

¿Con qué drogas deben ser asociados los antialdosterónicos?

Coordinadores

Álvaro Sosa Liprandi¹, María Inés Sosa Liprandi², Melina Huerín³, Felipe Martínez⁴

Panelistas

José Luis Cacharrón⁵, Hernán Provera⁶, Cristian Mastantuono⁷, Mario Racki⁸, Oscar Montaña⁹, Patricia Blanco¹⁰, Carlos González¹¹, Norberto Vulcano¹², Jorge Aiub¹³, Iván Sánchez Brandán¹⁴

Resumen

El bloqueo de los efectos adversos del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) ha sido un foco importante en el desarrollo de drogas para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en los últimos 30 años. Los niveles plasmáticos de aldosterona disminuyen en forma transitoria luego del inicio del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y se ha demostrado que la aldosterona ejerce efectos adversos sobre el sistema cardiovascular en forma independiente de la angiotensina II. En dos reuniones consecutivas 50 líderes de opinión se reunieron para discutir en forma crítica la evidencia actualmente disponible. El presente documento sintetiza las conclusiones que surgieron por consenso de la mesa: “¿Con qué drogas deben ser asociados los antialdosterónicos?” El tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca congestiva ha cambiado significativamente en los últimos años. Sin embargo, muchos efectos adversos han sido reportados con las diferentes asociaciones utilizadas en la actualidad, no sólo para el tratamiento de la disfunción sistólica ventricular izquierda; sino también, para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica refractaria. Entre ellos el más importante es la hiperkalemia al modificar farmacológicamente el eje neurohumoral del SRAA. En la actualidad, asociaciones farmacológicas positivas y negativas son observadas en el grupo de fármacos antialdosterónicos, pudiéndose clasificar las interacciones con fármacos cardiovasculares y no cardiovasculares.

Insuf Card 2013;(Vol 8) 3: 134-141

Palabras clave: Bloqueo aldosterónico - Interacciones farmacológicas - Espironolactona - Eplerenona

Correspondencia: Dra. María Inés Sosa Liprandi.

Investigación Cardiovascular. Sanatorio Güemes. Francisco Acuña de Figueroa 1240.

CP: C1180AAX. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

E-mail: misosaliprandi@arnet.com.ar Teléfono: (54-11) 49598200 - interno 8652.

¹ Médico cardiólogo. Jefe del Servicio de Cardiología. Sanatorio Güemes. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Director Médico. Instituto Cardiovascular Lezica. San Isidro. Buenos Aires. República Argentina.

² Médica cardióloga. Coordinadora de Investigación Cardiovascular. Sanatorio Güemes. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

³ Médica cardióloga. Jefa de Cardiología del Instituto Cardiovascular Lezica. San Isidro. Buenos Aires. República Argentina.

⁴ Médico cardiólogo. Director del Instituto DAMIC/Fundación Rusculleda. Córdoba. República Argentina.

⁵ Médico cardiólogo. Servicio de Cardiología. Jefe de Ecocardiografía. Policlínica Bancaria. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Prof. Adjunto de Cardiología. Curso Superior de Médico Cardiólogo Universitario. Universidad del Salvador. Ciudad de Buenos Aires. Rep. Argentina.

⁶ Médico cardiólogo. Servicio de Cardiología. Sanatorio Güemes. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Instituto Cardiovascular Lezica. San Isidro. Buenos Aires. República Argentina.

⁷ Médico cardiólogo. Servicio de Cardiología. Sanatorio Güemes. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

⁸ Médico cardiólogo. Coordinador del Servicio de Cardiología. Sanatorio Güemes. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

⁹ Médico cardiólogo. Sección de Ecocardiografía y Doppler Cardíaco. Hosp. Nac. Prof. “Dr. Alejandro Posadas”. Morón. Buenos Aires. Rep. Argentina.

¹⁰ Médica cardióloga. Coordinadora de Unidad Coronaria. Hospital Naval. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

¹¹ Médico cardiólogo. Sanatorio Mater Dei. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

¹² Médico cardiólogo. Coordinador del área de Cardiología y Trasplante Cardíaco. Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad de Buenos Aires. Rep. Argentina.

¹³ Médico cardiólogo. Servicio de Cardiología. Clínica Médica San Isidro. San Isidro. Buenos Aires. República Argentina.

¹⁴ Médico cardiólogo. Hospital Británico de Buenos Aires. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Recibido: 08/02/2013

Aceptado: 07/06/2013

Summary

What drugs should be associated antialdosterone drugs?

