

### EPLERENONA

Diurético antagonista selectivo de los receptores de la aldosterona, principal hormona mineralcorticoide endógena

#### MECANISMO DE ACCIÓN

La eplerenona (EP), al igual que la espironolactona (ES), es un antagonista de los receptores de la aldosterona.

Este efecto provoca una pérdida moderada de sodio con la orina, reduciendo la eliminación de potasio.

Adicionalmente, también hay receptores de aldosterona en las membranas de los miocitos, lo cual sugiere que la acción proapoptótica de la aldosterona puede contribuir directamente a la progresión de la insuficiencia cardiaca, al estimular las alteraciones miocárdica y vasculares del remodelado miocárdico y la hipertrofia. (1,2,3)

#### INDICACIONES (1)

Eplerenona está indicada en el tratamiento de la **insuficiencia cardiaca** añadida 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 después de un infarto de miocardio reciente.



#### POSOLOGÍA

**Adultos:** El tratamiento debe iniciarse con 25 mg una vez al día e incrementarse hasta la dosis óptima de 50 mg una vez al día, preferiblemente en 4 semanas, teniendo presente el nivel de potasio sérico. No debe iniciarse en aquellos pacientes con niveles de potasio sérico  $>$  5,0 mmol/l ( $>$  5,0 meq/l).

**Ancianos, insuficiencia hepática leve o moderada e insuficiencia renal:** no es necesario ajustes de dosis, pero se recomienda la monitorización frecuente y regular del potasio sérico.

**Tratamiento concomitante con inhibidores leves a moderados del CYP3A4** (amiodarona, diltiazem y verapamilo): la dosis no debe superar los 25 mg al día.

**Normas para la correcta administración:** puede ser administrada con o sin alimentos.

El tratamiento debe iniciarse en los 3-14 días posteriores a un infarto agudo de miocardio. (1)

#### FARMACOCINÉTICA

**-Absorción:** tras la administración, la C<sub>max</sub> se alcanza después de aproximadamente 2 horas y el estado estacionario en 2 días. La absorción no se ve afectada por los alimentos.

**-Distribución:** la unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente un 49%; siendo menor que la que presenta la espironolactona (90%).

**-Metabolismo:** está mediado en su mayor parte por el CYP3A4.

**- Eliminación:** el 5% de la dosis de eplerenona se elimina de forma inalterada en orina (67%) y heces (32%). La semivida de eliminación es aproximadamente de 3-5 horas. (1,3)

#### EFFECTOS SECUNDARIOS

-En el estudio sobre la eficacia y supervivencia con eplerenona en pacientes con insuficiencia cardiaca post infarto agudo de miocardio (EPHESUS), la incidencia global de acontecimientos adversos descritos con eplerenona (78,9%) fue similar a placebo (79,5%). (4)

El porcentaje de retirada debido a efectos secundarios en éstos estudios fue: 4,4% con EP y 4,3% con placebo.

-Los acontecimientos adversos clasificados como frecuentes ( $>$ 1/100,  $<$ 1/10) fueron: **hiperpotasemia, mareos, hipotensión, diarrea, náuseas, insuficiencia renal...** (1)

-La incidencia de reacciones adversas relacionadas con alteraciones hormonales (**ginecomastia, pérdida de libido, e impotencia...**), fue similar a placebo (aunque la FDA indica que no se utilizó ningún cuestionario dirigido para la detección de estos efectos adversos).

-Debido a la diferencia de la media de días de seguimiento de los pacientes incluidos en los estudios RALES (5) con espironolactona no puede asumirse una menor incidencia de este tipo de reacciones adversas con EP.

#### INTERACCIONES

-Debido a un riesgo incrementado de hiperpotasemia, no se debe administrar eplerenona a pacientes que reciben **diuréticos ahorradores de potasio y/o suplementos de potasio**. -Evitar la administración conjunta con **sales de litio**.

Si fuese necesario, monitorizar los niveles sérico con frecuencia.

