


Artículo original

Uso de antagonistas de los receptores de aldosterona tras el infarto de miocardio. Datos del registro REICIAM

Esteban López-de-Sá^{a,*}, Angel Martínez^b, Manuel Anguita^c, David Dobarro^a y Manuel Jiménez-Navarro^d, en representación de los investigadores del REICIAM 

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

^dServicio de Cardiología, Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga, España

Historia del artículo:

Recibido el 18 de diciembre de 2010

Aceptado el 9 de junio de 2011

On-line el 15 de septiembre de 2011

Palabras clave:

Antagonista de la aldosterona
Infarto de miocardio
Insuficiencia cardíaca
Registro

RESUMEN

Introducción y objetivos: A pesar de su probada eficacia, no se conocen los patrones de empleo de antagonistas de la aldosterona en el infarto agudo de miocardio.

Métodos: El registro REICAM es un estudio prospectivo diseñado para conocer la incidencia y el manejo de la insuficiencia cardíaca postinfarto agudo de miocardio en España. En este análisis se estudia el patrón de empleo de antagonistas de la aldosterona en esta situación.

Resultados: De 2.703 pacientes con infarto agudo de miocardio, 416 (15,4%) fueron candidatos óptimos para recibir antagonistas de la aldosterona, pero sólo los recibieron 228 (54,8%). Se relacionaron independientemente con su administración el sexo masculino (*odds ratio* = 2,06; intervalo de confianza del 95%, 1,23-3,49; *p* = 0,006), la ausencia de insuficiencia renal previa (*odds ratio* = 3,31; intervalo de confianza del 95%, 1,26-9,06; *p* = 0,02), la presentación con elevación del ST (*odds ratio* = 2,01; intervalo de confianza del 95%, 1,21-3,35; *p* = 0,007) y la aparición de arritmias malignas (*odds ratio* = 2,75; intervalo de confianza del 95%, 1,3-6,05; *p* = 0,009). Cuanto peor era la función ventricular, mayor probabilidad de recibir antagonistas de la aldosterona. El mayor predictor independiente de recibir antagonistas de la aldosterona fue la prescripción de diuréticos durante la hospitalización (*odds ratio* = 7,11; intervalo de confianza del 95%, 3,72-14,23; *p* < 0,00001), pero también haber recibido clopidogrel, bloqueadores beta y estatinas. Aunque los pacientes tratados con antagonistas de la aldosterona presentaban un perfil de mayor riesgo, mostraron una supervivencia a 30 días superior que los no tratados (el 88,3 y el 77,7% respectivamente; *p* < 0,0001).

Conclusiones: El uso de antagonistas de la aldosterona en el postinfarto agudo de miocardio es solamente del 54,8% en candidatos óptimos. Su empleo se relaciona con el sexo masculino, un perfil de mayor riesgo y la utilización de diuréticos y otros fármacos de demostrada eficacia en prevención secundaria.

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Aldosterone Receptor Antagonist Use After Myocardial Infarction. Data From the REICIAM Registry

ABSTRACT

Introduction and objectives: Although of proven effectiveness, there are no data available on the patterns of aldosterone antagonists use in the setting of acute myocardial infarction.

Methods: The REICIAM registry is a prospective study designed to provide data regarding the incidence and management of heart failure after acute myocardial infarction. The aim of the present analysis was to determine the patterns of aldosterone antagonists use in this situation.

Results: From a total of 2703 patients with acute myocardial infarction, 416 (15.4%) were considered optimal candidates to receive aldosterone antagonists, but only 228 (54.8%) received the treatment. The independent factors associated with their administration were male sex (*odds ratio* = 2.06; 95% confidence interval, 1.23-3.49; *P* = .006), absence of prior kidney failure (*odds ratio* = 3.31; 95% confidence interval, 1.26-9.06; *P* = .02), presentation with ST elevation (*odds ratio* = 2.01; 95% confidence interval, 1.21-3.35; *P* = .007) and the development of malignant arrhythmias (*odds ratio* = 2.75; 95% confidence interval, 1.3-6.05; *P* = .009). The lower the ejection fraction, the higher the likelihood of receiving aldosterone antagonists. The major independent predictor for receiving aldosterone antagonists was the prescription of diuretics during hospitalization (*odds ratio* = 7.11; 95% confidence interval, 3.72-14.23; *P* < .00001), but also treatment with clopidogrel, beta-blockers, and statins. Although patients treated with aldosterone antagonists had a higher risk profile, they had a better 30-day survival rate than untreated patients (88.3% and 77.7% respectively; *P* < .0001).

Keywords:

Aldosterone antagonist
Heart failure
Myocardial infarction
Registry

* Autor para correspondencia: Unidad de Cuidados Cardíacos Agudos, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, P.º de la Castellana 261, 28043 Madrid, España. Correo electrónico: e.lopezdesa@terra.es (E. López-de-Sá).

◇ Ver investigadores del registro REICIAM en anexo 1.

