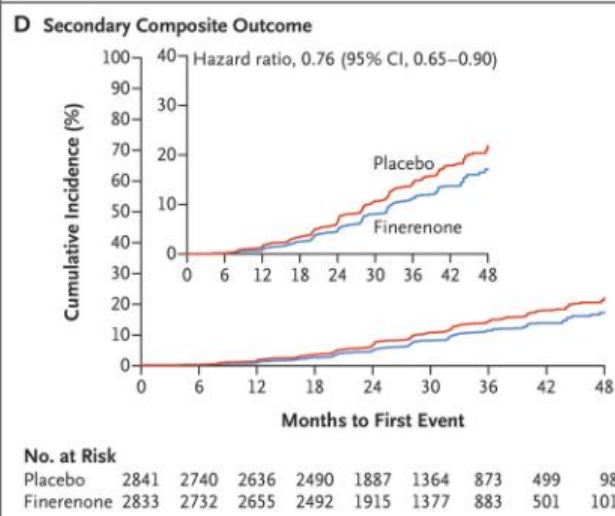
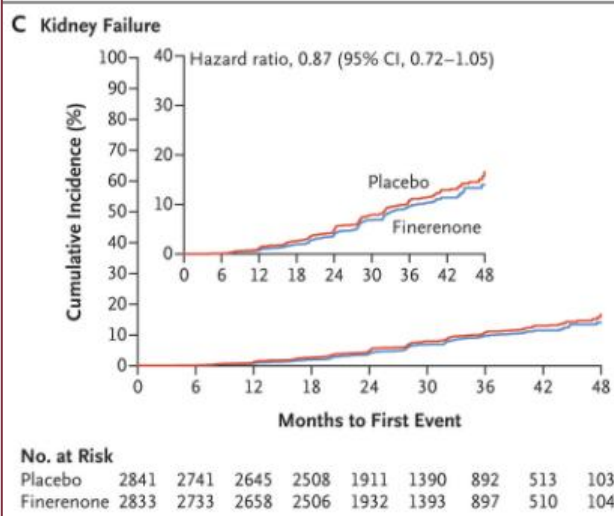
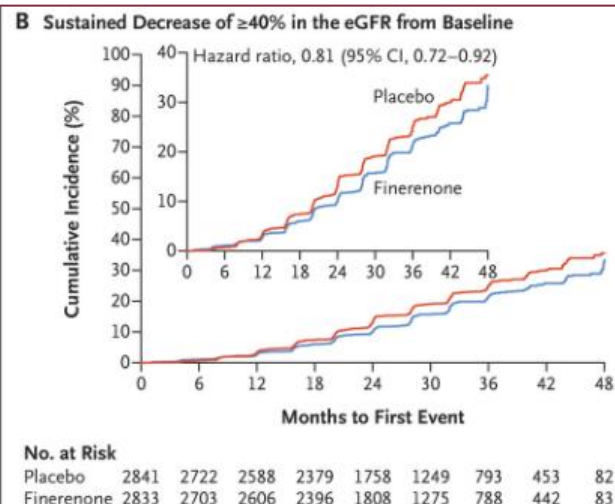
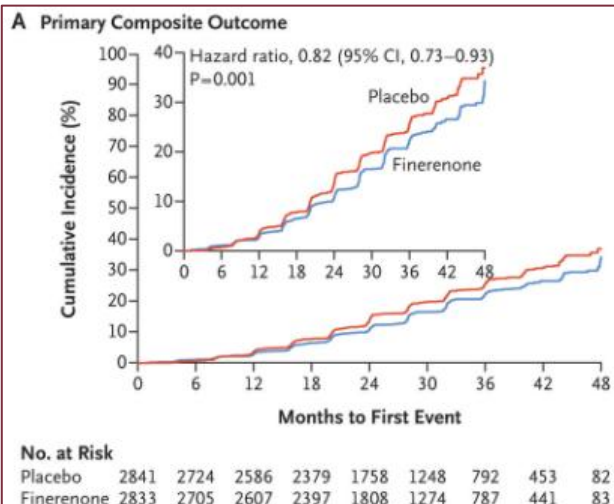


