



## Eplerenona

### 1.- Identificación del fármaco:

<i>Nombre Comercial:</i>	Inspra®, Elecor®
<i>Presentaciones:</i>	Comprimidos de 25 y 50mg E/30 comp E/C 200 comp
<i>Laboratorio:</i>	Pfizer/ Almirall
<i>Precio adquisición:</i>	PVP (IVA incl): 90 € (E/30 comp) Coste al Hospital: PVL+IVA: 354 € (E/200)
<i>Grupo Terapéutico:</i>	C03DA04: Antagonistas de la Aldosterona

### 2.- Solicitud:

Dr. Arizón. Jefe Sección Cardiología. Fecha solicitud: 23 Noviembre 2005.

### 3.- Farmacología

#### Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

Eplerenona está indicado, añadido 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 cardíaca después de un infarto de miocardio reciente (Septiembre 2004).

**Mecanismo de acción:** Eplerenona presenta una selectividad relativa para unirse a los receptores mineralocorticoides humanos recombinantes, comparada con su afinidad por los receptores glucocorticoides humanos recombinantes, receptores androgénicos y de progesterona. Eplerenona impide la unión de la aldosterona, una hormona clave en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que está involucrada en la regulación de la tensión arterial y la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular. Eplerenona ha demostrado producir aumentos sostenidos en la renina plasmática y la aldosterona sérica, debido a la inhibición de la regulación mediante retroalimentación negativa de la aldosterona sobre la secreción de renina. Los consiguientes aumentos en la actividad de la renina plasmática y los niveles circulantes de aldosterona no superan los efectos de eplerenona.

**Posología:** La dosis de mantenimiento recomendada de eplerenona es de 50 mg una vez al día. 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 (ver Tabla 1). En general, la terapia con eplerenona debe iniciarse en los 3-14 días posteriores a un infarto agudo de miocardio. No debe iniciarse el tratamiento con eplerenona en aquellos pacientes con niveles de potasio sérico  $>$  5,0 mmol/L. Se debe medir el potasio sérico antes de iniciar la terapia con eplerenona, en la primera semana y al mes del inicio del tratamiento o del ajuste de dosis. Posteriormente, el potasio sérico se debe valorar periódicamente según necesidad.

#### Farmacocinética:

**Absorción y Distribución:** Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de eplerenona. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan después de aproximadamente 2 horas. Tanto las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) como el área bajo curva (AUC) son proporcionales a la dosis, para dosis de 10 a 100 mg. Se alcanza el estado estacionario en 2 días. La absorción no se ve afectada por los alimentos. Eplerenona se une a las proteínas plasmáticas en un 50% aproximadamente. El volumen aparente de distribución en el estado estacionario está estimado en 50 ( $\pm$ 7) L.

**Metabolismo y Excreción:** El metabolismo de eplerenona está mediado en su mayor parte por el CYP3A4. No se han identificado metabolitos activos en el plasma humano. Se recuperó menos del 5% de la dosis de eplerenona como fármaco inalterado en orina y heces. Después de una única dosis oral del fármaco radiomarcado, aproximadamente un 32% de la dosis se excretó en las heces y aproximadamente un 67% se excretó en la orina. La semivida de eliminación de eplerenona es aproximadamente de 3 a 5 horas. El aclaramiento plasmático aparente es de aproximadamente 10 L/hr.

## 4.- Evaluación de la eficacia

### 4.1.- Ventajas argumentadas por el solicitante

En pacientes con IC con función ventricular disminuida tratados con la terapia estándar que han sufrido IAM, consigue disminución significativa de muerte, muerte súbita y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

### 4.2.- Ensayos Clínicos Comparativos

No se dispone del informe EPAR de la EMEA y sí del informe CEDER de la FDA. Para la indicación evaluada en este informe se dispone de un único ensayo clínico pivotal, el ensayo EPHEBUS, aleatorizado, controlado que compara Eplerenona con Placebo y que se ha publicado en dos artículos, con resultados a los 30 días y a los 16 meses.

*-Información adicional en informe CEDER de la FDA*

[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-437s002\\_Inspra.htm](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-437s002_Inspra.htm)

[http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/21437se1-002\\_inspra\\_lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/21437se1-002_inspra_lbl.pdf)

**Ensayo clínico pivotal EPHEBUS: Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348: 1309 –21.**

#### Breve descripción del ensayo:

**-Diseño:** EC multicéntrico internacional aleatorizado doble ciego frente placebo.

**-Población:** Criterios de inclusión: IAM 3-14 días previo, FEVI $\leq$ 40 %.

Criterios de exclusión: uso de diuréticos ahorradores de potasio, Cr sérica $>$ 0.5mg/dl (220 mmol/L) y K sérico $>$  5,0 mmol/L .