Conclusions: The use of aldosterone antagonists in post-acute myocardial infarction is only 54.8% of the optimal candidates. Their use is associated with male sex, a higher risk profile, and the use of diuretics and other drugs of proven efficacy in secondary prevention.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

AA: antagonista de la aldosterona
 ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 IAM: infarto agudo de miocardio
 IC: insuficiencia cardiaca
 IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina

INTRODUCCIÓN

Varios ensayos clínicos han demostrado la utilidad de distintas terapias —como reperfusión, antiagregantes plaquetarios, bloqueadores beta (BB), inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o inhibidores de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) y estatinas— para mejorar la supervivencia de los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM). El ensayo EPHEUS¹ investigó el papel de la eplerenona, un antagonista de la aldosterona (AA) selectivo, en pacientes con un IAM complicado con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca (IC). En ese ensayo, la administración de eplerenona asociada a la terapia estándar redujo la mortalidad y la morbilidad frente al placebo entre los pacientes con IAM con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) \leq 40% e IC o diabetes mellitus. Por este motivo, las guías sobre el manejo del IAM^{2,3} publicadas después del año 2003 incluyen también los AA como tratamiento estándar para pacientes que satisfacen los criterios de inclusión del ensayo EPHEUS.

Uno de los mayores retos en el tratamiento del IAM es la traducción de la información acumulada de los ensayos clínicos a la práctica clínica diaria. Varios registros han analizado el empleo de diferentes terapias de probada eficacia en el IAM durante la hospitalización y después de ella^{4,5}, y muchos de ellos han demostrado una infrautilización de estas terapias^{6–9}. Sin embargo, ninguno de ellos ha explorado el uso de los AA y los factores relacionados con su administración en el contexto del mundo real del IAM. El objetivo de este análisis es determinar los factores asociados con el uso de AA en el IAM.

MÉTODOS

El REICIAM (Registro Español de la Insuficiencia Cardiaca en el Infarto Agudo de Miocardio) es un registro diseñado para proporcionar datos sobre incidencia, patrones de práctica y pronóstico de los pacientes con IAM complicado con IC en España. Se trata de un registro prospectivo, multicéntrico y observacional de pacientes hospitalizados por IAM entre enero de 2006 y mayo de 2008. Los datos se obtuvieron en el momento del ingreso, así como durante la hospitalización y al alta. Se invitó a participar a todos los centros públicos que disponen de unidades de cardiología. Finalmente participaron 113 centros pertenecientes a 15 de las

17 comunidades autónomas de España. El 83,7% tenía acreditación docente del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Los pacientes debían tener al menos 18 años y estar vivos en el momento de llegar al hospital. Se incluyó a los primeros 10 pacientes consecutivos ingresados por IAM de cada mes durante al menos 1 mes hasta la duración del registro, de acuerdo con los criterios diagnósticos para IAM reciente o en evolución de la Sociedad Europea de Cardiología/American College of Cardiology publicados en el año 2000¹⁰. Estos criterios se resumen en el ascenso y descenso típico de las troponinas cardiacas o la fracción MB de la creatininas, con al menos uno de los siguientes: síntomas isquémicos, aparición de ondas Q en el electrocardiograma o cambios electrocardiográficos indicativos de isquemia. Cuando fue necesario, los investigadores recibieron la aprobación de los comités éticos regionales o del hospital para la realización de este estudio. Se recogió la información en cuadernos estandarizados sobre edad, sexo, características del IAM, FEVI, comorbilidades, manejo hospitalario y complicaciones clínicamente significativas. Después del alta se programó una visita de seguimiento. Asumiendo que la incidencia de IC en el IAM es del 20%¹¹, se estimó que el tamaño de la muestra recogida debería ser superior a 1.388 pacientes, considerando un nivel de seguridad del 99%, una precisión del 3% y una proporción esperada de pérdidas de datos de un 15%.

De la población del registro, se seleccionó a los pacientes considerados candidatos óptimos para recibir AA (pacientes con FEVI \leq 40% documentada, síntomas de IC en algún momento durante la hospitalización inicial o diabetes mellitus y que habían sobrevivido más de 48 h, sin contraindicaciones). Se consideró contraindicación para el tratamiento con AA la presencia de cifras de creatinina $>$ 2,5 mg/dl o de potasio $>$ 5 mEq/l durante la hospitalización¹. Los pacientes considerados candidatos para ser tratados con AA fueron clasificados en dos grupos: a) pacientes tratados con AA, y b) pacientes no tratados con AA.

Análisis de datos

En objetivo primario del estudio es analizar los factores relacionados con el empleo de AA en pacientes con IAM e indicación para recibirlos. En los candidatos óptimos para recibir tratamiento con AA, se compararon las diferencias existentes entre los pacientes que recibieron AA y los que no fueron tratados con eplerenona o espironolactona respecto a características demográficas, historia médica, características clínicas y tratamiento. Se empleó la prueba de Kruskal-Wallis de dos ramas para la comparación de variables continuas y la prueba de la χ^2 o la de Fisher cuando era apropiada para las variables categóricas. Se identificaron los predictores independientes de la prescripción de AA mediante regresión logística paso a paso. Las variables incluidas en el modelo multivariable fueron edad, sexo, antecedentes de insuficiencia renal, tipo de IAM (con o sin elevación del segmento ST), IC, diabetes mellitus, FEVI, concentraciones de potasio y creatinina plasmática, realización de coronariografía y tipo de centro, además de las variables clínicas con una significación $p \leq 0,1$ en el análisis univariable. Se excluyeron del modelo otras variables analíticas. La bondad de ajuste del modelo

final de regresión se evaluó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow. El poder discriminatorio del modelo se evaluó mediante la media del área bajo la curva ROC (estadístico C). La función de la supervivencia a 30 días correspondiente a cada grupo se estimó por el método de Kaplan-Meier. Las diferencias entre las curvas se evaluaron con el *log-rank test*. El análisis de datos se llevó a cabo mediante el paquete estadístico del SAS Institute Inc. (SAS Institute, Cary, North Carolina, Estados Unidos).