Blocking the adverse effects of the rennin-angiotensin system has been a major focus of drug development for the treatment of cardiovascular disease over the last 30 years. Plasma aldosterone levels are only transiently decreased suppressed after the initiation of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors treatment and has been shown that aldosterone causes adverse effects on the cardiovascular system independent of angiotensin II. In two consecutive meetings, 50 experts critically reviewed the available evidence. The present document reflects the consensus of the subject: "What drugs should be associated antialdosterone drugs?" Pharmacological treatment of congestive heart failure has changed significantly in recent years. However, many adverse effects have been reported with different associations currently used not only for the treatment of left ventricular dysfunction, but also for the treatment of refractory arterial hypertension. Among them the most important is the hyperkalemia to modify pharmacologically neurohumoral axis of the renin-angiotensin-aldosterone system. At present positive and negative drug associations are observed in a group of drugs aldosterone can be categorized interactions with cardiovascular and non-cardiovascular drugs.

Keywords: Blocking aldosterone - Drug interactions - Spironolactone - Eplerenone

Resumo

¿O que as drogas devem ser associados os antialdosterónicos?

O bloqueio dos efeitos adversos do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) tem sido o foco principal do desenvolvimento de drogas para o tratamento de doença cardiovascular nos últimos 30 anos. Os níveis plasmáticos da aldosterona temporariamente diminuem depois de início do tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e tem mostrado-se que a aldosterona ter efeitos adversos sobre o sistema cardiovascular independente da angiotensina II. Em duas reuniões consecutivas, 50 líderes de opinião se reuniram para discutir criticamente as evidências atuais. O presente documento reflete o consenso sobre o assunto: "O que as drogas devem ser associados os antialdosterónicos?" O tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca congestiva mudou significativamente nos últimos anos. No entanto, muitos efeitos adversos têm sido relatados com diferentes associações atualmente utilizados não só para o tratamento da disfunção ventricular esquerda, mas também para o tratamento de hipertensão refratária. Entre eles, o mais importante é o hipercalemia ao modificar farmacologicamente eixo neuro-humoral do SRAA. Atualmente, as associações de drogas positivas e negativas são observadas num grupo de drogas de aldosterona pode ser categorizadas interações com drogas cardiovasculares e não cardiovasculares.

Palavras-chave: Bloqueio da aldosterona - Interações medicamentosas - Espironolactona - Eplerenone

Introducción

La creciente información disponible acerca del rol de la inhibición de la aldosterona en diferentes escenarios clínicos motivó la realización del presente consenso. Con este objetivo, cincuenta líderes de opinión fueron convocados y participaron activamente. La primera reunión se realizó el 24 de Noviembre de 2010 en el Instituto Cardiovascular Lezica de Buenos Aires, siendo coorganizada por esta Institución junto al Instituto DAMIC de Córdoba e Idea Médica de Buenos Aires. Los participantes revisaron y discutieron en forma crítica la información disponible, distribuyéndose en 5 mesas que abordaron los siguientes temas: a) rol del bloqueo aldosterónico en la insuficiencia cardíaca post infarto agudo de miocardio, b) en la insuficiencia cardíaca crónica, c) en el tratamiento de la hipertensión arterial refractaria y en estados de hiperaldosteronismo, d) con qué drogas

conviene asociar los antialdosterónicos y, finalmente, e) cómo monitorear el bloqueo antialdosterónico en forma crónica.

Cada coordinador de mesa presentó las conclusiones discutiéndose las mismas en forma abierta con el objeto de alcanzar un consenso de opinión de todos los participantes. Con posterioridad se elaboró un documento preliminar, el cual fue presentado para su aprobación en una segunda reunión. En esa oportunidad, se incorporó al documento nueva información de aparición reciente.

Interacciones farmacológicas

El tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca congestiva ha cambiado significativamente en los últimos años. Sin embargo, muchos eventos adversos serios y no serios han sido reportados con las diferentes asociaciones

utilizadas en la actualidad, no sólo para el tratamiento de la disfunción sistólica ventricular izquierda; sino también, para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica resistente. Entre ellos el más importante es la hiperkalemia. Antiguamente, con la asociación de diuréticos y digitálicos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, el evento adverso más frecuente de observar era la hipokalemia¹.

