

## EPLERENONA

**Tofiño González I, de la Hija Díaz B, Arroyo Pineda V. Servicio de Farmacia de Atención Primaria. Talavera de la Reina**

La eplerenona (EP) es un diurético del grupo de los ahorradores de potasio relacionado estructuralmente con la espironolactona. Se trata de un antagonista selectivo de los receptores de aldosterona, una hormona que está implicada en diversos mecanismos que favorecen el desarrollo y progresión de la insuficiencia cardiaca. Está indicada en pacientes tras un infarto de miocardio reciente con insuficiencia cardiaca y disfunción ventricular izquierda, y posee un estrecho margen terapéutico por los potenciales efectos adversos graves e hiperpotasemia. A pesar de su relación estructural, la única indicación aprobada de espironolactona en relación con la insuficiencia cardiaca (IC) es en los edemas asociados a ésta, aunque ha mostrado beneficios a la hora de reducir el número de hospitalizaciones y aumentar la supervivencia de pacientes con IC grave (clase funcional III-IV).

### INDICACIONES (1)

La eplerenona (EP) está indicada como tratamiento adyuvante a la terapia estándar incluyendo beta-bloqueantes, para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes estables con disfunción ventricular izquierda (FEVI  $\leq$  40%) y signos clínicos de insuficiencia cardiaca (IC) después de un infarto de miocardio reciente.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1-3)

La dosis debe ajustarse individualmente aunque, de forma general, se recomienda una dosis de 50 mg/día en una sola toma en adultos, incluidos ancianos. No se recomienda superar dosis de 25 mg/día si el paciente está en tratamiento con inhibidores leves o moderados del CYP3A4 (ver precauciones).

El tratamiento debe iniciarse dentro de los 3-14 días posteriores al infarto agudo de miocardio (IAM) con una dosis de 25 mg/día e ir incrementándola a lo largo de cuatro semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. No debe iniciarse el tratamiento en pacientes con niveles séricos superiores a 5,0 mmol/L de potasio. El ajuste de la posología se realizará teniendo en cuenta los **niveles séricos de potasio** que se valorarán en la primera semana y al mes del inicio o del ajuste de dosis. También debe evaluarse la periodicidad de determinaciones posteriores.

No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada o insuficiencia renal leve, aunque se recomienda **estrechar la monitorización del potasio**.

### MECANISMO DE ACCIÓN (2-3)

Pertenece al grupo de los diuréticos ahorradores de potasio y actúa como un antagonista selectivo de los receptores de aldosterona. Esta hormona es clave en el sistema renina-angiotensina y está involucrada en la regulación de la tensión arterial, así como en diferentes mecanismos que favorecen el desarrollo y progresión de la IC. Por lo tanto, el bloqueo de los receptores de aldosterona situados en los miocitos limitaría la progresión de la insuficiencia cardiaca.

Está relacionado estructuralmente con la aldosterona y la espironolactona, aunque carece de los efectos significativos de esta última sobre otros tipos de receptores esteroidicos (glucocorticosteroides, andrógenos, estrógenos, progestágenos, etc).

### FARMACOCINÉTICA (1)

La absorción del fármaco no se ve modificada por la ingesta de alimentos; tras ella se alcanza la concentración plasmática máxima (Cmax) a las dos horas y el estado estacionario a los dos días. Tanto la Cmax como el área bajo la curva son proporcionales a la dosis, siempre que ésta no supere los 100 mg.

La unión a proteínas plasmáticas es del 50% y se metaboliza, principalmente, por el CYP3A4, excretándose en orina (67%) y heces (32%). La semivida de eliminación se sitúa entre 3 y 5 horas, y el aclaramiento plasmático aparente es de aproximadamente 10 L/h.

### EFICACIA CLÍNICA (4-7)

En un estudio realizado en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, EP puso de manifiesto su capacidad para disminuir la masa ventricular izquierda, particularmente cuando se combinaba con enalapril. El hecho de que fuese capaz de prevenir el remodelado ventricular sugirió un potencial beneficio tras un IAM (4, 5).

La evidencia clínica se basa en el estudio EPHEUS (6) (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con dos ramas de tratamiento y grupos paralelos que se realizó sobre 6.632 pacientes a lo largo de tres años. Los pacientes, que tenían un diagnóstico de infarto agudo de miocardio con insuficiencia cardiaca sintomática y disfunción ventricular izquierda (FEVI < 40%), fueron asignados a la rama EP más terapia estándar o placebo más terapia estándar y tratados durante 16 meses. Las variables de eficacia evaluadas fueron mortalidad por cualquier causa y una variable combinada de mortalidad/hospitalización por causa cardiovascular. Tras un seguimiento medio de 16 meses, se observó una mortalidad por cualquier causa modestamente menor en el grupo tratado con EP (14,4%) respecto al placebo (16,7%) (RR= 0,85, IC95% 0,72-0,94 con un NNT de 50). También se observó una reducción en el grupo tratado con EP de la otra variable del ensayo (26,7% frente al 30%) (RR= 0,87, IC95% 0,79-0,95 con un NNT de 33). La eficacia clínica fue más evidente cuando se inició la terapia con EP en pacientes menores de 75 años, mientras que en aquellos mayores de 75 los beneficios no fueron claros.