RESULTADOS

La **tabla 1** presenta las características basales de los 2.703 pacientes incluidos en el registro, mientras que la **tabla 2** muestra los datos sobre presentación clínica, evolución y manejo intrahospitalario de esta la población. El periodo de seguimiento medio fue de 30 ± 4 días. La **figura 1** muestra cómo se seleccionó a la población considerada candidata óptima para recibir tratamiento con AA. Hubo 526 (19,5%) pacientes en los que se documentó FEVI $\leq 40\%$ e IC o diabetes mellitus y 473 pacientes con FEVI $\leq 40\%$ e IC (17%). Se consideró candidatos óptimos para el empleo de AA a 416 pacientes (15,4%). Entre los candidatos óptimos, sólo 228 (54,8%) recibieron tratamiento con eplerenona o espironolactona. El AA preferido fue eplerenona en el 66% de los casos y espironolactona en el 33%. Cuando se empleó AA, se iniciaron con un retraso medio de 3 [intervalo intercuartílico, 1-6] días desde el ingreso, sin diferencias entre eplerenona y espironolactona. De los 2.287 pacientes catalogados como candidatos no ideales para recibir AA, 231 (10,1%) los recibieron. De los candidatos óptimos para recibir AA, la **tabla 3** muestra las diferencias entre los que los recibieron y los que no.

En la **tabla 4** se muestran las *odds ratio* (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC95%) de todas las variables incluidas en el modelo multivariable. Los predictores independientes de la administración de AA a los pacientes candidatos fueron sexo masculino (OR = 2,06; IC95%, 1,23-3,49; $p = 0,006$), ausencia de insuficiencia renal previa (OR = 3,31; IC95%, 1,26-9,06; $p = 0,02$),

Tabla 1
Características basales de los pacientes incluidos en el registro REICIAM (n = 2.703)

| | |
|------------------------------------|------------------|
| Edad (años) | 67,4 \pm 13 |
| Mujeres | 30,5 |
| Historia médica | |
| Diabetes mellitus | 34,2 |
| Hipertensión | 62,6 |
| Dislipemia | 51,2 |
| Fumador actual | 30 |
| Ex fumador | 28,6 |
| Cardiopatía isquémica previa | 29,7 |
| Infarto de miocardio previo | 19,6 |
| Insuficiencia cardiaca previa | 9,4 |
| Revascularización coronaria previa | 12,9 |
| EPOC | 16 |
| EVP | 11,8 |
| AIT/ACV previo | 10,1 |
| IRC previa | 5,7 |
| Coolesterol total (mg/dl) | 181,8 \pm 45,8 |
| Cretinina plasmática (mg/dl) | 1,1 \pm 0,53 |
| Potasio sérico (mEq/l) | 4,28 \pm 0,56 |

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: ataque isquémico transitorio; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EVP: enfermedad vascular periférica; IRC: insuficiencia renal crónica.

Salvo otra indicación, los datos expresan porcentajes o media \pm desviación estándar.

Tabla 2

Presentación clínica, evolución y manejo hospitalario de los pacientes incluidos en el registro REICIAM (n = 2.703)

| | |
|---|------------------|
| Presentación clínica | |
| PAS (mmHg) | 135,7 \pm 28,8 |
| PAD (mmHg) | 77,4 \pm 16,5 |
| Frecuencia cardiaca (lpm) | 81,2 \pm 20,9 |
| Tiempo desde inicio de síntomas (h) | 4 [2-10] |
| IAMCEST | 51,2 |
| Durante la hospitalización | |
| Aparición de onda Q | 51,2 |
| Insuficiencia cardiaca | 36,5 |
| TV/FV | 7,7 |
| Infarto de ventrículo derecho | 4 |
| Pico enzimático de necrosis | |
| CK (U/l) | 604 [296-1.299] |
| CK-MB (U/l) | 102 [49-233] |
| Troponina I (ng/ml) | 11,6 [3,2-32,8] |
| Procedimientos IAMCEST (n = 1.379) | |
| Angiografía coronaria | 73,8 |
| Intervencionismo percutáneo | 64,4 |
| Angioplastia primaria | 34,1 |
| Fibrinólisis | 36,9 |
| Sin reperfusión | 28,7 |
| Procedimientos IAMSEST (n = 1.324) | |
| Angiografía coronaria | 64 |
| Intervencionismo percutáneo | 45,3 |
| Tratamiento farmacológico | |
| Ácido acetilsalicílico | 95,9 |
| Clopidogrel | 81,9 |
| Estatinas | 88,4 |
| Anticoagulación | 87,1 |
| Bloqueadores beta | 79,1 |
| IECA/ARA-II | 79,4 |
| Nitratos | 75,4 |
| Diuréticos | 38 |
| Antagonistas de receptores IIb/IIIa | 20,3 |
| Antagonistas del calcio | 18 |
| Inotrópicos | 8,2 |
| Amiodarona | 8,1 |
| Digoxina | 6,1 |

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CK: creatinina; CK-MB: fracción MB de la creatinina; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TV/FV: taquicardia ventricular/fibrilación ventricular.