Últimamente, han aparecido drogas que modifican el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que cuando se asocian a otros fármacos interactúan con ellos y los eventos adversos serios y no serios suelen aparecer en el tratamiento tanto de la insuficiencia cardíaca como en la hipertensión arterial, al modificar farmacológicamente el eje neurohumoral.

De esta manera podemos observar en la actualidad asociaciones farmacológicas positivas y negativas en este grupo de drogas que hoy nos ocupa y que son los fármacos antialdosterónicos, pudiéndose clasificar las interacciones con fármacos cardiovasculares y no cardiovasculares.

Rangos de riesgo de interacciones medicamentosas

Existen varios *rangos de riesgo de interacciones medicamentosas*, desde un punto de vista farmacológico que son:

- A. Ninguna interacción conocida. Los datos hasta la actualidad no han demostrado interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas entre drogas específicas.
- B. Ninguna acción necesaria. Los datos han demostrado que las drogas específicas pueden interactuar entre sí, pero con poca o ninguna evidencia clínica resultante de su uso concomitante.
- C. Requiere monitoreo de la terapia farmacológica. Los datos demostraron que las drogas específicas, interactúan entre sí de una manera clínicamente significativa. El uso concomitante de estos dos fármacos trae usualmente riesgos, que deben monitorizarse y puede ser necesario realizar ajustes de dosis de uno o de ambos agentes en determinados pacientes.
- D. Se debe considerar la modificación de la terapia concomitante. Los datos han demostrado que ambas drogas interactúan entre sí de una forma clínicamente significativa mayor y deben considerarse cambios en ambos fármacos.
- X. Esta combinación debe ser evitada ya que por diversos motivos su asociación está contraindicada.

Indicadores de severidad de la interacción

También se deben considerar *los indicadores de severidad de la interacción* que pueden ser clasificados en diferentes grados:

- **Menor:** los efectos de las drogas asociadas son consideradas tolerables y no necesitan intervención

médica.

- **Moderada:** los efectos de las drogas asociadas necesitan intervención médica.
- **Mayor:** los efectos de las drogas asociadas pueden provocar muerte, hospitalización, daño permanente o falla terapéutica.

Tiempo del comienzo de los eventos adversos

Es necesario tener en cuenta también *el comienzo de los eventos adversos producidos por la asociación de los fármacos* en una determinada patología, así estos pueden ser clasificados en:

- **Inmediato:** 0 a 12 horas.
- **Rápido:** 12 a 72 horas.
- **Lento:** más de 72 horas.

Rango de confiabilidad

También es necesario mencionar *el rango de confiabilidad* de la asociación farmacológica:

- **Excelente:** más de dos casos documentados correctamente reportados.
- **Buena:** menos de dos casos documentados correctamente reportados.
- **Mala:** menos de dos casos con asociaciones farmacológicas reportados teóricamente adecuados.
- **Pobre:** menos de dos casos reportados, pero sin evidencia adecuada.

Grados de asociaciones farmacológicas

Luego de esta introducción general, respecto a las asociaciones farmacológicas, mencionaremos los diferentes grados de asociaciones de los fármacos antialdosterónicos con drogas cardiovasculares y no cardiovasculares de uso frecuente en la práctica clínica-cardiológica diaria.

1.- Interacciones de eplerenona con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II

Rango de riesgo: C, es decir, requiere monitoreo de la terapia de asociación.

Severidad: moderada

Rango de confiabilidad: bueno.

Tipo de interacción: desarrollo de hiperkalemia, con un potasio sérico > 5,5 meq/L.

Se observó un 38 % de hiperkalemia, cuando se asocia eplerenona (200 mg/día) con enalapril (10 mg/día). Sólo se observó un 17% en la incidencia de hiperkalemia con el uso de enalapril (10 mg/día) como monoterapia, generalmente, en diabéticos con microalbuminuria.

Sabemos que la actividad del SRAA se correlaciona con hipertrofia ventricular izquierda y mayor riesgo cardiovascular.

El estudio *4E-Left Ventricular Hypertrophy Study*² comparó el uso de eplerenona como monoterapia y enalapril

también como monoterapia y su asociación en pacientes portadores de hipertensión arterial. Este estudio randomizado doble ciego de 9 meses de duración, incluyó pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda, que fueron randomizados a eplerenona 200 mg/día o a enalapril 40 mg/día o a eplerenona 200 mg/día y enalapril 10 mg/día asociados. Si los valores de presión arterial (presión arterial diastólica >90 mm Hg) no se controlaban en la semana 8 se adicionaba amlodipina 10 mg/día o hidroclorotiazida 12,5-25 mg/día.

