

Eplerenona (DCI)



Utilidad eventual: La novedad aporta alguna mejora modesta pero real, que puede ser útil en alguna situación clínica eventual.

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO	
DENOMINACIÓN	
Eplerenona (DCI)	
MARCA REGISTRADA (LABORATORIO)	
INSPRA® (Pfizer), ELECOR®, (Almirall Prodesfarma)	
GRUPO TERAPÉUTICO	
C03DA04 - Antagonistas de la aldosterona	
COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO	
Principio Activo	coste diario en euros
Eplerenona	4,95 € (*)
Espironolactona, 75 mg	0,21 € (**)
Espironolactona, 25 mg	0,08 € (***)

(*) Calculado con la dosis de mantenimiento (50 mg)
 (**) Calculado con la DDD = 75 mg.
 (***) Calculado con la dosis utilizada en el estudio RALES (25 mg). Las dosis no pueden considerarse terapéuticamente equivalentes, ya que espironolactona no tiene las mismas indicaciones que eplerenona.

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

RESUMEN

- Eplerenona (EP) es un antagonista de la aldosterona indicado, junto a la terapia estándar, en pacientes estables con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca, tras sufrir un infarto de miocardio reciente.
- Se dispone de un único ensayo (EPHESUS) frente a placebo, realizado en más de 6.000 pacientes, con un seguimiento medio de 16 meses, en el que se observó una menor mortalidad en el grupo tratado con EP; siendo también menor el tiempo hasta un nuevo ingreso hospitalario.
- Por el momento no existe evidencia de la eficacia de EP sobre la morbilidad y mortalidad en insuficiencia cardiaca grave o crónica, casos en los que la espironolactona ha mostrado ser eficaz a través de los resultados del ensayo RALES.
- El principal efecto adverso asociado al tratamiento con EP, al igual que ocurría con espironolactona consiste en la aparición de hiperpotasemia grave, que hace necesario vigilar muy estrechamente la función renal y los niveles de potasio de los pacientes. EP es susceptible de interaccionar con una amplia gama de medicamentos. Según algunas comparaciones indirectas, EP podría producir ginecomastia en menor proporción que espironolactona.
- La utilización de EP, asociada al tratamiento estándar con betabloqueantes e IECA o ARA II, ha mostrado su utilidad para reducir (aunque de forma modesta) la mortalidad en pacientes postinfartados con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca.

Clasificación



No aporta nada nuevo: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles para la situación clínica en que se propone su uso.



Aporta Algo: La novedad aporta alguna mejora relacionada con su pauta de administración, frente a otros medicamentos ya disponibles.



Insuficiente Experiencia: La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, o poco concluyente, o muestra una experiencia clínica insuficiente, que no permite establecer conclusiones significativas.



Mejora Terapéutica Importante: La novedad representa una mejora evidente, en eficacia y/o seguridad, para una situación clínica que ya disponía de tratamiento.



Utilidad Eventual: La novedad aporta alguna mejora modesta pero real, que puede ser útil en alguna situación clínica eventual.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Las fichas de novedades terapéuticas, editadas por el CADIME informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía. La clasificación de cada medicamento ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos

CADIME. EASP.

Campus Universitario de Cartuja, Cuesta del Observatorio, 4
 Ap. Correos 2070, 18080 Granada. Telf.: 958 027 400, Fax: 958 027 505

e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es
 www.easp.es

**QUÉ ES**

La eplerenona (EP) es un antagonista de la aldosterona indicado junto a la terapia estándar con betabloqueantes, para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes estables con disfunción ventricular izquierda –fracción de eyección (FEVI) $\leq 40\%$ – y signos clínicos de insuficiencia cardiaca después de un infarto de miocardio reciente (1).

La administración por vía oral del tratamiento se inicia con 25 mg/día, aumentando –preferentemente en 4 semanas– hasta alcanzar la dosis óptima en cada caso, ajustada según los niveles de potasio sérico. Éstos deberían determinarse en la 1ª semana, al mes del inicio o del ajuste de dosis, y de forma periódica durante el tratamiento, suspendiéndolo en caso de que los niveles de potasio superen los 6 mmol/l (1).

CÓMO ACTÚA

Al igual que la espirolactona, EP se une a los receptores mineralocorticoides, impidiendo la unión de la aldosterona y antagonizando su acción. Tras su administración se alcanza la concentración máxima a las 2 horas. Se une a proteínas plasmáticas en un 50% y se metaboliza principalmente por el CYP3A4, eliminándose por heces y la orina (1).

EFICACIA

La eficacia de la EP se evaluó en el ensayo EPHE-SUS realizado en 6.642 pacientes con infarto de miocardio reciente (3-14 días), disfunción ventricular izquierda (FEVI del 40%) e insuficiencia cardiaca que fueron tratados con EP o placebo junto a la terapia estándar. Tras un seguimiento de 16 meses se observó una menor mortalidad en el grupo tratado con EP (14,4%) que con placebo (16,7%). La otra variable principal del ensayo, que combinaba la mortalidad cardiovascular con el tiempo hasta un nuevo ingreso hospitalario, también fue menor (26,7% frente al 30%) en el grupo tratado con EP (2).