Salvo otra indicación, los datos expresan porcentajes, media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

presentación como IAM con elevación del segmento ST (OR = 2,01; IC95%, 1,21-3,35; $p = 0,007$), FEVI (por cada incremento de 10%, OR = 0,2; IC95%, 0,06-0,62; $p = 0,006$), aparición de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular durante la hospitalización (OR = 2,75; IC95%, 1,3-6,05; $p = 0,009$) y tratamiento concomitante con diuréticos (OR = 7,11; IC95%, 3,72-14,23; $p < 0,00001$), clopidogrel (OR = 2,15; IC95%, 1,14-4,13; $p = 0,02$), BB (OR = 2,86; IC95%, 1,57-5,29; $p = 0,0007$) y estatinas (OR = 2,43; IC95%, 1,21-5,17; $p = 0,01$) durante la hospitalización. El estadístico C para este modelo fue de 0,81, lo que indica una excelente discriminación.

Respecto a la supervivencia a los 30 días, los candidatos para recibir AA presentaron menor supervivencia que los que no lo eran

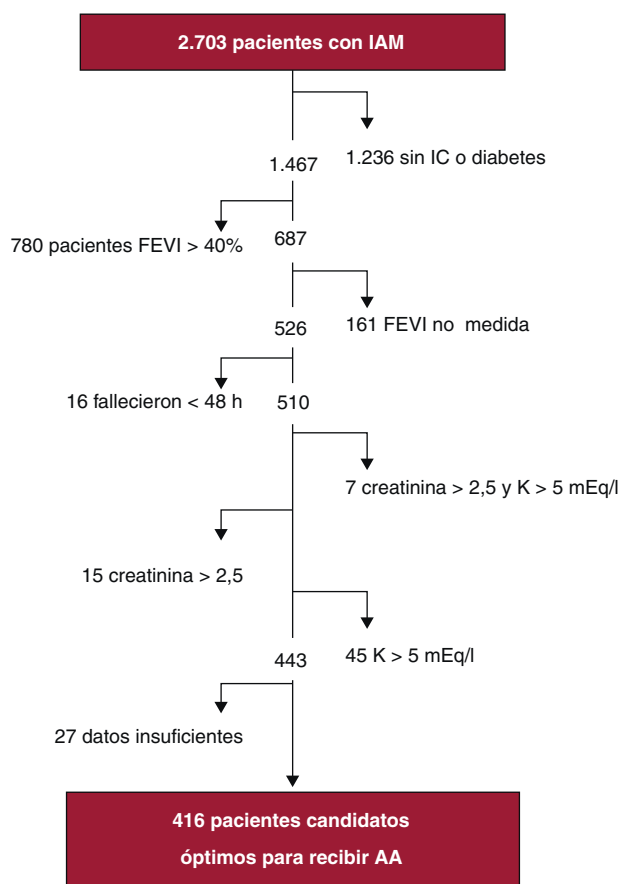


Figura 1. Proceso de selección de los candidatos óptimos para recibir antagonistas de la aldosterona. AA: antagonistas de la aldosterona; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca.

(el 84 frente al 92% respectivamente; $p < 0,0001$). Entre los pacientes candidatos para el tratamiento con AA, los que no recibieron AA presentaron tasas de supervivencia a 30 días inferiores que los que recibieron AA (el 73 frente al 87% respectivamente; $p < 0,0001$) (fig. 2A) pese a mostrar peor perfil de riesgo. La mortalidad a 30 días fue casi igual en los pacientes atendidos en centros docentes que en los atendidos en no docentes (el 16,4 y el 16,7% respectivamente).

Dado que la administración de AA se asoció con la administración de otras terapias recomendadas en prevención secundaria del IAM, se analizó la supervivencia a 30 días según el número de terapias recomendadas (ácido acetilsalicílico, clopidogrel, IECA/ARA-II, BB, estatinas o AA) recibidas. Cuanto menor fue el número de tratamientos recomendados por guías empleados en pacientes candidatos para recibir AA, menor resultó la supervivencia a los 30 días (fig. 2B).

DISCUSIÓN

Se ha demostrado que la terapia con AA iniciada precozmente después de IAM es superior que la terapia con IECA solos para la prevención del remodelado ventricular izquierdo postinfarto¹² y desarrollo de IC¹³. El ensayo EPHEUS¹ demostró que el tratamiento con eplerenona añadido a la terapia estándar reduce la mortalidad en un grupo definido de pacientes tras un IAM. Por otro lado, el ensayo RALES¹⁴ demostró una reducción de la mortalidad en pacientes con IC agregando espironolactona al

tratamiento estándar, lo que ha impulsado que las guías de práctica clínica sobre el manejo del IAM^{2,3} y la IC recomienden el empleo de AA en un espectro seleccionado de pacientes^{15,16}. Recientemente, el estudio EMPHASIS-HF también ha demostrado similar eficacia en un grupo de pacientes menos sintomáticos¹⁷. A pesar de estas pruebas, sólo un tercio de los pacientes hospitalizados por IC candidatos para recibir AA los reciben¹⁸. Sin embargo, en el seno del IAM no existe información sobre el uso de los AA en el «mundo real». Esto es especialmente importante, teniendo en cuenta que en los últimos años algunos registros han revelado una infrutilización de muchas de las terapias de probada eficacia para el IAM, como los fármacos antiagregantes plaquetarios, los BB, los IECA/ARA-II o las estatinas^{6-9,19}.