Se excluyeron los pacientes con un potasio sérico <3,0 meq/L, potasio sérico >5,0 meq/L, creatinemia plasmática >1,5 mg/dL en varones y >1,3 mg/dL en mujeres. La hipertrofia ventricular izquierda fue determinada por electrocardiografía (índices de Sokolow-Lyon), eco-Doppler cardíaco (masa ventricular izquierda) y resonancia magnética nuclear. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fue determinada por eco-Doppler cardíaco (método de Simpson) y fueron incluidos los pacientes que presentaron un valor de la misma igual o mayor al 40%.

Los eventos adversos fueron: tos seca, observada en 10 pacientes con enalapril como monoterapia, 2 pacientes con eplerenona como monoterapia y 3 pacientes cuando se utilizó la asociación de eplerenona con enalapril en las dosis mencionadas.

Los resultados de este estudio demostraron una mayor reducción de la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes tratados con enalapril como monoterapia que con la asociación de eplerenona y enalapril. En todos los grupos la disminución de la presión arterial fue la adecuada, lográndose las metas ideales.

La microalbuminuria se redujo tanto en el grupo de ambos fármacos como monoterapia, como cuando el enalapril se asoció a la eplerenona.

La reducción de la angiotensina II y la acción antialdosterónica de la eplerenona aumentaron la actividad oxidativa dependiente de la NADH/NAPPH, que demostró ser de gran importancia en la inducción de la hipertrofia ventricular izquierda. Tanto la angiotensina II como la aldosterona aumentan la concentración intracelular de calcio, lo que conduciría a una hipertrofia del miocito. La aldosterona puede aumentar el número de receptores de la angiotensina II del tipo AT1 y la actividad de la renina plasmática.

Datos tomados del estudio *LIFE (Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study: a randomised trial against atenolol)* sugieren que el bloqueo de los receptores de la angiotensina II reduce la morbimortalidad cardiovascular y la hipertrofia ventricular izquierda, independientemente de los efectos sobre la hipertensión arterial³. Lo mismo ocurre con el bloqueo de los receptores mineralocorticoides en la hipertrofia ventricular izquierda y la albuminuria, de ahí el sinergismo de suma entre los inhibidores de la enzima convertidora y los antialdosterónicos.

Tanto el estudio *RALES (Randomized Aldactone Evalua-*

tion Study) como el *EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study)* han demostrado que el uso de los fármacos antialdosterónicos mejora la capacidad funcional en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y severo deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo^{4,5}. La asociación de los antialdosterónicos con beta bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II y los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina tipo II pueden provocar hiperkalemia. En pacientes con un filtrado glomerular (FG) estimado mayor o igual a 60 ml/min/1,73 m², las alteraciones en el potasio sérico fueron menores, pero en pacientes con un FG menor o igual 60 ml/min/1,73 m², las alteraciones con elevación en el potasio sérico fueron observadas, y por lo tanto, el mismo debe ser monitorizado en forma estricta.

Existen muchos mecanismos probables de los efectos beneficiosos de los antialdosterónicos en pacientes con insuficiencia cardíaca y deterioro de la FEVI, como: aumento en las reservas oxidativas y disminución de la formación de radicales libres, aumento en la biodisponibilidad de óxido nítrico y mejoría de la disfunción endotelial, disminución de la fibrosis, de la hipertrofia miocárdica y del remodelado ventricular, disminución de la activación del sistema nervioso autónomo simpático, disminución de la expresión de los canales de calcio, disminución de la apoptosis miocárdica, como también un aumento de la excreción de sodio y disminución del volumen plasmático.

En un reciente meta-análisis de Ezekowicz y Mc Alister sobre 19 estudios randomizados que incluyeron 10.807 pacientes con insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca post-infarto agudo de miocardio, se administraron fármacos antialdosterónicos contra placebo, demostrándose una disminución del 20% en la mortalidad por todas las causas⁶. Estos resultados estuvieron asociados con un aumento del 2,9% de aparición de hiperkalemia, con una dosis mayor a 50 mg/día de espironolactona o eplerenona. Este meta-análisis también demostró una disminución de la morbimortalidad total, cuando los antialdosterónicos se asociaron a inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II o a antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina tipo II; pero también, se demostró un aumento significativo en la aparición de hipotensión arterial sintomática, hiperkalemia y disfunción sexual.