**-Tratamiento:** 3313 placebo, 3319 eplerenona 25 mg/día.

<b>RESULTADOS A LOS 16 MESES</b>					
<b>Referencia: EPHEBUS (Pitt B 2003)</b>					
<b>Variable evaluada en el estudio ( a los 16 meses)</b>	<b>Eplerenona N =3319</b>	<b>Placebo N =3313</b>	<b>RAR(IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNT</b>
<b>Resultados principales:</b>					
-Muerte por cualquier causa	478 (14,4%)	554(16,7%)	2,3%(0,6 a 4,1)	0,008	44 (25-167)
-Muerte por causas cardiovasculares u hospitaliz. por eventos cardiovasculares	885 (26,7%)	993(30,0%)	3,3% (1,1 a 5,5)	0,002	31 (19-91)
<b>Resultados secundarios de interés:</b>					
-Muerte por cualquier causa u hospitalización	1730(52,1%)	1829(55,2%)	3,1% (0,7 a –5,5)	0,02	33 (19-143)
-Muerte por causas cardiovasculares	407(12,3%)	483(14,6%)	2,3% (0,7 a 4,0)	0,005	44 (26-143)
-Hospitalización por eventos cardiovasculares	606(18,3%)	649(19,6%)	1,3 % (-0,6 a +3,2)	ns	No aplicable
<b>Resultados por subgrupos</b> (Resultados extraídos de informe CEDER de FDA y Rev Prescrire Dic 2005)					
Mortalidad todas la causas					
EDAD					
-Edad menor de 75 años	277/2390(11,6%)	315/2236(14,1%)	3,5% (0,6-4,6)	s	41 (3-167)
-Edad igual o >75 años	121/451(26,8%)	137/523(26,3%)	0,4% (-6,0 a +5,1)	ns	No aplicable
OTROS					
-Pacientes no hipertensos	14%	14%	0 %	ns	No aplicable
-Pac. diabéticos sin IC (28 d)	16%	15%	-1%	ns?	No aplicable
-Pac con I renal (CICr <030)	42%	42%	0%	ns	No aplicable
(*) IC 95 % y el NNT se exponen en la tabla sólo si p<0,05					

<b>RESULTADOS A LOS 30 días</b>					
<b>Referencia: EPHEBUS (Pitt B 2005)</b>					
<b>Variable evaluada en el estudio ( a los 30 días)</b>	<b>Eplerenona N =3319</b>	<b>Placebo N =3313</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNT</b>
<b>Resultados principales:</b>					
-Muerte por cualquier causa	107 (3,2%)	153 (4,6%)	1,4% (0,5 a 2,3)	0,004	72 (44-201)
-Muerte por causas cardiovasculares u hospitaliz. por eventos cardiovasculares	287(8,0%)	329 (9,9%)	1,9% (0,5 a 3,3)	0,002	54 (31-201)

**Conclusión de este estudio:** 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.

#### 4.3 Evaluación de organismos independientes

**A nivel nacional: por el Sistema Navarro de Salud, en internet:**

[http://www.cfnavarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/textos/FET\\_2005\\_6.pdf](http://www.cfnavarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/textos/FET_2005_6.pdf)

*"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"*

#### Otros países

-Ver revisión Prescrire publicada en el número de Dic 2005. **Anon: Éplérénone, infarctus récent avec insuffisance cardiaque, un me too de la spironolactone. La Revue Prescrire 2005, 267 : 806-809)**

En IC persistente al tratamiento con IECAs y diuréticos, eplerenona no se ha comparado con espironolactona. Esta ha demostrado su eficacia especialmente en los casos más severos. Eplerenona podría estar reservada eventualmente en pacientes con IC no severa tras IAM reciente, especialmente aquellos <65 años. Su coste es muy superior al de espironolactona.

-Ver revisión UKMi ficha de evaluación **Anon: Eplerenone. UK medicines information service NHS New medicines profile, Dic 2004, 4,14)**

Las conclusiones son similares.