Patrones de prescripción de antagonistas de la aldosterona

Considerando el ensayo EPHEUS¹, el perfil de paciente idóneo para recibir AA incluye a los pacientes con un IAM en asociación con FEVI $\leq 40\%$, junto con IC clínica o diabetes mellitus en ausencia de contraindicaciones. De los 2.703 pacientes incluidos en el registro REICIAM, 416 cumplían los requisitos óptimos para recibir AA, y de ellos, solamente 282 (54,8%) recibieron eplerenona o espironolactona. La menor tasa de los tratamientos recomendados. El ácido acetilsalicílico, BB e IECA/ARA-II presentan una utilización muy superior en candidatos a su empleo en esta y otras series²⁰⁻²³. Además, la FEVI no se midió en el 11% de pacientes con diabetes y/o IC, en el 9,9 y el 15,9% en los centros con y sin acreditación docente respectivamente ($p = 0,03$). Es posible, que entre ellos hubiera pacientes que pudieran haberse beneficiado también del tratamiento con AA.

Cuando se diseñó el registro REICIAM se tuvo la hipótesis de que la utilización de AA probablemente fuera inferior a la de otras terapias indicadas en el IAM complicado con IC y posiblemente su infrutilización podría deberse a un miedo a sus efectos secundarios (hiperpotasemia, deterioro de la función renal o efectos antiandrogénicos). Los datos obtenidos del registro REICIAM no sustentan completamente la hipótesis previa. Si bien hubo mayor infrutilización de AA en aquellos con antecedentes de insuficiencia renal previa, las concentraciones de creatinina y de potasio durante el ingreso no fueron predictores independientes del empleo de AA.

Se dio mayor tendencia a emplear AA cuando la presentación clínica era más grave, como se demuestra con una mayor utilización cuanto más baja era la FEVI en los pacientes con IAM con elevación del ST y en quienes durante la hospitalización sufrieron fibrilación ventricular y/o taquicardias ventriculares. Este hallazgo, aunque sea razonable, no resulta justificable científicamente; en el análisis por subgrupos del ensayo EPHEUS, la única interacción significativa con la mortalidad por todas las causas con el tratamiento con eplerenona fue un mejor efecto del fármaco en los pacientes con una presión sanguínea más elevada y cifras de creatinina $< 1,1$ mg/dl, hipertensión previa y utilización de BB en asociación con IECA/ARA-II. Sin embargo, no se observó que hubiera interacciones con la FEVI ni con el tratamiento diurético. El mayor efecto en la reducción de la muerte súbita encontrado en el ensayo EPHEUS¹ podría explicar las tasas superiores de administración de AA a pacientes que presentaron taquicardia ventricular y/o fibrilación ventricular durante la hospitalización. Resulta de difícil justificación el significativamente mayor empleo de AA en varones, pero el hecho de un peor tratamiento en las mujeres con otros fármacos recomendados también se ha observado en muchos registros de pacientes con IAM^{6-9,19}. El mayor predictor de empleo de AA fue el tratamiento hospitalario con diuréticos. Este hallazgo indica que uno de los efectos buscados con la administración de AA es evitar la

Tabla 3

Características basales y manejo hospitalario de los pacientes tratados o no con antagonistas de la aldosterona entre los candidatos óptimos para recibirlos

| | Tratados (n=228) | No tratados (n=188) | p |
|---------------------------------------|-------------------|---------------------|----------|
| Edad (años) | 71,5 ± 10,6 | 72,2 ± 11,2 | 0,52 |
| Mujeres | 33,3 | 41,5 | 0,09 |
| Antecedentes | | | |
| Diabetes mellitus | 54,4 | 54,3 | 0,93 |
| Hipertensión | 30,4 | 30 | 0,93 |
| Dislipemia | 56,0 | 57,8 | 0,7 |
| Fumador actual | 23,9 | 26,1 | 0,76 |
| Cardiopatía isquémica previa | 42,3 | 43,9 | 0,75 |
| Infarto de miocardio previo | 33,2 | 33 | 0,96 |
| AIT/ACV previo | 16,7 | 20,3 | 0,34 |
| EVP previa | 19,8 | 16,8 | 0,42 |
| Creatinina sérica (mg/dl) | 1,2 ± 0,39 | 1,13 ± 0,45 | 0,1 |
| Potasio sérico (mg/dl) | 4,2 ± 0,44 | 4,17 ± 0,44 | 0,47 |
| Colesterol total (mg/dl) | 187,9 ± 49,6 | 175,1 ± 50,5 | 0,02 |
| PAS (mmHg) | 129,3 ± 27,3 | 129,1 ± 28,2 | 0,95 |
| PAD (mmHg) | 76,6 ± 17,1 | 73,1 ± 15,2 | 0,04 |
| Frecuencia cardiaca (lpm) | 88,4 ± 21,4 | 90,8 ± 23,6 | 0,3 |
| Elevación ST | | | 0,02 |
| IAMCEST | 62,7 | 51,6 | |
| IAMSEST | 37,3 | 48,4 | |
| Insuficiencia cardiaca en el hospital | 93,9 | 82,5 | 0,0002 |
| Clase de Killip inicial | | | 0,008 |
| I | 4,9 | 13,9 | |
| II | 83,5 | 78,9 | |
| III | 9,8 | 5,6 | |
| IV | 1,8 | 1,7 | |
| TV/FV | 21,5 | 11,2 | 0,005 |
| FEVI (%) | 31,9 ± 6,6 | 33,1 ± 6,6 | 0,05 |
| Concentración máxima de CK (U/l) | 1.396,3 ± 1.161,1 | 1.138,9 ± 1.097,5 | 0,049 |
| Manejo hospitalario | | | |
| Angiografía coronaria | 64,5 | 61,2 | 0,49 |
| ICP | 52,6 | 48,4 | 0,62 |
| CABG | 3,5 | 4,8 | 0,62 |
| Ácido acetilsalicílico | 98,3 | 94,7 | 0,04 |
| Clopidogrel | 83,3 | 70,2 | 0,002 |
| Bloqueadores beta | 86 | 69,2 | < 0,0001 |
| IECA/ARA-II | 96,9 | 87,2 | 0,0002 |
| Diuréticos | 91,2 | 64,4 | < 0,0001 |
| Estatinas | 89,9 | 78,7 | 0,002 |
| Nitratos | 93,9 | 87,9 | 0,04 |
| Anticoagulación | 78,1 | 77,7 | 0,92 |
| Fármacos inotrópicos | 18,9 | 11,7 | 0,04 |
| Digoxina | 13,4 | 15 | 0,52 |
| Amiodarona | 21,4 | 19,8 | 0,74 |
| Antagonistas del calcio | 11,8 | 13,3 | 0,68 |
| Tipo de centro (docente) | 83,3 | 87,8 | 0,2 |