Es importante mencionar que un aumento en los niveles de aldosterona séricos post-infarto de miocardio predicen un aumento en la mortalidad, independientemente, de la presencia de insuficiencia cardíaca; hecho que sugiere que los fármacos antialdosterónicos, en especial la eplerenona, serían de gran utilidad en reducir la morbimortalidad antes de que la insuficiencia cardíaca se desarrolle, sobre todo en pacientes con historia previa de hipertensión arterial sistémica, sugiriendo una *up-regulation* de los receptores mineralocorticoides en pacientes con antecedentes de hipertensión arterial⁷.

Los antialdosterónicos demostraron un efecto beneficioso en reducir la presión arterial, la hipertrofia ventricular izquierda, la microalbuminuria y fueron particularmente efectivos en pacientes con hipertensión arterial resistente.

2.- Interacciones de eplerenona con antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II

Rango de riesgo: C, es decir, requiere monitoreo de la terapia farmacológica.

Severidad: moderada.

Rango de confiabilidad: bueno.

Mecanismo de la interacción: el uso de eplerenona asociado a antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II aumenta la incidencia de hiperkalemia.

Efecto adverso: la hiperkalemia

Es por todos conocido que los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina tipo II, los inhibidores de la enzima convertidora y los antialdosterónicos se utilizan como monoterapia o asociados entre sí para el tratamiento de la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca con severo deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo, post-infarto de miocardio, en pacientes con alto riesgo cardiovascular y en pacientes con diabetes mellitus para retrasar la aparición de insuficiencia renal y para la reducción de la proteinuria.

Pero, el uso combinado de estos fármacos puede provocar hiperkalemia, siendo muchas veces subestimada médicamente.

En la actualidad, las causas más frecuentes de la hiperkalemia son¹:

a. Aumento de la liberación de K⁺ desde las células

- * Pseudohiperkalemia (trauma mecánico durante la punción venosa).
- * Acidosis metabólica.
- * Déficit de insulina.
- * Aumento del catabolismo celular.
- * Ejercicio.
- * Bloqueantes beta adrenérgicos.
- * Otros (sobredosis de digital, parálisis periódica hiperkalémica, succinilcolina).

b. Aumento del aporte

- * En soluciones parenterales.
- * Ingesta oral en jugos y suplementos orales de potasio.

c. Disminución de la excreción de potasio

- * Insuficiencia renal.
- * Disminución del volumen circulante efectivo.
- * Hipoaldosteronismo hiporreninémico (ATR-IV).
- * Fármacos. Entre ellos mencionaremos:
 - Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II.

- Bloqueadores de los receptores AT1 de angiotensina II.
- Espironolactona.
- Eplerenona.

Asociar fármacos antialdosterónicos a un paciente que está recibiendo crónicamente inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II o antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II tiene una justificación: estos fármacos no suprimen la producción de aldosterona en forma completa y permanente, fenómeno denominado “escape de aldosterona”. De ahí que la asociación de inhibidores de la enzima convertidora o antagonistas de los receptores de la angiotensina tipo II a fármacos antialdosterónicos sea una asociación beneficiosa en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada⁸, efecto confirmado por el estudio *RALES*; pero el riesgo de esta asociación es la hiperkalemia, que alcanzó un 2% en este estudio y en el *EPHESUS*^{4,5} un 5,5 %. En el estudio *VALIANT (Valsartan In Acute myocardial infarction: valsartan en el infarto agudo de miocardio)* la incidencia de hiperkalemia en pacientes tratados con valsartan o captopril como monoterapia y la asociación valsartan más captopril fue del 1,4%; 1% y 1,4%; respectivamente⁹.

La baja incidencia de este efecto adverso, la hiperkalemia, en los ensayos clínicos puede ser atribuida a la selección de pacientes de bajo riesgo de desarrollar hiperkalemia, a los controles más frecuentes del potasio sérico y de la creatinina plasmática. Después del estudio *RALES*, hubo una mayor tasa de hiperkalemia y mayor morbimortalidad por esta causa (potasio sérico >5,1 meq/L)¹.

En pacientes ambulatorios, la incidencia de hiperkalemia con la asociación de antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II más antialdosterónicos fue del 11% y del 38%, respectivamente, en pacientes hospitalizados. Los grupos más sensibles de desarrollar hiperkalemia son los de pacientes mayores de 70 años de edad, diabéticos o con un FG <30 ml/min/1,73m².

