

06/2005

# Eplerenona (Inspra®)

## 40 años después, otro fármaco inhibidor de la aldosterona

**Clasificación del potencial terapéutico: Tipo C**  
*Nula o muy pequeña mejora terapéutica*

### Indicaciones terapéuticas<sup>1</sup>

Tratamiento junto 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.

### Mecanismo de acción y farmacocinética<sup>1</sup>

La eplerenona, al igual que la espironolactona, se une a los receptores mineralocorticoides, impidiendo la unión de la aldosterona y antagonizando su acción.

Su concentración máxima se alcanza a las 2 horas, aunque no se conoce cuál es la biodisponibilidad absoluta. Se une a proteínas plasmáticas en un 50% y se metaboliza principalmente por el CYP3A4, eliminándose por heces (67%) y por orina (32%). Menos del 5% de la dosis se elimina como fármaco inalterado. La semivida de eliminación es de 3 a 5 horas.

### Posología y forma de administración<sup>1</sup>

La dosis diaria recomendada en adultos, incluidos ancianos, es 50 mg una vez al día por vía oral. El tratamiento debe iniciarse con 25 mg una vez al día y aumentarla hasta alcanzar la dosis óptima, preferentemente en 4 semanas, ajustándolo según los niveles de potasio sérico. Si los niveles de potasio son superiores a 6 mmol/l se suspenderá el tratamiento. Si está en tratamiento concomitante con inhibidores leves a moderados del CYP3A4 (ver interacciones) la dosis no superará los 25 mg / día.

Se realizarán determinaciones del potasio sérico en la primera semana, al mes del inicio o del ajuste de dosis y se evaluará la periodicidad de las determinaciones posteriores. Se debe iniciar el tratamiento en los 3-14 días posteriores al infarto agudo de miocardio.

Puede ser administrada con o sin alimentos.

En niños y adolescentes no hay datos, por lo que no se recomienda su uso en este grupo de edad. No es necesario el ajuste en insuficiencia hepática leve a moderada o insuficiencia renal leve, pero se recomienda la monitorización frecuente y regular de los niveles de potasio.

### Eficacia clínica

La eficacia de la eplerenona se evaluó en el ensayo EPHE-SUS<sup>2</sup> en pacientes con infarto de miocardio reciente (3-14 días), disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección menor del 40%) e insuficiencia cardiaca. Los 6.642 pacientes se aleatorizaron para ser tratados con eplerenona o placebo junto a la terapia estándar. Los criterios de exclusión fueron entre otros: tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio, creatinina sérica  $>$  2,5 mg/dl o potasemia  $>$  5 mmol/l.

Después de un seguimiento medio de 16 meses, se observó una menor mortalidad por cualquier causa en el grupo tratado con eplerenona (14,4%) que en el grupo placebo (16,7%) RR = 0,85 (IC95% 0,75-0,96) con un NNT de 50. En la otra variable principal del ensayo, en la que se combinaba las muertes por causa cardiovascular y el tiempo hasta un nuevo ingreso hospitalario, también fue menor (26,7% frente al 30%) en el grupo tratado con eplerenona RR = 0,87 (IC95% 0,79-0,95) con un NNT de 33. Estos resultados son inferiores, que los obtenidos por la espironolactona en el ensayo RALES<sup>3</sup> en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (NYHA clases III y IV). Aunque estos peores resultados obtenidos por la eplerenona, según los autores, se podrían explicar por el tipo de paciente con una insuficiencia cardiaca menos grave, una función ventricular izquierda más conservada y por un mejor tratamiento concomitante con betabloqueantes e IECA, no se dispone de datos comparativos frente a la espironolactona a largo plazo y en un número suficiente de pacientes. Algunos autores se han preguntado por qué no se utilizó la espironolactona en el brazo comparador, cuando al inicio del ensayo ya se conocían los resultados del RALES<sup>4</sup>.

## Efectos adversos<sup>1</sup>

El principal efecto adverso fue la hiperpotasemia grave que aconteció en el 5,5% de los pacientes tratados con eplerenona frente al 3,9% del grupo placebo ( $p = 0,002$ ), a pesar de los criterios de exclusión y del exhaustivo seguimiento realizado a lo largo del ensayo de sus niveles en sangre. Recientemente se ha publicado un artículo<sup>5</sup> en el que se reflejaba el incremento en la mortalidad y en las tasas de hospitalización debidos a la hiperpotasemia que se ha asociado al incremento del uso de espironolactona y a su utilización en pacientes con factores de riesgo, unido a un uso inapropiado (mala indicación, dosis altas) e insuficiente seguimiento, tras la publicación del ensayo RALES. Hay que considerar que la hiperpotasemia es tan probable en pacientes tratados con eplerenona como en los tratados con espironolactona<sup>6</sup>.

