

Palabras clave

Aldosterona, Receptor mineralocorticoide, Espironolactona, Eplerenona.

Abreviaturas utilizadas

ACV: accidente cerebrovascular
ARMC: antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides
PA: presión arterial
RAA: relación cociente Aldosterona - Actividad de la Renina Plasmática
RM: receptor mineralocorticoide

Síntesis Inicial

- El antagonismo competitivo de los bloqueantes de la aldosterona al receptor mineralocorticoide es el principal mecanismo de acción de estas drogas.
- La espironolactona es el primer fármaco utilizado como antagonista de los receptores mineralocorticoides. Su alta afinidad por receptores androgénicos y progesterona, limita su uso por los efectos adversos.
- La eplerenona, nuevo antagonista más selectivo por los receptores mineralocorticoides, permite su uso sin tantos eventos adversos, aunque su potencia antihipertensiva es menor.
- El bloqueo de la aldosterona no solo mejora las alteraciones hidroelectrolíticas y la hipertensión en pacientes con diagnóstico de Aldosteronismo Primario, sino previene el daño de órgano blanco y las complicaciones vasculares.

La aldosterona juega un rol importante en la regulación de la homeostasis hidroelectrolítica y de la PA a través de la regulación del volumen extracelular, el tono vascular y el gasto cardíaco. Desde hace más de medio siglo, sabemos que la aldosterona produce en el tejido epitelial del riñón, retención de sodio y agua y pérdida de potasio e hidrógeno. Sin embargo, en los últimos años, hay evidencias que demuestran que la aldosterona también tiene efectos extrarrenales, independientes de la angiotensina II, mediados por la activación de los receptores mineralocorticoides presentes en el corazón, cerebro y vasos.¹

Recientemente se ha demostrado, tanto experimentalmente como en la práctica clínica, que el incremento de la aldosterona es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Se han observado efectos deletéreos de la aldosterona como la disfunción endotelial, fibrosis miocárdica e hipertrofia cardíaca, fibrosis perivascular y rigidez arterial, fibrosis renal y disfunción renal, activación simpática y ACV. Como contrapartida, el tratamiento con antagonistas de los receptores mineralocorticoides reduce el daño de órgano blanco pro-

vocado por la aldosterona y la mortalidad por insuficiencia cardíaca.

El mecanismo de acción clásico de la aldosterona depende de su unión con su receptor específico intracitoplasmático, el RM, cuya distribución es muy amplia. Así, en tejido epitelial, es posible encontrarlos en el túbulo distal y colector del riñón, en las glándulas sudoríparas y salivales y en la mucosa intestinal del colon. Sin embargo, un concepto más contemporáneo, la aldosterona produce importantes efectos tras interactuar con los RM localizados en el cerebro, en las neuronas límbicas del hipocampo, en los vasos sanguíneos y en los miocitos, fibroblastos y miocitos cardíacos.

Vale decir, en resumen, habría dos mecanismos de acción de la aldosterona:

1. Concepto clásico: la aldosterona se segrega en la zona glomerulosa de la corteza adrenal, se une a receptores MC de las células epiteliales del riñón, a través de un mecanismo genómico lento, modula la transcripción y síntesis de proteínas, cuya acción final es el aumento en la reabsorción de sodio y la eliminación de potasio.

2. Concepto contemporáneo adicional: la aldosterona, segregada también en vasos sanguíneos, corazón y cerebro (acción autócrina y/o parácrina), se une a receptores MC en vasos y corazón y, a través de un mecanismo no genómico, rápido, relacionado a un receptor de membrana, activa citocinas proinflamatorias, provocando disfunción endotelial, liberación de moléculas profibroticas, depósito de colágeno en la matriz extracelular, fibrosis y mayor daño de órgano blanco.

El bloqueo de la aldosterona tiene hoy 3 claras indicaciones:

- Hipertensión en pacientes con Aldosteronismo Primario.** Tradicionalmente el bloqueo de la aldosterona con ARMC está indicado en pacientes con diagnóstico de Aldosteronismo Primario. En principio, en forma temporaria, en aquellos pacientes con Adenoma Productor de Aldosterona previo a la cirugía y en forma definitiva en quienes no aceptan la cirugía adrenal y en los afectados por hiperplasia suprarrenal (Hiperaldosteronismo Idiopático). Varios trabajos epidemiológicos han dado cuenta de una sorpresiva mayor incidencia de Aldosteronismo Primario que la antiguamente estimada.²
- Hipertensión refractaria.** En relación con la hipertensión refractaria, diversos estudios con pequeño número de pacientes demuestran el efecto beneficioso del empleo de bajas dosis de espironolactona. Nishizaka y col. fueron pioneros en demostrar el descenso de la PA en hipertensos refractarios con y sin diagnóstico de Aldosteronismo Primario. Un análisis observacional sobre 1411 pacientes que recibieron espironolactona como cuarta droga antihipertensiva permitió demostrar un significativo descenso de la PA con el agregado de dicho fármaco.^{3,4}
- Insuficiencia Cardíaca CF II –III –IV y post infarto de miocardio.** En los últimos 10 años se han publicado 3 ensayos clínicos que enfatizaron los efectos beneficiosos de los bloqueantes de la aldosterona. El estudio *RALES (Randomized Aldosterone Evaluation Study)* con espironolactona en pacientes con insuficiencia cardíaca CF III-IV y el estudio *EPHESUS (Eplerenone Post Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study)* con Eplerenona en insuficiencia cardíaca post Infarto agudo de miocardio, demostraron disminución de la mortalidad total, de la mortalidad cardiovascular y de la tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Recientemente el estudio *EMPHASIS (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure)* también reveló el beneficio de eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca CF II.⁵⁻⁷

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LOS MINERALOCORTICOIDES

Espironolactona

Es la primera droga con efecto antagonista competitivo del receptor MC. Se utiliza desde hace más de 50 años como

un diurético ahorrador de potasio, específicamente en los cuadros de ascitis, y en el Aldosteronismo Primario. Luego del estudio *RALES* su prescripción aumentó de modo significativo en los casos de insuficiencia cardíaca crónica.^{5,8}

El mecanismo de acción de la espironolactona a nivel renal es un antagonismo competitivo por el receptor MC en el túbulo distal y colector del nefrón, que induce un incremento de la excreción urinaria de agua y sodio y una disminución de la excreción de potasio.