# Finerenona

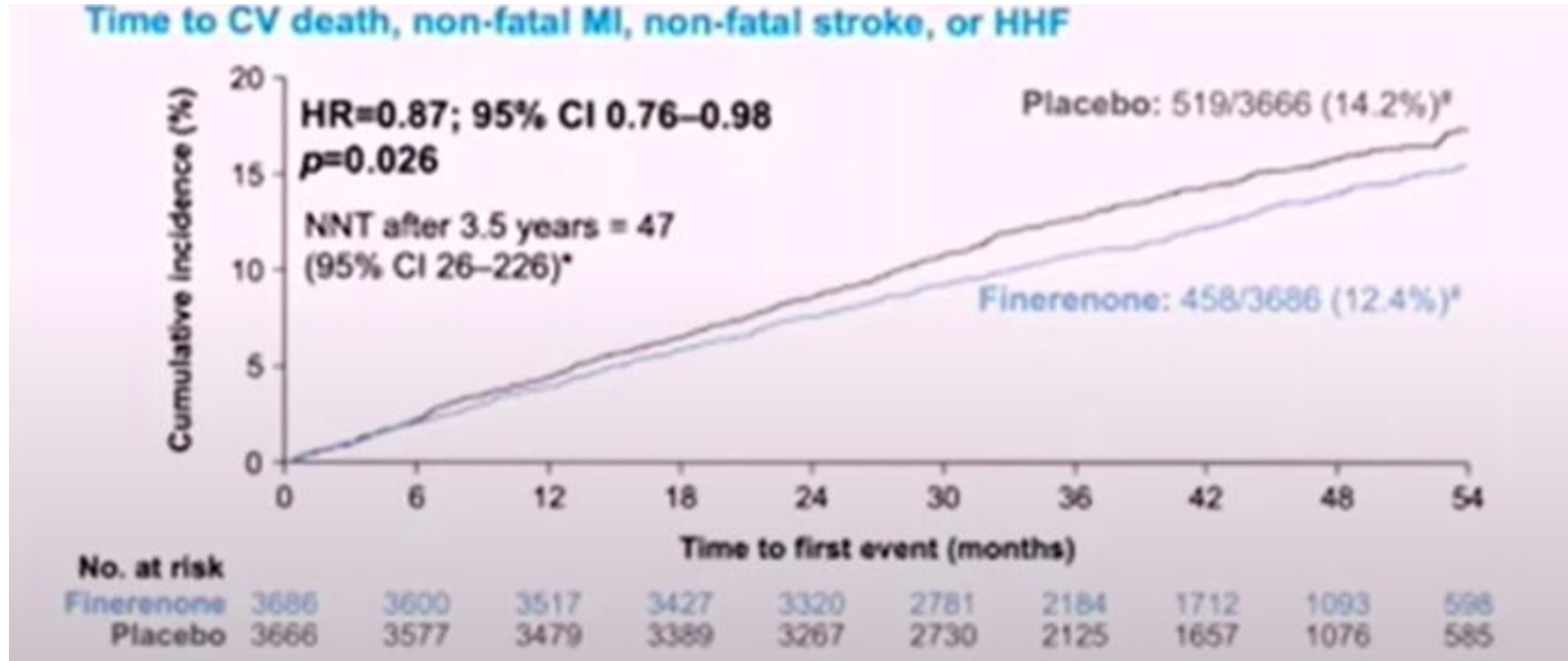
FIDELIO-DKD trial

finerenona lower risks of CKD progression and CV r events

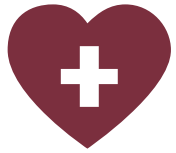
Eventos CV



Filippatos et al, CV Events With Finerenone in the FIDELIO-DKD Trial. 2021

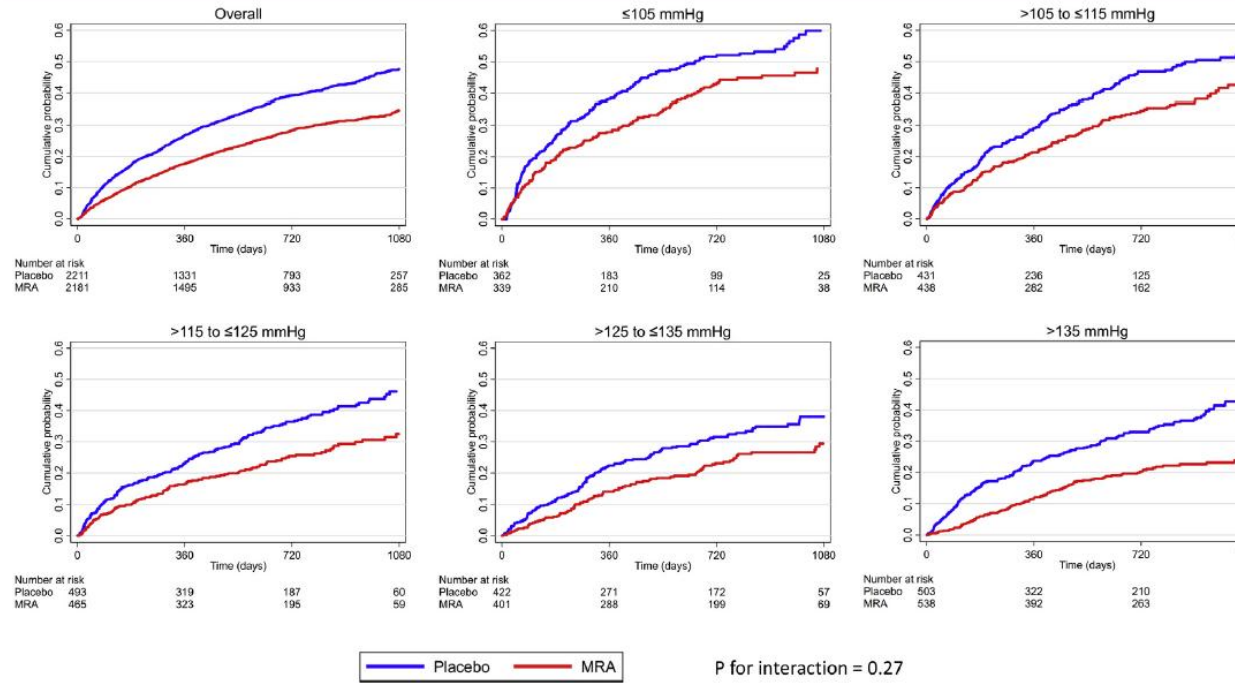


FIGARO

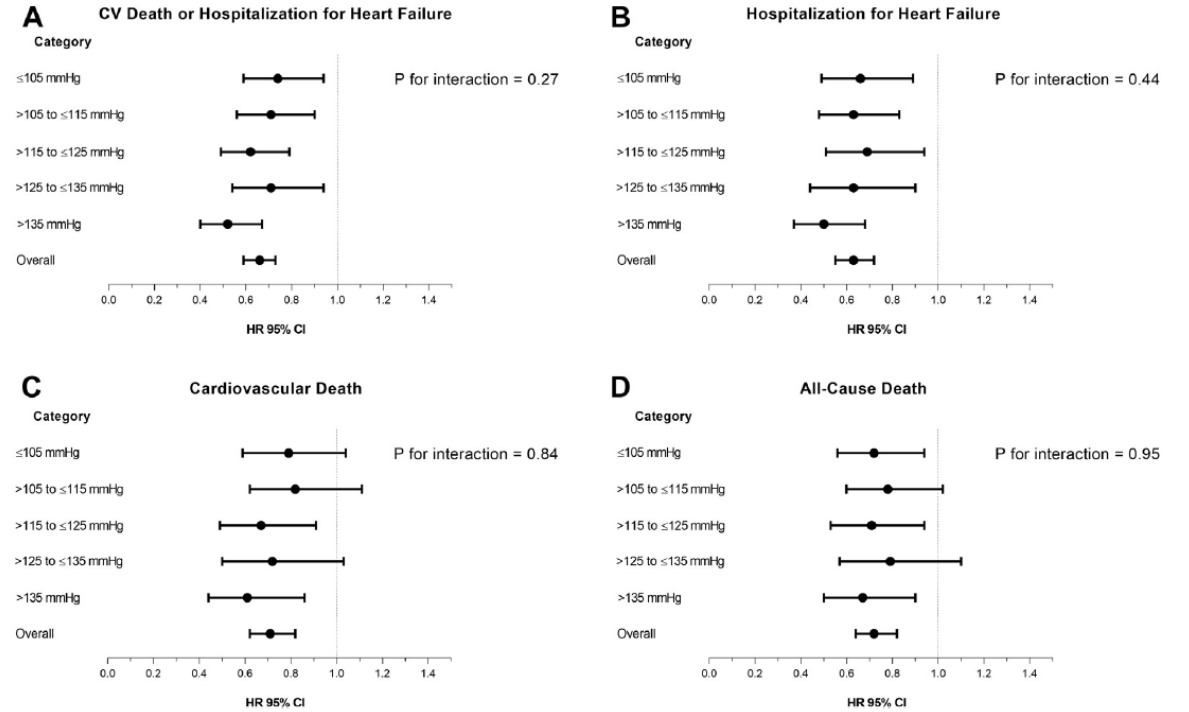


# HipoTA?

**FIGURE 2** Cumulative Incidence of Cardiovascular Death or Hospitalization for Heart Failure According to Baseline SBP Categories



**FIGURE 3** Adjusted HR for Clinical Outcomes According to SBP Categories



Serenelli et al. JACC 2020



## Conclusiones:

- ✓ **Evidencia clara en IC FE reducida e IC post IAM**
  - ✓ Reducción mortalidad y hospitalización por IC
  - ✓ Mejoría sintomática
- ✓ **Evidencia en pacientes seleccionados con IC FE preservada**
  - ✓ Reducción mortalidad CV, muerte súbita y hospitalización por IC
- ✓ Efectivos en pacientes con **comorbilidades**
- ✓ **Margen para mejorar:** uso subóptimo
- ✓ **Efectos adversos:**
  - ✓ Aunque no se asocian a peor pronóstico, **mayor riesgo de discontinuación**
  - ✓ **Nuevos fármacos** reducen riesgo: iSGLT2, finerenona, patiromer, ZS9.

# Gràcies