También, se ha demostrado que candesartan, telmisartan, olmesartan y valsartan no se metabolizan en el hígado por el sistema de la citocromo P450. Losartan utiliza sí este sistema y también a su isoenzima hepática CYP3A4, que es la misma isoenzima que utilizan los fármacos antialdosterónicos, por lo que losartan asociado a espironolactona o eplerenona tienen mayor posibilidad de desarrollar hiperkalemia que otros antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II. Se ha demostrado también que candesartan asociado a espironolactona, en comparación con el candesartan como monoterapia, es mucho más beneficioso en la mejoría de la función ventricular izquierda. También, con esta asociación farmacológica se observó una disminución del péptido natriurético tipo B (BNP), disminución de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo, mejoría del remodelado y también mejoría en la función diastólica ventricular izquierda⁸.

¿Cuál sería el fármaco ideal para asociar a un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II y un bloqueante beta adrenérgico en la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica ventricular izquierda: un antagonista de los receptores AT1 de la angiotensina II o un fármaco antialdosterónico?

Tanto en el estudio *RALES* como en el *EPHESUS*, se observó una disminución del riesgo de mortalidad total del 30% y del 15%, respectivamente. En ambos estudios, se observó hiperkalemia pero en el *RALES* menos de la esperada por la baja cantidad de diabéticos reclutados (Figura 1).

Podríamos concluir que la utilización de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II o antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II como monoterapia es muy beneficioso, como así también la asociación de un inhibidor de la enzima convertidora con un antagonista de los receptores AT1 de la angiotensina II o con antialdosterónicos. También, es útil un antagonista de los receptores de la angiotensina tipo II o un antialdosterónico como sustituto de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II. De todos modos la asociación de estos tres fármacos puede conducir a una disminución significativa de la presión arterial y a un aumento en las concentraciones séricas de potasio con mayor frecuencia⁸.

3.- Interacciones de eplerenona con fármacos bloqueantes beta adrenérgicos (carvedilol, bisoprolol y nebivolol)

Rango de riesgo: B, es decir, no necesita una determinada intervención médica.

Severidad: menor.

Rango de confiabilidad: bueno.

Tipo de interacción: potenciación del efecto hipotensor y aparición con baja frecuencia de hiperkalemia.

4.- Interacciones de la eplerenona con digitálicos

Rango de riesgo: C, es decir, que se requiere de un monitoreo de la terapia combinada.

Severidad: moderada.

Rango de confiabilidad: bueno.

La espironolactona y/o sus metabolitos pueden interferir con los métodos para determinar la concentración plasmática de digoxina; también, pueden disminuir el *clearance* renal de digoxina. Así la espironolactona puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina y también puede disminuir la absorción intestinal de la misma.

5.- Interacciones de eplerenona con diuréticos tiazídicos

Rango de riesgo: B, es decir, no es necesario tomar ninguna acción específica.

Severidad: leve.

Riesgo de confiabilidad: bueno.

Tipo de interacción: el uso concomitante de diuréticos tiazídicos como la hidroclorotiazida con fármacos antialdosterónicos pueden potenciar el efecto hipotensor de ambos. También evita el fenómeno de escape de aldosterona, disminuye la hiperactividad del sistema nervioso simpático preferentemente en pacientes con edad >60 años¹⁰. Hay algunas evidencias del efecto beneficioso de los antialdosterónicos en relación a los