## 5. Evaluación de la seguridad

#### Ficha técnica:

En el estudio sobre la eficacia y supervivencia de eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca post infarto agudo de miocardio (EPHEBUS), la incidencia global de acontecimientos adversos descritos con eplerenona (78,9%) fue similar a placebo (79,5%). El porcentaje de retirada debido a acontecimientos adversos en estos estudios fue de un 4,4% para los pacientes en tratamiento con eplerenona y de un 4,3% para los pacientes que tomaron placebo.

Los efectos indeseables graves y frecuentes en el grupo eplerenona afectan a la hipercalemia grave con un 5,5,% de los pacientes frente a 3,9 % en el grupo placebo. Los efectos adverso gastrointestinales son

mayores en el grupo eplerenona. La ginecomastia en el seguimiento de 16 meses es similar a la del grupo placebo

Los acontecimientos adversos que se describen a continuación, observados en el estudio EPHESUS, son aquellos para los que se sospechó una relación con el tratamiento y que superaron a los del grupo tratado con placebo, o son graves y significativamente más frecuentes que en el grupo tratado con placebo. Los acontecimientos adversos se clasifican por sistema corporal y según su frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: frecuente > 1/100, < 1/10; poco frecuente > 1/1000, < 1/100.

- Trastornos del sistema sanguíneo y linfático *Poco frecuente*: eosinofilia
- Trastornos del metabolismo y nutrición *Frecuente*: hipercalemia. *Poco frecuente*: deshidratación, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiponatremia
- Trastornos psiquiátricos *Poco frecuente*: insomnio
- Trastornos del sistema nervioso *Frecuente*: mareos. *Poco frecuente*: cefalea
- Trastornos cardíacos *Poco frecuente*: fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca izquierda
- Trastornos vasculares *Frecuente*: hipotensión *Poco frecuente*: hipotensión postural, trombosis arterial de miembros inferiores
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos *Poco frecuente*: faringitis
- Trastornos gastrointestinales *Frecuente*: diarrea, náuseas. *Poco frecuente*: flatulencia, vómitos
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. *Poco frecuente*: prurito, aumento de sudoración
- Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo. *Poco frecuente*: dolor de espalda, calambres en los miembros inferiores
- Trastornos renales y urinarios *Frecuente*: función renal anormal
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración *Poco frecuente*: astenia, malestar
- Exploraciones complementarias *Poco frecuente*: aumento de BUN, aumento de creatinina
- Infecciones e infestaciones *Poco frecuente*: pielonefritis

En el estudio EPHESUS, hubo numéricamente más casos de ictus en el grupo de pacientes ancianos (>75 años). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la existencia de ictus en el grupo de pacientes tratados con eplerenona (30) frente al grupo placebo (22).

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de EA presentados en el estudio EPHESUS.

<b>Referencia: EPHESUS (Pitt B 2003)</b>					
<b>Resultados de seguridad: acontecimientos adversos</b>					
<b>Variable de seguridad evaluada en el estudio</b>	<b>Eplerenona (N=3307)</b>	<b>Placebo (N=3301)</b>	<b>RAR (IC 95%) *</b>	<b>P</b>	<b>NNH o NND (IC 95%)*</b>
-Hiperpotasemia grave (>=6 mmol/L)	180/3251(5,5%)	126/3237 (3,9%)	1,6% (0,6- 2,7)	0,002	61 (38-167)
-Hipopotasemia grave (<=3,5 mmol/L)	273/3251 (8,4%)	424/3237(13,1%)	-4,7% (-3,2 a- 6,2)	<0,001	-22 (-17a-32)
-Alteración gastrointestinal	659 (19,9%)	583(17,7%)	2,3% (0,4- 4,1)	0,02	45 (25-250)
-Alteración metabólica o nutricional	568 (17,2%)	635 (19,2%)	-2,1%(0,2-3,9)	0,03	49 (26-500)
Hiperpotasemia	113 (3,4%)	66 (2,0%)	1,4%(0,6 -2,2)	<0,001	-71 (-46a-167)
Hipoglucemia	20 (0,6%)	35 (1,1%)	-0,5%(0,1-1,0)	0,04	194 (100- >1000)
Hipopotasemia	15 (0,5%)	49 (1,5%)	-1,0%(0,6-1,5)	<0,001	98 (67-167)
Hiperuricemia	87 (2,6%)	111 (3,4%)	-0,8%	ns	No aplicable
Alteración en hombres	59 (2,5%)	65 (2,8%)	-0,3%	ns	No aplicable
Ginecomastia	12 (0,5%)	14 (0,6%)	-0,1%	ns	No aplicable
Impotencia	21 (0,9%)	20 (0,9%)	0%	ns	No aplicable
Alteración en mujeres	17 (1,8%)	17 (1,7%)	0,1%	ns	No aplicable
Dolor mamario	1 (0,1%)	3 (0,3%)	-0,2%	ns	No aplicable