Otras reacciones adversas frecuentes (incidencia entre 1%-10%) fueron: mareos, hipotensión, diarreas, náuseas, función renal anormal. La incidencia de ginecomastia, impotencia o mastalgia fue similar a placebo.

## Contraindicaciones y precauciones especiales de empleo<sup>1</sup>

Hipersensibilidad a eplerenona o a cualquiera de los excipientes. Los comprimidos contienen lactosa, por lo que no se deben administrar a pacientes con problemas intolerancia a la lactosa o a la galactosa.

No se debe administrar en pacientes con: niveles de potasio sérico  $> 5,0$  mmol/l al inicio del tratamiento, insuficiencia hepática renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina  $< 50$  ml / min) o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)

Esta contraindicado en pacientes en tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio, con suplementos de potasio o con inhibidores potentes del CYP3A4 (ej.: telitromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir y nefazodona).

Debido al desconocimiento de los efectos adversos sobre el lactante, se debe decidir entre la suspensión de la lactancia o de la administración del fármaco. En mujeres embarazadas, por la ausencia de datos, se debe prescribir eplerenona con precaución.

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada o con insuficiencia renal leve se deberá tener especial cautela.

## Interacciones<sup>1</sup>

Debido al riesgo de hiperpotasemia, está contraindicado su uso junto con diuréticos ahorradores de potasio o con suplementos de potasio. Se deben monitorizar frecuentemente los niveles de potasio sérico y la función renal cuando se usan junto a IECA, ARA II, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprim.

Puede aumentar los niveles de litio por lo que se deberán monitorizar los niveles del mismo.

Los pacientes en tratamiento con AINE se deben hidratar correctamente y vigilar la función renal antes de iniciar el tratamiento.

Pueden potenciar el efecto hipotensor y aumentar el riesgo de hipotensión postural: los bloqueantes alfa (prazosina, alfuzosina), antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, amifostina o baclofeno.

Pueden disminuir el efecto antihipertensivo, los glucocorticoides o el tetracosáctido.

Se debe tener precaución con la digoxina y la warfarina cuando se dosifican cualquiera de ellas cerca del límite superior del rango terapéutico.

Interacciona con inhibidores de la CYP3A4. Está contraindicado su uso junto con inhibidores potentes (ver contraindicaciones) y la dosis no debe ser mayor de 25 mg/día con inhibidores débiles o moderados (ej.: eritromicina, fluconazol, amiodarona, diltiazem, verapamilo o saquinavir).

No se recomienda la utilización de eplerenona junto a inductores del CYP3A4 (ej.: rifampicina, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital o hierba de San Juan).

## Conclusión

La eplerenona ha demostrado una disminución de la mortalidad en pacientes postinfartados con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca, al asociarlo al tratamiento estándar con betabloqueantes e IECA o ARA II. Es un fármaco con un margen terapéutico estrecho debido a los potenciales efectos adversos muy graves y con un gran número de interacciones, al igual que le sucede a la espironolactona. Por ello, hay que monitorizar muy estrechamente (función renal y niveles de potasio) a los pacientes con esta medicación y tenerlo en cuenta a la hora de instaurar cualquier nuevo tratamiento.

No se dispone de ningún ensayo comparativo frente a la espironolactona, fármaco que ha demostrado ser beneficioso en el estudio RALES. Además, hay que considerar que el riesgo de hiperpotasemia no es diferente con eplerenona, que el beneficio de la eplerenona es atribuible al bloqueo de la aldosterona y que las diferencias en el coste entre ambos fármacos son importantes. Por ello, el fármaco a usar inicialmente debería ser la espironolactona. La eplerenona podría estar indicada en caso de efectos secundarios como ginecomastia, mastalgia o impotencia.

## Bibliografía

1. Ficha Técnica de Inspra® Laboratorios Pfizer, S.A.
2. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez 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.
3. Pitt B, Zannad F, Remme W, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341: 709-17.
4. Aggarwal A. Eplerenone in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2003; 349: 88-89.
5. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351: 543-51.
6. Jessup M. Aldosterone blockade and heart failure. *N Engl J Med* 2003;348: 1380-82

## Especialidades comercializadas con eplerenona

NOMBRE REGISTRADO	PRESENTACIÓN	PRECIO
Inspra®	25 mg 30 comp	89,88
	50 mg 30 comp	89,88

PRINCIPIO ACTIVO	DDD	COSTE Tª DÍA DDD
<b>Eplerenona</b>		
Inspra® 25 mg 30 comp	50 mg	6,00 €
Inspra® 50 mg 30 comp	50 mg	3,00 €
<b>Espironolactona</b>		
Espironolactona EFG® 25 mg 50 comp	25 mg*	0,08 €

(DDD) Dosis Diaria Definida

\* La DDD no está definida. La dosis señalada corresponde a la dosis diaria recomendada.