Dado que aún se desconoce la duración óptima del tratamiento, no se ha establecido si el beneficio observado con EP se debe al tratamiento continuado o si sería derivado del efecto de un rápido comienzo del tratamiento. Los resultados también parecen indicar que podría ser preferible una menor duración del tratamiento en ciertos subgrupos de pacientes (≥ 75 años de edad), ya que el beneficio inicial en cuanto a la mortalidad no se mantiene al continuar el tratamiento con EP (3).

La eficacia del bloqueo de la aldosterona se había observado ya para la espirolactona en el ensayo RALES en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (NYHA III y IV). La EP ha mostrado su eficacia en pacientes con insuficiencia cardiaca tras infarto de miocardio reciente. Ya que no se dispone de datos comparativos de EP frente a espirolactona a largo plazo y en un número suficiente de pacientes, la espirolactona podría considerarse como tratamiento de elección en aquellos que han sufrido infarto de miocardio y presentan insuficiencia cardiaca y mal estado funcional (NYHA III y IV) (4,5).

SEGURIDAD

La incidencia global de reacciones adversas durante el ensayo EPHE-SUS fue muy alta (78,9% con EP; 79,5% con placebo). El principal efecto adverso asociado a EP fue la aparición de hiperpotasemia grave (5,5%) (2), lo que hace imprescindible la vigilancia periódica del potasio (1) y de la función renal de los pacientes durante el tratamiento (4). La espirolactona induce hiperpotasemia con una frecuencia similar, lo cual puede incrementar la mortalidad y la tasa de hospitalización (6,7).

A diferencia del tratamiento con espirolactona la incidencia de ginecomastia (4), impotencia o mastalgia fue similar al placebo (1,2).

La EP está contraindicada en pacientes con niveles de potasio sérico $>5,0$ mmol/l; insuficiencia hepática o renal, moderada o grave; aquellos en tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio, con suplementos de potasio o con inhibidores potentes del CYP3A4 (telitromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir y nefazodona). Si se utiliza con inhibidores débiles o moderados del CYP3A4 (eritromicina, fluconazol, amiodarona, diltiazem, verapamilo o saquinavir), la dosis de EP no debe ser mayor de 25 mg/día. No se recomienda su utilización junto a inductores del CYP3A4 (rifampicina, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, hipérico) (1).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha Técnica de Inspra® Laboratorios Pfizer S.A. (Marzo 2005).
- 2- Pitt 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- U.S. Food and Drug Administration - Center for Drug Evaluation and Research. Application number 21-437/S-002 –Medical Reviews. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/>
- 4- Pitt B et al. The effect of spironolactone on mor-

OTRAS ALTERNATIVAS

En pacientes con infarto de miocardio reciente y manifestaciones de insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular izquierda, el tratamiento con ciertos IECA (captopril, enalapril, ramipril o trandolapril), asociados a diuréticos del asa o tiazídicos en caso de disnea o edemas periféricos, reduce la mortalidad. Los ARA II podrían ser una alternativa a los IECA en caso de intolerancia a estos. Tras estabilizar la insuficiencia cardiaca con el IECA y el diurético, se suelen asociar ciertos betabloqueantes (bisoprolol, carvedilol, metoprolol) que disminuyen la mortalidad y el riesgo de agravamiento. En ocasiones aparece una disnea invalidante que requiere la adición de espirolactona, un antagonista de la aldosterona (8); sin embargo, la espirolactona no ha sido estudiada específicamente en pacientes estables, con disfunción ventricular izquierda y signos clínicos de insuficiencia, los cuales constituyen la indicación expresamente autorizada para EP (1).

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La EP, asociada al tratamiento estándar con betabloqueantes e IECA o ARA II, ha mostrado disminuir de forma modesta la mortalidad en pacientes postinfartados con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca. Se trata de un fármaco con un estrecho margen terapéutico, debido a los potenciales efectos adversos muy graves, y con un gran número de interacciones, al igual que le sucede a la espirolactona. Por ello, habría que vigilar muy estrechamente la función renal y los niveles de potasio en los pacientes con este tratamiento y tenerlo en cuenta a la hora de instaurar cualquier otro.

La EP no ha sido ensayada en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca, con mal estado funcional, que no han sufrido un infarto de miocardio reciente. En estos casos debería utilizarse espirolactona, al presentar una mejor eficacia y un menor riesgo de hiperpotasemia.

idity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 709-17.

- 5- Aggarwal A. Eplerenone in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med 2003; 349: 88-9.
- 6- Juurlink DN et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized Aldactone Evaluation Study. N Engl J Med 2004; 351: 543-51.
- 7- Jessup M. Aldosterone blockade and heart failure. N Engl J Med 2003; 348: 1380-82.
- 8- Éplérénone (Inspra®). Infarctus récent avec insuffisance cardiaque: un me too de la spironolactone. Rev Prescr 2005; 25(267): 805-9.