La eficacia del bloqueo de la aldosterona se había observado anteriormente en pacientes con IC grave (clases III

y IV) tratados con espironolactona en el ensayo RALES (7) (*Randomized Aldactone Evaluation Study*). Los autores argumentan que el hecho de que los resultados de EP sean inferiores a los de espironolactona en RALES se debe a que los pacientes incluidos en este último estudio se encontraban en la última etapa de la enfermedad y la mayoría de los de EPHEUS en la inicial.

La existencia de un único ensayo con enfermos tan concretos conlleva el que no se deba emplear EP en otro tipo de pacientes con IC, y en el caso de que ésta fuera de grado III o IV se debería valorar la utilización de espironolactona en virtud de los resultados de RALES.

## SEGURIDAD (1-4, 6)

### Efectos adversos

La incidencia general de efectos adversos (EA) en el estudio EPHEUS fue muy elevada y similar a la de placebo (EP 78,9% frente a placebo 79,5%). El principal EA observado fue la hiperpotasemia grave (5,5% en el grupo de EP frente a 3,9% en el de placebo,  $p=0,002$ ). Por ello es necesario realizar estrictos controles de los niveles séricos de potasio. La incidencia de hiperpotasemia es similar a la de espironolactona. Otros EA frecuentes (1-10%) fueron mareos, hipotensión, diarreas y náuseas. La incidencia de ginecomastia, impotencia o mastalgia fue similar a placebo.

Está contraindicado en insuficiencia renal de moderada a grave, insuficiencia hepática grave y niveles de potasio sérico superiores a 5 mmol/L al inicio del tratamiento.

También está contraindicado en pacientes en tratamiento con otros diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno). Ante la ausencia de datos en niños y adolescentes, no se recomienda su utilización en este grupo de edad.

## Precauciones

Debido a su metabolismo hepático por el CYP3A4 está contraindicado el tratamiento conjunto con inhibidores potentes de esta enzima (claritromicina, itraconazol, ketoconazol o ritonavir), y es necesario tener en cuenta que inhibidores moderados del citocromo (amiodarona, cimetidina, diltiazem, eritromicina, fluvoxamina, miconazol o verapamilo) pueden incrementar los niveles plasmáticos de EP. La administración conjunta con inductores potentes del CYP3A4 (carbamazepina, fenitoína, rifampicina o hipérico) puede reducir los niveles de EP.

## CONCLUSIONES

1. La utilización de EP junto al tratamiento estándar ha demostrado disminuir de forma modesta la mortalidad en pacientes postinfartados con insuficiencia ventricular izquierda e IC.
2. Posee un margen terapéutico muy estrecho debido a los potenciales efectos adversos graves, hiperpotasemia y al elevado número de interacciones; al igual que sucede con espironolactona.
3. Es necesario monitorizar estrechamente la función renal y los niveles de potasio en los pacientes en tratamiento con EP y a la hora de instaurar uno nuevo.
4. No se dispone de datos comparativos frente a espironolactona ni en pacientes con IC grave (clases III-IV).
5. Podría ser útil en pacientes con IC estable no grave y disfunción ventricular izquierda tras un IAM reciente. Sin embargo, son necesarios estudios de eficacia y seguridad a largo plazo, así como analizar la eficacia en pacientes mayores de 75 años.

Principio activo	CTD Dosis mantenimiento	Coste/ día (€)
Eplerenona (Elecor®, Inspra®)	50 mg	2,96
Espironolactona (Aldactone®)	25mg*	0,08-0,12

\*Calculada con estudio RALES (no se pueden considerar equivalentes terapéuticamente, ya que EP y espironolactona no poseen las mismas indicaciones aprobadas). Fuente: *Nomenclator Digitalis junio 2006*.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT-Base de datos del conocimiento [en línea]. 2006. <http://pfarmals.portalfarma.com/default.asp> [Fecha de consulta: 27 de julio de 2006].
2. Nuevos principios activos. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud, 2005. Vol. 29 (6): 163.
3. Nuevos medicamentos comercializados en España. Panorama Actual del Medicamento 2005; 29 (284) [en línea]. <http://www.portalfarma.com/pfarma/homeweb.nsf>.
4. National Prescribing Service Limited. Rationale Assessment of Drugs and Research. Eplerenone (Inspra) for use after acute myocardial infarction complicated by heart failure. [en línea]. 2006. <http://www.npsradar.org.au/site.php?page=1&content=/npsradar/content/eplerenone.html> [Fecha de consulta: 14 de marzo de 2006].
5. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2003; 108: 1831-1838.
6. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3; 348(14):1309-21.
7. Pitt B, Zannad F, Remme W, Cody R et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
8. New drugs: Eplerenone. *Australian Prescriber*, 2005. vol 28 (5): 130.
9. Servicio Navarro de Salud. Eplerenona (Inspra®), 40 años después, otro fármaco inhibidor de la aldosterona. Ficha de evaluación terapéutica 06/2005.
10. No utilice eplerenona (Inspra) para la hipertensión o después de un infarto hasta el 2011. *Worst Pills, Best Pills* 2003; 9 (12): 89-92.

### Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Horta Hernández A, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, González Alcázar A, Alejandro Lázaro G, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Atalagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: M-31461-2004

NIPO: 352-00-029-6