(\*) RAR y NNT con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

## 6.- Area económica

**6.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.** Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Medicamento A Eplerenona 50 mg	Medicamento B Espironolactona 25 mg EFG
Precio unitario (PVP+IVA) *	3,0 €	0,08€
Posología	50 mg/día	25 mg/día
Coste día	3,0 €	0,08€
Coste tratamiento completo		
Por año	1095 €	29,2 €
Por mes	90 €	2,4 €
Coste incremental** respecto a la terapia de referencia		
Anual	1066 €	Terapia de referencia
mensual	87,6 €	Terapia de referencia
* Para informes con impacto primaria, valorar precio del medicamento según PVP		
**Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado		

Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%) *	Coste incremental 16 meses (A-B)	CEI (IC95%)
Referencia Pitt B 2003	Principal	Muerte por cualquier causa en seg 16 meses	Placebo	44 (25-167)	(A-B): (1095-0)*16/12= 1.460 €	(A-B) x NNT 64.240 € (36.500 €- 243.820 €)
Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 4.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 6.1						

**Interpretación:** Según los datos de eficacia del ensayo Pitt B 2003, por cada paciente adicional vivo a los 16 meses, el coste adicional estimado es de 64.240 €, aunque también es compatible con un CEI de 36.500 € a 243.820 €.

**6.2. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.**

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente (10 días de tto)	NNT	Impacto economico anual	Unidades de eficacia anuales
A	B	C	A x B	A/C
100	+ 30€	44	3000 €	Aprox 2

**Interpretación.** Se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de 100 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de **3.000** euros. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio será de aprox 2 pacientes más, con supervivencia al cabo de 16 meses ( suponiendo resto del tiempo en tratamiento ambulatorio, coste no valorado, ver apartado 7.4)

El coste anual adicional para el hospital: No relevante

### 6.3. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

Suponiendo que sólo se emplea en la indicación actualmente aprobada, es decir “añadido a terapia estándar (**diuréticos + IECAs+ betabloqueantes**), en pacientes estables con disfunción ventricular izquierda (**FEVI ≤ 40 %**) y signos clínicos de IC después de un IAM reciente (**3-14 días, media 7 días**).

#### Escenarios:

1-Todos los pacientes con la indicación pasan a Eplerenona, 100 pacientes al año

2-Sólo pasan los que hacen efectos secundario, ejemplo un 5 %

ESTIMACIÓN DEL IMPACTO EN EL ÁREA				
Medicamento	PVP unidad	Dosis día (DDD)	Coste DDD	Diferencia coste DDD
Espironolactona 25 mg	0,08 €	25 mg	0,08 €	2,92 €
Eplerenona 50 mg	3,0 €	50 mg	3,0 €	
IMPACTO ECONOMICO DE SUSTITUIR A POR B				
Total de DDD B durante año: 365x100=36.500 (N) . Diferencia de coste por DDD: 2,92 € (d)				
Impacto económico en 1 año de la sustitución total: N x d = 106.580 €				
Impacto económico en 1 año de la inducción de un 5%: (Nxd) x 5 % = 5.329 €				

Resultados de los escenarios:

1-Todos pasan a Eplerenona, ejemplo 100 pacientes al año, 106.580 € adicionales

2- Sólo pasan los que hacen efectos secundarios ejemplo un 5 %: 5.329 € adicionales

Este escenario no contempla el empleo de eplerenona en hipertensión arterial, indicación no aprobada ni evaluada en este informe.

## 7.- Lugar en terapéutica.

Para el posicionamiento deben valorarse, mediante comparación indirecta, Eplerenona y Espironolactona. Con Espironolactona se dispone del estudio RALES y con Eplerenona el estudio EPHEBUS.