-La **ciclosporina** y el **tacrolimus** pueden dar lugar a insuficiencia renal y aumento del riesgo de hiperpotasemia.

-El tratamiento con **AINES** puede provocar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes con un mayor riesgo (pacientes ancianos y/o deshidratados). Se deben hidratar adecuadamente y monitorizar para observar la función renal antes de iniciar el tratamiento.

-La administración concomitante de **trimetoprim** con eplerenona incrementa el riesgo de hiperpotasemia.

-**IECAs, ARAII:** la administración conjunta puede incrementar el riesgo de hiperpotasemia en pacientes con un mayor riesgo de padecer insuficiencia renal.

-**Bloqueantes Alfa 1** (prazosín, alfuzosina): existe un incremento potencial del efecto hipotensor y/o de hipotensión postural.

-**Antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, amifostina, baclofeno:** puede aumentar potencialmente el efecto antihipertensivo y el riesgo de hipotensión postural.

-**Glucocorticoides, tetracosactida:** puede disminuir potencialmente el efecto antihipertensivo.

-**Digoxina, warfarina:** se debe tener precaución cuando se dosifican cerca del límite superior del rango terapéutico.

- Esta contraindicado su uso concomitante con **inhibidores potentes del CYP3A4** (ketoconazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, telitromicina y nefazodona).

-Con **inhibidores leves a moderados del CYP3A4:** (eritromicina, saquinavir, amiodarona, diltiazem, verapamilo) la dosis de eplerenona no debe exceder de 25 mg al día.

-No se recomienda su uso concomitante con **inductores del CYP3A4** (rifampicina, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan). (1,2)



## CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES (1,2,3)

Se recomienda la **monitorización de los niveles de potasio** sérico en todos los pacientes al inicio del tratamiento y en cualquier cambio de dosis. Posteriormente, se recomienda la monitorización periódica, especialmente en pacientes con riesgo de desarrollar hiperpotasemia (ancianos, insuficiencia renal y diabetes).

- No se recomienda el empleo de suplementos de potasio después del inicio de la terapia con eplerenona, debido al aumento del riesgo de hiperpotasemia. Una reducción en la dosis de eplerenona ha demostrado disminuir los niveles de potasio sérico. En un estudio, la adición de hidroclorotiazida compensó los aumentos en el potasio sérico. <sup>(1)</sup>

- Se recomienda precaución en **insuficiencia renal** leve y en **insuficiencia hepática** leve-moderada; estando contraindicado en insuficiencia renal moderada a grave y en insuficiencia hepática grave.

- Los comprimidos contienen **lactosa** y no se deben administrar a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

- No existen datos adecuados sobre el uso de eplerenona en mujeres **embarazadas**. Se desconoce si se excreta en la leche materna después de la administración por vía oral.

## EFICACIA

- En pacientes estables, con **disfunción ventricular izquierda** y signos clínicos de **insuficiencia cardíaca grave** tras **infarto de miocardio reciente**, está indicado el uso de espirolonactona o eplerenona (añadido a la terapia estándar), salvo contraindicación por hiperpotasemia o insuficiencia renal. <sup>(6,7)</sup>

- No hay estudios en insuficiencia cardíaca en pacientes con mal estado funcional que no han sufrido recientemente un infarto de miocardio (IAM).

• Los datos de eficacia proceden de un único estudio: En el ensayo EPHEMUS <sup>(4)</sup>, eplerenona (50 mg/día, junto al tratamiento estándar) frente a placebo se evaluó en 6.642 pacientes con infarto de miocardio reciente (3-14 días), disfunción ventricular izquierda (FEVI  $\leq$ 40%) e insuficiencia cardíaca. Tras 16 meses de seguimiento se observó, en los pacientes que cumplían dichos criterios, que eplerenona redujo el riesgo de muerte por cualquier causa. La Reducción de Riesgo Absoluto fue 2,3% (RR 0,85; IC 95%, 0,75-0,96; p= 0,008) comparado con placebo, principalmente por reducir la mortalidad cardiovascular, con un NNT de 50, en un año. La variable que combinaba las muertes por causa cardiovascular y el tiempo hasta un nuevo ingreso hospitalario por IAM, accidente cerebrovascular (ACVA), (fallo cardíaco, o arritmia ventricular), también fue menor en el grupo tratado con EP (RR=0,87; IC 95% 0,79-0,95) con un NNT de 33.