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: ataque isquémico transitorio; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CABG: cirugía de *bypass* coronario; CK: creatinina; EVP: enfermedad vascular periférica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TV/FV: taquicardia ventricular/fibrilación ventricular.

Los datos expresan porcentajes o media ± desviación estándar.

hipototasemia. Los candidatos óptimos para ser tratados con AA que no los recibieron también fueron tratados en menor proporción con otras terapias farmacológicas de probada efectividad en el IAM, como clopidogrel, BB o estatinas, en comparación

con los pacientes que recibieron AA. Estos resultados indican que uno de los motivos de su baja utilización en algunos casos pudiera ser el desconocimiento de las guías de práctica clínica o la incredulidad respecto a los resultados de los ensayos clínicos. En el

Tabla 4

Odds ratio para uso de antagonistas de la aldosterona en pacientes con indicación de estos fármacos ajustada por potenciales confusores

| | OR (IC95%) | p |
|--|-------------------|-----------|
| Edad (cada incremento de 10 años) | 2,59 (0,63-10,94) | 0,19 |
| Sexo varón | 2,06 (1,23-3,49) | 0,006 |
| Ausencia de insuficiencia renal previa | 3,31 (1,26-9,06) | 0,02 |
| IAMCEST | 2,01 (1,21-3,35) | 0,007 |
| IC durante la hospitalización | 1,61 (0,7-3,79) | 0,26 |
| Diabetes mellitus | 1,35 (0,79-2,3) | 0,27 |
| FEVI (cada incremento del 10%) | 0,2 (0,06-0,62) | 0,006 |
| Potasio (cada incremento de 0,5 mEq/l) | 1,51 (0,53-4,34) | 0,44 |
| Creatinina (cada incremento 0,5 mg/dl) | 2,63 (0,75-9,51) | 0,13 |
| Realización de coronariografía | 0,78 (0,43-1,4) | 0,41 |
| TV/FV | 2,75 (1,3-6,05) | 0,009 |
| Tratamiento con diuréticos | 7,11 (3,72-14,23) | < 0,00001 |
| Tratamiento con ácido acetilsalicílico | 1,98 (0,5-8,69) | 0,34 |
| Tratamiento con clopidogrel | 2,15 (1,14-4,13) | 0,02 |
| Tratamiento con bloqueadores beta | 2,86 (1,57-5,29) | 0,0007 |
| Tratamiento con IECA/ARA-II | 2,43 (0,8-7,96) | 0,13 |
| Tratamiento con estatinas | 2,49 (1,21-5,17) | 0,01 |
| Tratamiento con nitratos | 1,84 (0,99-3,45) | 0,05 |
| Tratamiento con inotrópicos | 1,57 (0,77-3,27) | 0,22 |
| Tipo de centro (acreditación docente) | 0,56 (0,28-1,08) | 0,091 |

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; OR: odds ratio; TV/FV: taquicardia ventricular/fibrilación ventricular.

actual registro, la administración de AA a los pacientes candidatos se asoció a mayor supervivencia pese a tener peor perfil clínico. No obstante, dado que el registro REICIAM es observacional y, por lo tanto, abierto a innumerables sesgos, no se puede extrapolar que la mejor supervivencia se deba a la administración de esta terapia. También se constata que el menor empleo de las terapias de prevención secundarias recomendadas tiene impacto en el pronóstico. Hasta ahora, la mayoría de los programas de formación elaborados por la Sociedad Española de Cardiología para el manejo del IAM se han dirigido a mejorar el tratamiento antitrombótico e incrementar la tasa de coronariografías, BB, estatinas e IECA. Parece que estos programas han conseguido una mejora en la administración de estos fármacos en tan sólo 3 años, si se compara los resultados del registro MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo Registro Actualizado)¹¹ con los del registro REICIAM. Probablemente se deba incorporar a estos programas de formación el objetivo de mejorar el empleo de AA, así como incrementar la realización de estudios ecocardiográficos en el intento de detectar a posibles candidatos.