Comparación indirecta Eplerenona y Espironolactona (I)		
Características de los pacientes estudiados		
Caracteres basales de los pacientes	ESTUDIO RALES Espironolactona	ESTUDIO EPHEBUS Eplerenona
	Insuficiencia cardíaca crónica grave	Infarto de miocardio reciente
NYHA I	0 %	29,1%*
NYHA II	0,4-0,5 %	52 %
NYHA III	69-72%	16,5%
NYHA IV	27-31%	1,5%
FEVI	25 % (+- 7%)	33 % (+-6%)

#### COMENTARIOS PARA UNA COMPARACIÓN INDIRECTA

**FEVI:** -El RALES incluye pacientes con FEVI ≤ 35%, mientras que el EPHEBUS tiene pacientes con FEVI ≤ 40%. En ese 5% de diferencia caben muchos pacientes. Es más, la población del RALES tiene una FEVI media de 25%, frente a 33% en el EPHEBUS. Un 8% de diferencia.

**IC:** El RALES exige como criterio de inclusión una puntuación en la escala NYHA de III-IV. En EPHEBUS encontramos clases I-IV. Es sorprendente que se permitiera que pacientes de clase III y IV entrasen en el estudio a poder recibir placebo, cuando por el estudio RALES deberían recibir Espironolactona.

También es de destacar que en el RALES se incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) severa por IM ya que más del 50% de los pacientes del RALES tienen IC por causas isquémicas. Entre los criterios de exclusión está la angina inestable, pero no angina estable ni infarto, por tanto buena parte de los pacientes del RALES tendrían IC severa por infarto. En el análisis por subgrupos, se observa que los pacientes con IC severa por causa isquémica también se benefician del tratamiento.

Por tanto las poblaciones son diferentes en general, pero hay muchos subgrupos que sí son comparables.

#### Comparación indirecta Eplerenona y Espironolactona (II)

<b>Resultados de eficacia</b>					
<b>ESTUDIO EPHEBUS</b> <i>Variable evaluada en el estudio</i> Resultados a 16 meses:	<b>Grupo tratado con eplerenona</b> <b>N =3319**</b>	<b>Grupo placebo</b> <b>N =3313**</b>	<b>Riesgo absoluta del riesgo (RAR) o dif absoluta de riesgo (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>
-Muerte por cualquier causa	14,4% (13,2%-15,6%)	16,7% (15,5%-18,0%)	2,3%(0,6 a 4,1)	0,008	44 (25-167)
-Muerte por causas cardiovasculares	12,3% (11,1%-13,4%)	14,6% (13,4%-15,8%)	2,3% (0,7 a 4,0)	0,005	44 (26-143)
-Hospitalización por eventos cardiovasculares	18,3% (16,9%-19,6%)	19,6% (18,2%-20,9%)	1,3 % (-0,6 a +3,2)	0,09	No aplicable
<b>ESTUDIO RALES</b> <i>Variable evaluada en el estudio</i> Resultados a 24 meses	<b>Grupo tratado con espirolactona</b> <b>N =822**</b>	<b>Grupo placebo</b> <b>N =841**</b>	<b>Riesgo absoluta del riesgo (RAR) o dif absoluta de riesgo (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>
-Muerte por cualquier causa	34,5%(31,3%-37,8%)	45,9%(42,5%-49,2%)	11,3% (6,7a 16,0)	s	9 (7-15)
-Muerte por causas cardiovasculares	29,9%(26,8%-33,1%)	38,9%(35,6%-42,2%)	9,0% (4,4 a 13,5)	s	12(8 -23)
-Hospitalización por eventos cardiovasculares	45,9%(42,5%-49,3%)	53,3%(49,9%-56,5%)	7,4% (2,6-12,2)	s	14(9-39)

### COMENTARIOS PARA UNA COMPARACIÓN INDIRECTA

-Los grupos placebo de ambos estudios tienen una mortalidad muy diferente y sus IC 95 % no se solapan, por tanto las poblaciones estudiadas en ambos estudios no son poblaciones equivalentes. En el estudio RALES, los pacientes serían más graves, y el efecto de la espirolactona medido en forma de RAR y NNT es muy superior al efecto de la eplerenona en el EPHEBUS.

-En cuanto a perfil de seguridad, más riesgo de hipercalemia grave con eplerenona, lo que obliga a un seguimiento estricto y más riesgo de ginecomastia a largo plazo con espirolactona.