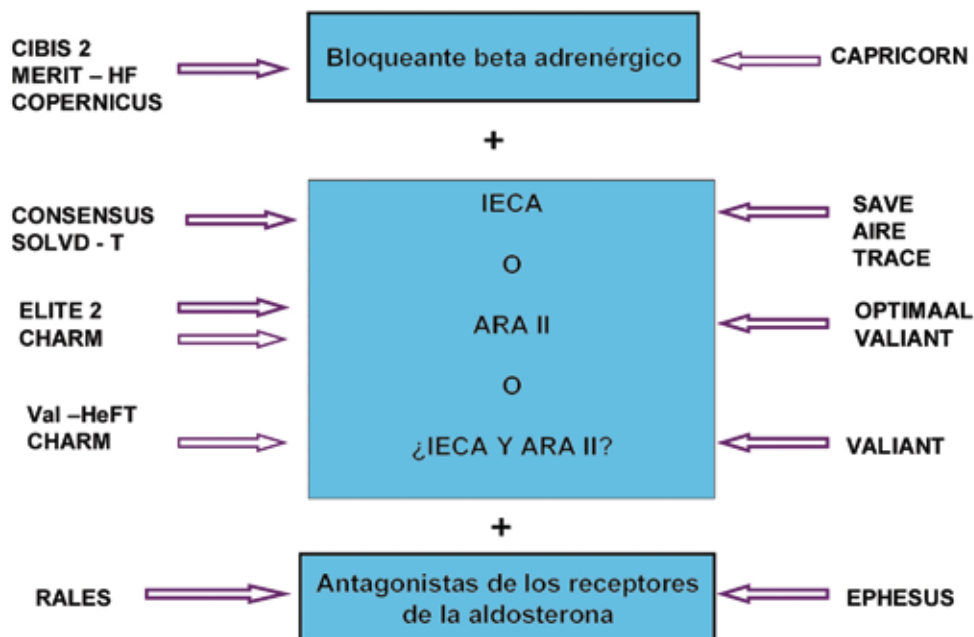


Figura 1. Cuáles son las mejores asociaciones farmacológicas y la evidencia a través de los diferentes ensayos clínicos que avalan las asociaciones entre los diferentes fármacos.

diuréticos tiazídicos, ya que estos últimos aumentan la actividad del sistema nervioso simpático, elemento que no se observa con los antialdosterónicos en población adulta >60 años.

Los efectos adversos que se deben evaluar son la hiponatremia, la hiperkalemia y la ginecomastia entre otros.

6.- Interacciones de eplerenona y amiodarona

Rango de riesgo: **A**, es decir, no existe una interacción conocida hasta la actualidad, salvo que su metabolismo es a través de la isoenzima CYP3A4 de la citocromo P450, en forma leve.

7.- Interacciones de eplerenona y anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina sódica)

Rango de Riesgo: **B**, es decir, que no es necesaria ninguna acción médica significativa.

Tipo de interacción: competición en la unión a proteínas plasmáticas (globulina, alfa 2 globulina), de grado leve, sin significancia terapéutica.

8.- Interacciones de eplerenona e inhibidores moderados de la isoenzima CYP3A4 de la citocromo P450

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 son: ciclosporina, diltiazem, verapamilo, metronidazol, norfloxacin y sertralina, entre los más usados.

Rango de riesgo: **D**. Se debe considerar la modificación de la asociación farmacológica.

Rango de confiabilidad: razonable.

Se debe comenzar con una dosis baja de eplerenona (25 mg/día) y espironolactona, ya que la interacción con inhibidores moderados de la CYP3A4 pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los antialdosterónicos y potenciar su efecto farmacológico.

9.- Interacciones de eplerenona e inhibidores potentes de la isoenzima CYP3A4 de la Citocromo P450

Rango de riesgo: **X**. Se debe evitar esta asociación.

Severidad: mayor.

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 como claritromicina, isoniacida, ketoconazol, quinidina, nicardipina entre otros, producen un incremento clínicamente significativo de las concentraciones plasmáticas de los antialdosterónicos.

10.- Interacciones de eplerenona y fluconazol

Rango de riesgo: **D**. Se debe considerar la modificación de la terapia combinada.

Severidad: mayor.

Fluconazol aumenta en forma clínicamente significativa las concentraciones plasmáticas de los antialdosterónicos. Se debe comenzar con dosis bajas de eplerenona (25 mg/día) o considerar la modificación de la asociación farmacológica.

11.- Interacciones de eplerenona e itroconazol

Rango de riesgo: **X**. Se debe evitar esta asociación.

Severidad: mayor.

La biodisponibilidad absoluta (área bajo la curva) de la eplerenona es 5 veces mayor cuando se asocia con itroconazol, por lo que esta asociación debe evitarse.

12.- Interacciones de eplerenona y ketoconazol

Rango de riesgo: **X**. Se debe evitar esta asociación.

Severidad: mayor.

La biodisponibilidad absoluta (área bajo la curva) de la eplerenona es 5 veces mayor cuando se asocia con ketoconazol, por lo que esta asociación debe evitarse.

13.- Interacciones de eplerenona y antibióticos macrólidos

Rango de riesgo: **C**. Se debe utilizar con precaución y requiere un monitoreo adecuado de la asociación farmacológica.

Severidad: moderada.