La principal limitación del registro REICIAM es que no cuenta con un enfoque poblacional y que la inclusión de los centros participantes fue voluntaria. Además, no se realizaron controles de calidad para analizar los riesgos de posibles sesgos de selección. Sin embargo, la población incluida en el registro REICIAM no difiere mucho en cuanto a la incidencia de IC o FEVI < 40% en los pacientes con IAM de la del estudio MASCARA, de base poblacional¹¹. Es posible que la prescripción de AA también esté relacionada con alguna variable no considerada en el análisis, como comorbilidades no incluidas o factores relacionados con la secuencia de especialistas que han atendido al paciente durante su hospitalización.

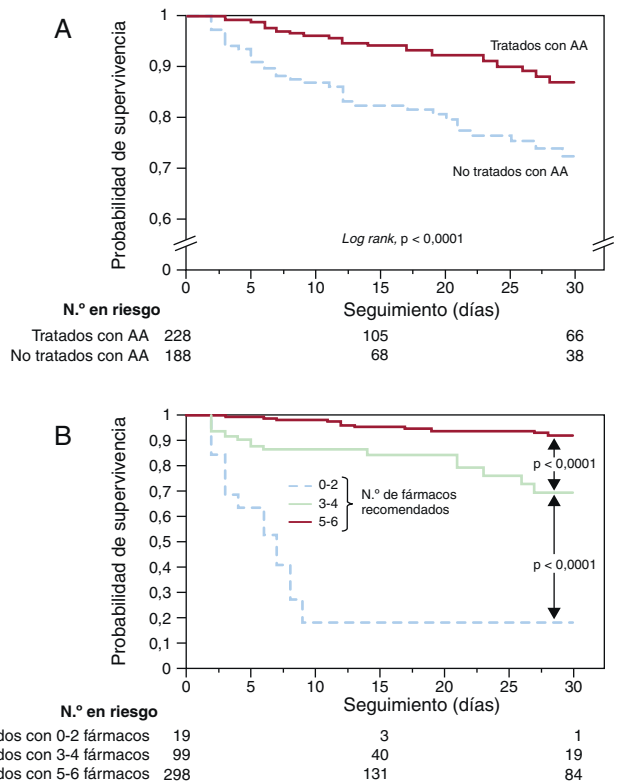


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia de los candidatos óptimos para recibir tratamiento con antagonistas de la aldosterona. A: comparación de la supervivencia entre los pacientes que recibieron antagonistas de la aldosterona y los que no. B: probabilidad de supervivencia en función del número de tratamientos recomendados utilizados en pacientes con infarto de miocardio, disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca o diabetes (ácido acetilsalicílico, clopidogrel, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II, bloqueadores beta, estatinas o antagonistas de la aldosterona). AA: antagonistas de la aldosterona

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio observacional demuestran los AA se emplean en la mitad de los pacientes ingresados por IAM considerados candidatos óptimos para su administración. Que no se utilicen podría deberse a la percepción de una menor utilidad en los candidatos de menor riesgo y al desconocimiento de las indicaciones de estos y otros fármacos recomendados.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer su participación a todos aquellos que han colaborado de alguna manera con el registro de REICIAM, especialmente a los encargados de la recogida de datos.

FINANCIACIÓN

Beca sin restricciones de Pfizer S.A., Madrid, España.

CONFLICTO DE INTERESES

Los Dres. Esteban López-de-Sá y Manuel Anguita declaran haber recibido becas de investigación, honorarios por consultoría y docencia de Pfizer.

ANEXO 1. INVESTIGADORES DEL REICIAM

Coordinadores: Dr. E. López-de-Sá y Dr. A. Martínez.

