

### ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

Inspira®, Elenor®: 25mg 30 comp. (88,9 €), 50mg 30 comp. (88,9 €)

### GRUPO TERAPÉUTICO

Antagonistas de la aldosterona.  
Código ATC C03DA.

### CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y CONSERVACIÓN

Receta médica.

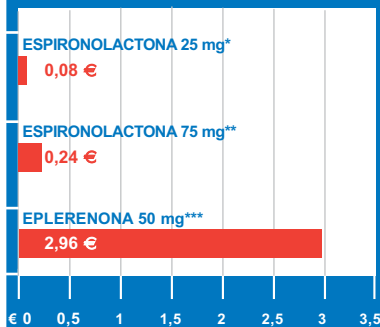
Caducidad inferior a 5 años

Aportación reducida (cíbero).

FECHA DE LA REVISIÓN:  
Mayo 2006

### COSTE COMPARATIVO:

Coste Tratamiento Día



\*Calculado con el estudio RALES. Las dosis no pueden considerarse terapéuticamente equivalentes, ya que Espironolactona no tiene las mismas indicaciones que EP

\*\* Calculado con la DDD

\*\*\* Dosis de mantenimiento

Fuente: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.BOT.

Disponible en :<http://pfarmas.portalfarma.com> (acceso:09/04/06)

- ★ ★ Mejora relevante
- ★ Utilidad en situaciones concretas
- No aporta ventajas
- ? Información insuficiente

### INTRODUCCIÓN

Eplerenona (EP), es un derivado de la espironolactona que constituye el primer antagonista selectivo de la aldosterona, hormona involucrada en mecanismos que conducen al desarrollo y progresión de coronariopatías. Ha sido recientemente aprobada para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca posterior a infarto de miocardio<sup>(1,2)</sup>.

### INDICACIONES

Eplerenona está indicada, añadida a la terapia estándar incluyendo beta-bloqueantes, para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular (CV) en pacientes estables con disfunción ventricular izquierda (FEVI  $\leq$  40 %) y signos clínicos de insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio reciente<sup>(3,4)</sup>.

### POSOLÓGIA <sup>(3)</sup>

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 cuatro semanas. La terapia con EP debe iniciarse en los 3-14 días posteriores a un infarto agudo de miocardio.

No debe iniciarse el tratamiento con EP en aquellos pacientes con niveles de potasio sérico  $>5,0$  mmol/L.

Se debe medir el potasio sérico en la primera semana y al mes del inicio del tratamiento o del ajuste de dosis, debiendo monitorizarse posteriormente según necesidad.

Después de suspender el tratamiento con EP debido a un potasio sérico  $\geq 6,0$  mmol/L, se puede reiniciar el tratamiento con una dosis de 25 mg cada dos días siempre que los niveles de potasio hayan descendido por debajo de 5,0 mmol/L.

Tabla. Ajuste de dosis tras inicio del tratamiento.

POTASIO SÉRICO (mmol/L)	ACCIÓN	AJUSTE DE DOSIS
< 5,0	Aumentar	25 mg cada dos días a 25 mg al día 25 mg al día a 50 mg al día
5,0 – 5,4	Mantener	Ningún ajuste de dosis
5,5 – 5,9	Disminuir	50 mg al día a 25 mg al día 25 mg al día a 25 mg cada dos días 25 mg cada dos días a suspender el tratamiento
$\geq 6,0$	Suspender	N/A

### MECANISMO DE ACCIÓN

La EP impide la unión a los receptores mineralcorticoides de la aldosterona<sup>(1,5)</sup>, hormona clave en el sistema renina-angiotensina-aldosterona involucrada en la regulación de la tensión arterial y la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular<sup>(1)</sup>.

Dicho mecanismo de acción es similar al de espironolactona, antagonista no selectivo del receptor mineralcorticoide, la cual ha sido usada durante más de 30 años y presenta un claro beneficio en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular<sup>(1,2)</sup>.