Tipo de interacción: Los antibióticos del grupo de los macrólidos son inhibidores de la isoenzima CYP3A4 de la citocromo P450, por lo que aumentan la concentración plasmática de los antialdosterónicos, observándose una biodisponibilidad absoluta de eplerenona de 3 veces su valor esperado.

Dentro de este grupo de fármacos se encuentran: claritromicina y eritromicina, entre otros. También, se encuentra *azitromicina* que es la única aceptable dentro de este grupo de antibióticos que se puede utilizar asociada con mejor perfil de seguridad a los fármacos antialdosterónicos.

14.- Interacciones de eplerenona y antiinflamatorios no esteroideos

Rango de riesgo: **C**. Requiere monitoreo de la asociación farmacológica.

Severidad: moderada.

Dentro de este grupo de fármacos se encuentran: diclofenac, celecoxib, fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketorolac, meloxicam, naproxeno y piroxicam entre otros.

Tipo de interacción: los antiinflamatorios no esteroideos disminuyen el efecto antihipertensivo de los fármacos antialdosterónicos. También, existe mayor riesgo de hiperkalemia particularmente en pacientes con insuficiencia renal asociada.

Antialdosterónicos en la hipertensión arterial refractaria

En pacientes con hipertensión arterial no controlada en cuyo tratamiento esté incluido un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II o un antagonista de los receptores AT1 de la angiotensina II, la adición de 50-100 mg de eplerenona produce una reducción significativa de la presión arterial sistólica y diastólica, con respecto al placebo.

Los antialdosterónicos demostraron ser beneficiosos en reducir la presión arterial, la hipertrofia ventricular izquierda, la microalbuminuria y particularmente efectivos en pacientes con hipertensión arterial resistente.

En pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda, al comparar eplerenona, enalapril o la combinación de ambos, se demostró que la disminución en la presión arterial sistólica era mayor en aquellos que recibían la asociación de estos fármacos, que en los tratados con monoterapia.

Se comparó el efecto nefroprotector de eplerenona y amlodipina en pacientes con hipertensión arterial y microalbuminuria, y se demostró que eplerenona producía una mayor disminución del cociente albúmina/creatinina urinaria que la amlodipina.

Se ha demostrado que eplerenona disminuía el cociente albúmina/creatinina urinaria de manera más marcada que enalapril en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo II y microalbuminuria. Sin embargo, el efecto de ambos era aditivo, debido a que, con la asociación de estos fármacos, se producía una mayor disminución de dicho cociente.

Por lo tanto, los antialdosterónicos, en monoterapia o combinada con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II, tienen propiedades nefroprotectoras y son fármacos muy útiles en pacientes hipertensos con enfermedades renales asociadas¹¹.

Referencias bibliográficas

1. Poggio R, Grancelli HO, Miriuka SG. Understanding the risk of hyperkalaemia in heart failure: role of aldosterone

2. antagonism. *Postgrad Med J* 2010 86: 136-142.
2. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, Kleiman J, Krause S, Burns D, Williams GH. Effects of Eplerenone, Enalapril, and Eplerenone/Enalapril in Patients With Essential Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy: The 4E-Left. Ventricular Hypertrophy Study. *Circulation* 2003; 108: 1831-1838.
3. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen, Bjorn Dahlo CE, Devreux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Stevo J, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Okin PM, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Snapinn SM, Aurup P. Albuminuria and Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy: The LIFE Study. *Ann Intern Med* 2003; 139:901-906.
4. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
5. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B et al, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators (EPHESUS) Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309-1321.
6. EzeKowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 469-477.
7. Nunez L, Caballero R, Gómez R, Vaquero M, Delpón E, Tamargo J. Insuficiencia cardíaca postinfarto. Papel del bloqueo aldosterónico: eplerenona. Mecanismo de acción de la eplerenona. *Rev Esp Cardiol* 2006; 6; Supl: 31B-47B.
8. Werner C, Poss J, Bohm M. Optimal Antagonism of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. Do We Need Dual or Triple Therapy? *Drugs* 2010; 70 (10): 1215-1230.
9. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velázquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N Engl J Med* 2003; 349:1893-906.
10. Wray DW, Supiano MA. Impact of Aldosterone Receptor Blockade Compared With Thiazide Therapy on Sympathetic Nervous System Function in Geriatric Hypertension. *Hypertension*. 2010; 55: 1217-1223.
11. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H et al. Effect of Spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 839-45.