Investigadores: T. Abbas Abbas; M. Ali Al Salem Ahmed; P. Álvarez García; C. Amador Gil; P. Ancillo García; M. Anguita; F.J. Andrade de la Cal; M.A. Aparici Feal; J.C. Arias Castaño; A. Ariza Sole; J. Balaguer Recena; R. Bangueses Quintana; J.A. Barrabes Riu; V. Barriales Álvarez; J. Belchi Navarro; A. Benedicto Buendía; D. Bierge Valero; M.T. Blasco Peiró; A. Castilla Núñez; C. Cerdán Sánchez; C. Cerdeyra Lombardini; L.M. Ceresuela Eito; J.L. Colomer Martí; J. Comin Colet; J. Cortina Nicolás; J. Cosin Sales; J.M. Cucullo López; A. Curcio Ruigómez; A. Charles Chevannes; C. Daniel Riesco; L. de la Fuente Galan; F. de la Guía Galipienso; J. del Cazo Cativiela; L.V. Díaz Carretero; D. Dobarro; L.J. Domenech Delgado; L. Facila Rubio; D. Fernández Berges; J.M. Fernández Rodríguez; R. Freixa Pamiás; J. Furundarena Zubiria; E. García; J.M. García Boldu; M. García García; M. García Martínez; H. García Delgado; I.P. Garrido Bravo; H. Gervas Pabon; A. Giménez Agüera; J.A. González Brito; M.R. González Fernández; J.J. González Ferrer; M. González Ortega; A.E. Gordillo Higuero; J. Guardiola Tey; R. Guma González; F. Gutiérrez Marcos; P. Herrejon Silvestre; M.M. Izquierdo Gómez; R. Izquierdo González; J.D. Jiménez Delgado; M. Latorre López; J.A. Lomban Villanueva; L. López Barreiro; J.M. López de la Iglesia; D. López Gómez; J. López Martínez; T. Lozano Palencia; M.F. Llano Cardenal; D. Macia Pajares; F. Martín Herrero; J. Martín Pastor; L.V. Martínez Dolz; C. Martínez Useros; A. Mauri Plana; J. Mayordomo López; V. Montagud Balaguer; M.J. Montero Plaza; F.J. Monzón Lomas; M. Morillas Bueno; J.J. Muñoz Gil; P. Pabon Osuna; E. Paredes Galán; D.A. Pascual Figal; G. Pastor Baez; M.A. Paz Bermejo; M. Péraire Navarro; H. Pérez Hernández; F. Planas Ayma; J.B. Polanco García; Y. Porras Ramos; J.J. Poveda Sierra; I. Ramio Viñets; J.R. Rey Blas; P. Rigueiro Veloso; A. Rius Davi; F. Rodon Lluís; M. Rodríguez González; F. Roncales; A. Rosello Serralta; F. Ruiz Martínez Corbalan; F. Ruiz Rejon; A. Saez González; A. Saez Jiménez; A. Salcedo Arruti; D. San Miguel; M.A. Sánchez Corral; A. Sánchez Grande; J.L. Santos Iglesias; J.J. Sanz Hernanz; M. Sanz Julve; L. Silva Melchor; C. Soriano Navarro; S. Temprano Vázquez; F. Teruel Carrillo; T. Torres Ramos; I. Ureña Montilla; A. Urrutia de Diego; G. Vázquez Oliva; B. Vega Hernández; P. Vigil Escalera; C. Villar Mariscal; J.C. Yañez Wonenburger; J. Zumalde Otegui.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Creia F, Falk V, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. Versión corregida 13-9-2010. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:293.e1-47.
- Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation.* 2008;117:296-329.
- Goodman SG, Huang W, Yan AT, Budaj A, Kennelly BM, Gore JM, et al. The expanded Global Registry of Acute Coronary Events: baseline characteristics, management practices, and hospital outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2009;158:193-201.e1-5.
- Heidenreich PA, Lewis WR, LaBresh KA, Schwamm LH, Fonarow GC. Hospital performance recognition with the Get With The Guidelines Program and mortality for acute myocardial infarction and heart failure. *Am Heart J.* 2009;158:546-53.
- Eagle KA, Kline-Rogers E, Goodman SG, Gurfinkel EP, Avezum A, Flather MD, et al. Adherence to evidence-based therapies after discharge for acute coronary syndromes: an ongoing prospective, observational study. *Am J Med.* 2004; 117:73-81.
- Budaj A, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, Dabbous OH, Fox KA, et al. Global patterns of use of antithrombotic and antiplatelet therapies in patients with acute coronary syndromes: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2003;146:999-1006.
- Doubeni C, Bigelow C, Lessard D, Spencer F, Yarzebski J, Gore J, et al. Trends and outcomes associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med.* 2006;119:616.e9-16.
- Mehta RH, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack Jr CV, Brindis RG, et al. Recent trends in the care of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE initiative. *Arch Intern Med.* 2006;166: 2027-34.
- Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000;21:1502-13.
- Ferreira-González I, Permyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo, Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:803-16.
- Hayashi M, Tsutomoto T, Wada A, Tsutsui T, Ishii C, Ohno K, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;107:2559-65.
- Boccellani A, Mureddu GF, Cacciatore G, Clemenza F, Di Lenarda A, Gavazzi A, et al. Anti-remodelling effect of canrenone in patients with mild chronic heart failure (AREA IN-CHF study): final results. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:68-76.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999; 341:709-17.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008;10:933-89.
- Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation.* 2009;119:1977-2016.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11-21.
- Albert NM, Yancy CW, Liang L, Zhao X, Hernandez AF, Peterson ED, et al. Use of aldosterone antagonists in heart failure. *JAMA.* 2009;302:1658-65.
- Maier B, Thimme W, Schoeller R, Fried A, Behrens S, Theres H. Improved therapy and outcome for patients with acute myocardial infarction—data of the Berlin Myocardial Infarction Registry from 1999 to 2004. *Int J Cardiol.* 2008;130: 211-9.
- Goldberg RJ, Spencer FA, Steg PG, Flather M, Montalescot G, Gurfinkel EP, et al. Increasing use of single and combination medical therapy in patients hospitalized for acute myocardial infarction in the 21st century: a multinational perspective. *Arch Intern Med.* 2007;167:1766-73.
- Moriel M, Tzivoni D, Behar S, Zahger D, Hod H, Hasdai D, et al. Contemporary treatment and adherence to guidelines in women and men with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2008;131:97-104.
- Peterson ED, Shah BR, Parsons L, Pollack Jr CV, French WJ, Canto JG, et al. Trends in quality of care for patients with acute myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J.* 2008;156: 1045-55.
- Carlhed R, Bojestig M, Wallentin L, Lindstrom G, Peterson A, Aberg C, et al. Improved adherence to Swedish national guidelines for acute myocardial infarction: the Quality Improvement in Coronary Care (QUICC) study. *Am Heart J.* 2006;152:1175-81.