La espironolactona se absorbe en el tracto gastrointestinal y se metaboliza en el hígado. Algunos de sus metabolitos son farmacológicamente activos como el canreonato de potasio (canrenona). Su vida media circulante es de 85 minutos y se elimina fundamentalmente por orina. La dosis utilizadas más comúnmente son entre 25 y 200 mg/día.

Debido a su alta afinidad por los receptores androgénicos los pacientes varones pueden presentar efectos adversos como ginecomastia, mastodinia, disfunción eréctil, mientras que en las mujeres es factible observar alteraciones del ciclo menstrual y tensión mamaria. Estos efectos dependen de la dosis y del tiempo de suministro. Si bien no ha sido posible demostrar causalidad, ha sido puntualizado un aumento de la frecuencia de cáncer mamario con el uso prolongado de este fármaco. Entre otros efectos adversos, la espironolactona puede ocasionar gastritis, úlcera digestiva, somnolencia, letargia y cefaleas.

Con el fin de valorar si la RAA tiene valor predictivo de la eficacia de los diferentes diuréticos se diseñó el estudio *RENALDO (RENin-ALDOsterone)*. Este demostró que el valor de la RAA no predice la eficacia de algún diurético en especial (tiazidas vs. antialdosterónicos) y que el empleo de 50 mg por día de espironolactona fue más efectivo, para disminuir la PA, que 2.5 mg por día de bendroflumetiazida, sin importar el nivel de aldosterona plasmática. Sin embargo, se requieren de datos más convincentes para recomendar a los antialdosterónicos en reemplazo de los diuréticos tiazídicos como drogas de primera elección en hipertensión no complicada.⁹

Eplerenona

Es una droga que, al igual que la espironolactona, bloquea en forma competitiva los RM pero en este caso con una alta selectividad por lo que carece de efectos antiandrogénicos y progestágenos.

Se absorbe por vía gastrointestinal en forma rápida, luego de 2 horas alcanza las concentraciones plasmáticas máximas. Se metaboliza en el hígado, mediante el sistema enzimático P450 (CYP3A4) y se elimina en forma de metabolitos inactivos por orina y heces.

El efecto antihipertensivo de la eplerenona es inferior a la amlodipina y la espironolactona. En este último caso se observó específicamente en pacientes con diagnóstico de Aldosteronismo Primario.¹⁰ En modelos animales se ha demostrado que la eplerenona disminuye la hipertrofia ventricular izquierda, mejora el remodelado cardíaco y reduce la tasa de fibrosis cardíaca luego de un infarto. Un estudio que comparó los efectos del enalapril, la eplerenona y la combinación

de ambos, demostró que esta última redujo la PA, la masa del ventrículo izquierdo y la incidencia de microalbuminuria en pacientes con hipertensión esencial e hipertrofia ventricular izquierda.¹¹

La eplerenona es bien tolerada en pacientes con hipertensión o insuficiencia cardíaca, ya que en el estudio EPHEBUS la tasa de reacciones adversas de esta droga fue similar a la de placebo. El efecto adverso más grave fue la hiperpotasemia (>6 mEq/l), detectada en el 5.5% de los pacientes que recibieron eplerenona. El riesgo de hiperpotasemia fue mayor en sujetos con insuficiencia renal, diabetes y microalbuminuria. También puede provocar aumentos leves en las concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos, creatinina y ácido úrico.

Debido a su metabolismo por el CYP3A4, se debe tener precaución al combinar la eplerenona con fármacos inductores de esta enzima (rifampicina, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) y con aquellos que la inhiben (antifúngicos azólicos, verapamilo, diltiazem, macrólidos e inhibidores de la proteasa). Para evitar la hiperpotasemia, la eplerenona no debe administrarse junto con diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de este ión.

La eplerenona está contraindicada en pacientes con hiperpotasemia (potasio >5.5 mEq/l) e insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min).

Bibliografía sugerida:

1. Cohn JN, Colucci W. Cardiovascular effects of aldosterone and post-tacite myocardial infarction pathophysiology. *Am J Cardiol* 2006; 97 (10A): 4F-12F
2. Lim PO, Jung RT, Mac Donald TM. Raised aldosterone to renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone: a prospective cohort follow-up study. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 756-760
3. Chapman N, Dobson J, Wilson S y col. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49:839-845.
4. Calhoun DA, Jones D, Textor S y col. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117: e510-e526.
5. Pitt B, Zannad F, Remme WJ y col. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717
6. Pitt B, Remme W, Zannad F y col. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309-1321.
7. Zannad F, McMurray JJ, Krum H y col; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364:11-21.
8. Jurlink DN, Mamdani M, Lee D y col. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-551
9. Parthasarathy HK, Alhashmi K, McMahon AD y col. Does the ratio of serum aldosterone to plasma renin activity predict the efficiency of diuretics in hypertension? Results of RENALDO. *J Hypertens* 2010; 28: 170-177
10. Weinberger MM, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15:709-716
11. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R y col. 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.