Si observamos los subgrupos dentro de la mortalidad global tenemos:

- 1.-Son dudosos los beneficios de eplerenona en mujeres, pacientes sin hipertensión previa o con presión del pulso <45mmHg.
- 2.- En pacientes con IAM+IC y FEVI 35-40%, la administración de eplerenona no ha mostrado una reducción de riesgo apreciable. En éstos es fundamental optimizar la terapia de la cardiopatía isquémica (betabloqueante+IECA o ARA-II+antiagregante+estatina si procede)
- 3.- Los pacientes con IAM+IC y FEVI <35%, que presentan NYHA III-IV deben ser tratados con Espironolactona, pues la diferencia frente a placebo es de 11 puntos, mucho mejor que la de Eplerenona.
- 4.- Los pacientes con IAM+IC y FEVI <35%, que presentan buen estado funcional (NYHA I-II) podrían beneficiarse del tratamiento con eplerenona, asegurándose previamente de que reciben una terapia optimizada de la cardiopatía isquémica (betabloqueante, IECA o ARA-II, antiagregante y estatina si precisa), y controlando los niveles de potasio.

## 8.- Conclusiones

- Eplerenona es un nuevo bloqueante de la aldosterona, que está indicado, añadido a la terapia estándar incluyendo beta-bloqueantes, para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes estables con disfunción ventricular izquierda (FEVI ≤ 40 %) y signos clínicos de insuficiencia cardiaca después de un infarto de miocardio reciente
- Los resultados de disminución de mortalidad se han conseguido en pacientes con IAM 3-14 días previo, FEVI≤40 %, y comprado frente a placebo, no frente a espirolactona, que había demostrado su eficacia en el estudio RALES
- En él, los pacientes con IAM+IC y FEVI <35% obtienen un beneficio importante del tratamiento con espirolactona, NYHA III-IV. El beneficio de eplerenona en estos grupos es menor que el que conseguía espirolactona. El beneficio de eplerenona estaría en aquellos pacientes con IAM+IC y FEVI <35%, NYHA I-II. Sin embargo eplerenona no se ha comparado con espirolactona en este subgrupo de pacientes (NYHA I-II), sino frente a placebo. Espironolactona no se estudió en esos pacientes en el RALES. En los pacientes en que se estudió (NYHA III-IV) fue, comparativamente,

más eficaz y mejor que eplerenona, por lo que podríamos pensar que el comparador de eplerenona (placebo) en esos otros pacientes no ha sido el adecuado, y espironolactona debería seguir siendo la terapia estándar. Si bien es cierto que Espironolactona no tiene estudios en esa población, en realidad viene siendo la terapia utilizada.

- En cuanto a perfil de seguridad, más riesgo de hipercalemia grave con eplerenona, lo que obliga a un seguimiento estricto y más riesgo de ginecomastia a largo plazo con espironolactona.
- El coste es irrelevante para el Hospital, pero en atención primaria sí sería muy importante si no se restringe su utilización.
- La CFT acuerda incluir Eplerenona en la Guía del Hospital, restringiéndolo al tratamiento de pacientes estables con disfunción ventricular izquierda (FEVI  $\leq$ 35%) y signos clínicos de insuficiencia cardiaca, clase NYHA I-II, después de un infarto de miocardio reciente. El S<sup>o</sup> de Farmacia acordará con el Servicio de Cardiología las medidas de difusión de este acuerdo para evitar el uso indiscriminado de este medicamento en lugar de la Espironolactona, y el establecimiento de un indicador de la tasa de prescripción en recetas de espironolactona/eplerenona como uno de los objetivos del servicio de Cardiología.

## 8.- Bibliografía

1. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309 –21. (Estudio EPHEBUS)
2. Pitt B, White H, Nicolau J et al ,Eplerenone Reduces Mortality 30 Days After Randomization Following Acute Myocardial Infarction in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure JACC Vol. 46, No. 3, 2005:425–31
3. Informe CEDER de la FDA  
[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-437s002\\_Inspra.htm](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-437s002_Inspra.htm)  
[http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/21437se1-002\\_inspra\\_lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/21437se1-002_inspra_lbl.pdf)
4. Antman et al., Management of Patients With STEMI: Executive Summary ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary J Am Coll Cardiol 2004;44:671-719
5. Evaluación eplerenona Sistema Navarro de Salud, en internet:  
[http://www.cfnavarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/textos/FET\\_2005\\_6.pdf](http://www.cfnavarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/textos/FET_2005_6.pdf)
6. Ficha técnica Inspra. Pfizer.
7. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: N Engl J Med 1999 Sep 2; 341 (10): 709-17). Estudio RALES
8. Anon: éplérénone, infarctus récent avec insuffisance cardiaque, un me too de la spironolactone. La Revue Prescrire 2005, 267 : 806-809)
9. Anon: Eplerenone. UK medicines information service NHS New medicines profile, Dic 2004, 4,14)