### LUGAR EN LA TERAPÉUTICA: Utilidad en situaciones concretas ★

- La EP asociada al tratamiento estándar, ha demostrado disminuir de forma modesta la mortalidad en pacientes postinfartados con disfunción ventricular izquierda e IC.
- Posee un estrecho margen terapéutico por los potenciales efectos adversos graves, hiperpotasemia y el elevado número de interacciones, igual que espironolactona.
- No se dispone de datos comparativos frente a espironolactona y no se ha ensayado en pacientes con mal estado funcional que no hayan sufrido un IAM reciente, donde espironolactona ha demostrado beneficio.
- Puede ser útil en pacientes con IC estable no grave y disfunción ventricular izquierda, después de un IAM reciente.

## FARMACOCINÉTICA

Tras su absorción, que no se ve afectada por los alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 2 horas. EP se metaboliza en su mayor parte a través de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4), excretándose aproximadamente un 67% en orina y el resto en heces, siendo la semivida de eliminación entre 3 y 5 horas<sup>(3,5)</sup>.

## EFICACIA CLÍNICA

La autorización para la EP fue concedida sobre la base de un único estudio EPHEMUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy Survival Study)<sup>(6)</sup>. Es un ensayo clínico multicéntrico internacional, randomizado, doble ciego frente a placebo. Fueron seleccionados 6.632 pacientes, con infarto agudo de miocardio complicado por disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca<sup>(6)</sup>, los cuales se aleatorizaron para ser tratados con EP o con placebo junto a terapia estándar. Las variables principales fueron la mortalidad por cualquier etiología, y la variable combinada de muerte u hospitalización por un evento CV. Después de una media de seguimiento de 16 meses, fallecieron el 14,4% de los pacientes en el grupo tratado con EP frente al 16,7% en el grupo tratado con placebo (RR=0,85; IC 95%: 0,75-0,96; NNT 44). De esas muertes, el 12,3% fueron de origen CV en el grupo tratado con EP, frente al 14,6% en el grupo tratado con placebo (RR=0,83; IC 95%: 0,72-0,95).

La otra variable principal, midió el número de muertes de origen CV u hospitalización por eventos cardiovasculares siendo con EP un 26,7% frente al 30% con placebo (RR=0,87; IC 95%: 0,79-0,95; NNT 31).

La eficacia clínica se demostró principalmente cuando se inició la terapia con EP en pacientes menores de 75 años de edad. Los beneficios del tratamiento en aquellos pacientes con más de 75 años no son claros<sup>(3,4)</sup>.

No existen estudios comparativos de EP con espironolactona, la cual sí tiene demostrada su utilidad en insuficiencia cardíaca grave (NYHA clases III y IV)\*, cuando se añade a la terapia convencional con diuréticos, IECA y en la mayoría de los casos también dígitalicos<sup>(7,8)</sup>. Espironolactona ha demostrado la reducción tanto de las muertes de origen CV como por todas las causas.

Por otra parte no hay evidencia de un efecto beneficioso de EP en la morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca severa o crónica<sup>(2)</sup>.

\*\* (NYHA: clasificación de la New York Heart Association)

## SEGURIDAD

### REACCIONES ADVERSAS

El principal efecto adverso es la hipercaliemia<sup>(2,4,9)</sup>, que se produjo en un 5,5% de los pacientes y que obliga a controlar el nivel de potasio. Otros efectos adversos frecuentes (>1/100) observados con EP son alteraciones gastrointestinales, mareos, hipotensión, diarrea, náuseas y alteración de la función renal<sup>(3,10)</sup>.

Al contrario que ES a corto plazo, la incidencia de ginecomastia con EP parece escasa<sup>(4)</sup>.

La incidencia global de reacciones adversas acontecidas con EP en el ensayo EPHEMUS fue similar a placebo y el porcentaje de retirada fue de un 4,4% y 4,3% respectivamente<sup>(3)</sup>.

### PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

EP está contraindicada en pacientes con niveles de potasio sérico >5,0 mmol/L, así como en insuficiencia hepática y renal graves junto a diuréticos ahorradores o suplementos de potasio o junto a inhibidores potentes del CYP3A4 (ver interacciones)<sup>(3)</sup>.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal leve o moderada o con inhibidores menos potentes de CYP3A4 (p. e. verapamilo, eritromicina, fluconazol, saquinavir)<sup>(3,5)</sup>.

Se deben monitorizar los niveles de potasio plasmático por los riesgos de hiperpotasemia<sup>(3)</sup>.

### Situaciones especiales<sup>(3)</sup>

**Ancianos:** No se requiere ajuste de la dosis inicial en ancianos, aunque debido a factores dependientes de la edad, es necesaria la monitorización periódica de potasio sérico

**Embarazo y lactancia:** No existen datos sobre su uso en mujeres embarazadas. Se debe prescribir con precaución. EP no debe ser utilizado en lactancia por desconocimiento de los efectos adversos potenciales en el lactante.

### INTERACCIONES.

La isoenzima CYP3A4 constituye la primera ruta de eliminación para EP<sup>(2,3,10,11)</sup>. Por ello, este medicamento no debería ser administrado concomitantemente con inhibidores potentes de este sistema (p. e. ketoconazol, itraconazol, nefinavir, ritonavir, claritromicina, telitromicina, y nefazodona)<sup>(3)</sup>. Con inhibidores débiles o moderados la dosis no debería ser superior a 25mg/día<sup>(3)</sup>.

Debido al mecanismo de acción de EP, la administración concomitante con IECA, ARA II, AINE, suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio u otros bloqueadores del receptor mineralcorticoide puede originar un incremento en el riesgo de hipercaliemia<sup>(11)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Barbara J, Brennan, Martin NE. Eplerenone: selective Aldosterone Antagonism in Management of Cardiovascular and renal Disease. J Am Pharm Assoc. 2004;44:604-11.
- 2 Eplerenone UKMi New Medicines Profile. Issue nº 04/14 December 2004
- 3 Ficha técnica de Inspra®. Laboratorios Pfizer. (Marzo 2005)
- 4 Épléronone (Inspra®). Infarctus recent avec insuffisance cardiaque: un me too de la spironolactone. Rev Prescr 2005;25(267):805-9.
- 5 Brown NJ. Cardiovascular Drugs. Eplerenone. Cardiovascular Protection. Circulation 2003;107:2512-8.
- 6 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.

- 7 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 Eng J Med. 1999;341:709-17
- 8 Reyes A, Leary W, Crippa G, Maranhao M, Hernandez-Herenandez R. The aldosterone antagonist and facultative diuretic eplerenone: a critical review. Eur J Intern Med 2004; 16: 3-11
- 9 Davis KL, Nappi JM. The Cardiovascular Effects of Eplerenone, a Selective Aldosterone- Receptor Antagonist. Clinical Therapeutics 2003; Vol 25; 2647-68
- 10 Burgess ED, Lacourciere Y, Ruilope-Urioste LM, Oparil S, Kleiman JH, Krause S et al. Long-Term Safety and efficacy of the Selective Aldosterone Blocker Eplerenone in Patients with Essential Hypertension. Clin Ther 2003;25:2388-404
- 11 Eplerenona. Ficha de novedad terapéutica CADIME. EASP nº 6 2005.

Álvarez J, Arroyo J, Ávila L, Aylón R, Gangoso A, Martínez H, Mateo C, Morera T, Pérez A, Rodríguez C, Saiz LC, Sevillano ML, Siguín R.

### EDITA:

Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria, Áreas 1, 2, 3, 5 y 7.

### CORRESPONDENCIA:

Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria del Área 7. C/ Espronceda 24, – 4ª Planta, 28003 Madrid.  
Tfno.: 91 335 25 75 – Fax: 91 399 15 37. Correo electrónico: [farmac.gapm07@salud.madrid.org](mailto:farmac.gapm07@salud.madrid.org)  
ISSN: 1575-5487 – Depósito Legal: M.16.281-1999