- En el ensayo RALES <sup>(5)</sup> con espirolonactona se demostró la eficacia del bloqueo de la aldosterona en pacientes con insuficiencia cardíaca grave obteniéndose una reducción absoluta de la mortalidad de un 11,4%. Los peores resultados obtenidos con EP en el estudio EPHEMUS podría explicarse por el tipo de pacientes incluidos en este estudio, que no eran comparables a los del RALES. Se cuestiona el motivo por el que no se utilizó la espirolonactona como comparativo.

## CONCLUSIONES

1. La eplerenona es un diurético antagonista selectivo de los receptores de la aldosterona con estrecho margen terapéutico.
2. Está indicada en el tratamiento de la **insuficiencia cardíaca** añadido a la terapia estándar incluyendo beta-bloqueantes. Ha demostrado reducir la mortalidad frente a placebo en pacientes estables con disfunción ventricular izquierda (FEVI  $\leq$ 40 %) y signos clínicos de insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio reciente.
3. No hay ensayos comparándola con espirolonactona (los resultados son inferiores a los obtenidos por ésta en el estudio RALES), ni en pacientes con mal estado funcional que no han sufrido recientemente un infarto de miocardio.
4. No existen diferencias significativas en cuanto a su seguridad y posología entre eplerenona y espirolonactona.
5. Debido a los frecuentes efectos adversos (hiperpotasemia) y gran número de interacciones, al igual que la espirolonactona, se recomienda monitorizar estrechamente (función renal y niveles de potasio) y tenerlo en cuenta a la hora de instaurar cualquier nuevo tratamiento.

PRESENTACIONES COMERCIALES		PVP (€)	Dispensación
INSpra <sup>®</sup>	25 mg	30 comp.	88,90
ELECOR <sup>®</sup>	50mg	30 comp.	88,90
			Receta médica Aportación reducida

Principio activo	DDD*	Posología	CTD** (€)
Eplerenona	50	50 mg /día	2,96
Espironolactona	75	25 mg /día	0,08

Fuente: Nomenclátor Digitalis. Ministerio de Sanidad y Consumo. Abril 2006.

(\*) DDD: Dosis Diaria Definida. (\*\*) CTD: Coste tratamiento día calculado con el PVP medio de las especialidades comercializadas y posología habitual.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Inspra<sup>®</sup>. Ministerio de Sanidad y Consumo.
2. <http://pfarmals.portalafarma.com/default.asp>: Inspra<sup>®</sup>
3. Zillich AJ, Carter BL. Eplerenone-a novel selective aldosterone blocker. Ann Pharmacother. 2002;36(10):1567-76.
4. 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;348(22):2271.
5. 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. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999;341(10):709-17.
6. Pitt B, Rajagopalan S. Aldosterone receptor antagonists for heart failure: current status, future indications. Cleve Clin J Med. 2006;73(3):257-60, 264-8.
7. National Institute for Clinical Excellence. Chronic heart failure. Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. Clinical Guidelines 5. July 2003.

## POTENCIAL TERAPÉUTICO



**NULO O PEQUEÑO**

♦ La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

**Comité Editorial: SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD**

ISSN: 1576-8287

Dep. Legal: SA 166-2000

<http://www.scsalud.es/publicaciones/>

**Autores:** Gutiérrez Pérez I \*, Gutiérrez Revilla J.I.\* , Sangrador Rasero A.\*\* , Casado Casuso S.\*\*

Farmacéuticos de Atención Primaria. (\*) Gerencia Torrelavega- Reinosa (\*\*\*) Gerencia Santander- Laredo